

П.В. Бовтюшко, В.А. Улятовский, В.Г. Бовтюшко,
А.Е. Филиппов, О.В. Трофимова

Толщина комплекса «интима-медиа» общих сонных и бедренных артерий как маркер субклинического атеросклероза: взаимосвязь с модифицируемыми и не модифицируемыми сердечно-сосудистыми факторами риска

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Резюме. Увеличение толщины комплекса «интима-медиа» в дистальном сантиметре задней стенки общей сонной артерии более верхней границы нормы расценивается как начальный признак атеросклеротического поражения артерий и как один из главных критериев доклинического атеросклероза. В то же время для научных исследований отмеченное значение толщины комплекса «интима-медиа» не является вполне корректным, так как не учитывает возраст и пол пациента. Исследована толщина комплекса «интима-медиа» общей сонной и бедренной артерий в изолированной выборке 207 мужчин, не имеющих клинических признаков атеросклероза (2414 наблюдений). Изучена ее взаимосвязь с модифицируемыми и немодифицируемыми сердечно-сосудистыми факторами риска. Выявлено, что такие факторы риска, как возраст, уровень систолического артериального давления и общего холестерина, являющиеся главными составляющими принятых моделей стратификации суммарного сердечно-сосудистого риска, значимо связаны с толщиной комплекса «интима-медиа» общей сонной и бедренной артерий. В то же время в 68% случаев ее величина зависит от других (в данном случае – неучтенных) факторов риска. Полагаем, что величина толщины комплекса «интима-медиа» может иметь самостоятельное прогностическое значение как маркер субклинического атеросклероза.

Ключевые слова: комплекс «интима-медиа», общая сонная артерия, бедренная артерия, факторы риска, когорта низкого сердечно-сосудистого риска, атеросклероз, клинические проявления атеросклероза, Фремингемское исследование, алгоритм Systematic coronary risk evaluation.

Введение. Неинвазивные технологии для диагностики субклинического атеросклероза включают ультразвуковое исследование (УЗИ) толщины комплекса «интима-медиа» (ТИМ) общих сонных и бедренных артерий (ОСА и БА), компьютерную томографию (уровень коронарного кальция), магнитно-резонансную томографию, оценку лодыжечно-плечевого индекса и эндотелий-зависимой вазодилатации плечевой артерии в тесте с реактивной гиперемией [1, 4, 12]. Наиболее доступным как для научных исследований, так и для первичной оценки наличия и выраженности субклинического атеросклероза (в том числе для скрининга) является УЗИ сосудов мышечно-эластического типа, доступных эхолокации. Максимальной нормальной величиной ТИМ дальней стенки в дистальной части ОСА для мужчин является 1,0 мм [2, 5].

Увеличение ТИМ в дистальном сантиметре задней стенки ОСА более верхней границы нормы расценивается как начальный признак атеросклеротического поражения артерий и как один из главных критериев доклинического атеросклероза [10, 13]. В то же время для научных исследований отмеченное значение ТИМ не является вполне корректным, так как не учитывает

возраст и пол пациента. Согласно консенсусу американского общества эхокардиографии, Мангеймскому консенсусу, величина ТИМ оценивается в процентах. Достоверно высокими, изменяющими категорию риска пациента, считаются значения ТИМ \geq 75-го перцентиля с коррекцией по возрасту и полу [11].

Цель исследования. Оценить величину ТИМ общей сонной и бедренной артерий в изолированной выборке мужчин – работников нефтеперерабатывающего предприятия (НПП), не имеющих клинических признаков атеросклероза, и изучить ее взаимосвязь с модифицируемыми и немодифицируемыми сердечно-сосудистыми факторами риска (ФР).

Материалы и методы. Проанализированы результаты комплексного обследования состояния здоровья социально однородной группы мужчин (n=207) – работников НПП, проживающих в г. Кириши Ленинградской области и находящихся под диспансерным динамическим наблюдением на протяжении 10 лет. Пациенты считались пригодными для включения в исследование, если у них отсутствовали клинические проявления атеросклероза, но существовал риск их развития вследствие:

– наличия нескольких ФР (≥ 2), даже если при оценке по таблице Systematic coronary risk evaluation (SCORE) 10-летний риск фатального исхода заболевания не превышал 5%;

– наличия (или отсутствия) клинических проявлений атеросклероза с одним умеренно выраженным ФР, например – общий холестерин (ОХС) > 5 ммоль/л, или холестерин липопротеидов низкой плотности (ХСЛНП) ≥ 3 ммоль/л, артериальное давление (АД) – в пределах 140/90–160/100 мм рт. ст.;

– отягощенного семейного анамнеза: начало ишемической болезни сердца (ИБС) или другого сосудистого заболевания у ближайших родственников больного по мужской линии < 55 лет, по женской линии < 65 лет;

– наличие какого-либо из следующих критериев: курение в анамнезе, наличие любой из нижеследующих характеристик метаболического синдрома: индекс массы тела > 25 кг/м², сывороточные триглицериды $\geq 1,7$ ммоль/л, ; холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) $< 1,0$ ммоль/л, АД $\geq 130/85$ мм рт. ст.

Возраст пациентов составил от 22 до 62 лет, из них до 50 лет – 32%, от 50 лет и старше – 68%. Наиболее распространенными по частоте выявления были нарушения липидного обмена. Гиперхолестеринемия (ГХС) $> 5,2$ ммоль/л, была выявлена у 87%, гиперлипидемия ХС ЛПНП $> 3,4$ ммоль/л – у 86%, ХС ЛПВП $< 1,0$ ммоль/л – у 57% и гипертриглицеридемия (ТГ) $> 1,7$ ммоль/л – у 47% обследованных лиц. Артериальная гипертензия (АГ) I–II степени была диагностирована у 26%, 31% обследованных мужчин были активными курильщиками, неблагоприятная наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ) выявлялась в 18% случаев.

Каждый пациент проходил углубленное медицинское обследование, включавшее сбор жалоб, врачебный осмотр, общеклинические анализы крови и мочи, биохимическое исследование крови, регистрацию электрокардиограммы (ЭКГ), УЗИ сердца и внутренних органов живота, щитовидной железы, консультации специалистов (кардиолога, эндокринолога и хирурга) не реже двух раз в год.

Для оценки структурно-морфологических признаков субклинического атеросклероза использовалось УЗИ общих сонных и бедренных артерий. Диагностика проводилась по очереди двумя специалистами на аппарате Logik 400 (США). Факт субклинического атеросклероза устанавливался лишь в том случае, если средняя величина ТИМ, измеренная для ОСА и/или БА, была равна или превышала ее среднее значение в 75-м процентиле с коррекцией по возрасту и полу [8, 11]. Пороговая величина ТИМ ОСА для мужчин до 40 лет составляет 0,70 мм, от 40 до 50 лет – 0,80 мм, старше 50 лет – 0,90 мм и от 65 и старше – 1,21 мм.

Математическая обработка результатов проводилась с помощью пакета прикладных статистических программ CCS «Statistica for Windows» v.6.0.437.0» (2002).

Результаты и их обсуждение. Общее количество валидных наблюдений за 10-летний период времени составило 2414. Средний возраст пациентов за весь период наблюдения составил $48,7 \pm 2,1$ лет (55,0 лет в 75 процентиле). Средние значения величины комплекса ТИМ в бассейне правой и левой СА значимых различий не имели и составили 0,77 и 0,80 мм, что в целом соответствовало пороговым величинам ТИМ СА для мужчин возрасте от 40 до 50 лет. Средняя величина ТИМ в 75 процентиле составила 0,85 мм, что также соответствовало возрасту в 55 лет.

Для оценки сопоставимости критериев Мангеймского консенсуса с результатами, полученными нами в ходе исследования ТИМ ОСА, было отобрано 1008 наблюдений (включая повторные) за лицами в возрастном диапазоне от 22 до 72 лет, 10-летний риск развития ССЗ у которых, согласно Фрамингемскому алгоритму и алгоритму SCORE, расценивался как низкий. Результаты расчетов представлены в таблице 1, из которой следует, что пороговая величина ТИМ (75 перцентиль) этих субъектов во всем возрастном диапазоне полностью совпадала с международными стандартами и не требовала внесения каких-либо изменений в последующие статистические расчеты.

Таблица 1

Средние величины ТИМ ОСА в когорте низкого сердечно-сосудистого риска

Возраст, лет	n	\bar{x}	95% ДИ		75 перцентиль
			- 95	+ 95	
До 39	210	0,61	0,59	0,63	0,70
40–49	190	0,72	0,69	0,75	0,80
50–59	444	0,83	0,80	0,87	0,90
60 и старше	184	0,94	0,91	0,98	1,05

При измерении комплекса ТИМ правой и левой БА его средняя величина составляла 0,93 мм, она была одинаковой как справа, так и слева и значимо ($p < 0,01$) отличалась от величины ТИМ ОСА. Средняя величина ТИМ БА в 75 процентиле была также значимо больше, чем в ОСА и составляла 1,05 ($p < 0,01$). Для сопоставимости данных на когорте наблюдений низкого риска нами были разработаны возрастные нормы ТИМ для БА. В возрастном диапазоне от 22 до 39 лет ее среднее значение составило 0,79 мм, в возрасте от 40 до 49 лет – 0,88 мм, от 50 до 59 лет – 0,95 мм, от 60 лет и старше – 1,10 мм. Средние значения ТИМ БА в 75-м процентиле составили: в возрасте от 30 до 39 лет – 0,90 мм, от 40 до 49 лет – 0,95 мм и от 50 лет до 59 лет – 1,00 мм, от 60 лет и старше – 1,20 (табл. 2).

Для дальнейших расчетов все значения ТИМ были переведены в бинарный ряд. Если среднее значение ТИМ ОСА или БА конкретного субъекта с коррекцией

Таблица 2

Средние величины ТИМ БА в когорте низкого сердечно-сосудистого риска с учетом возраста

Возраст, лет	n	\bar{x}	95% ДИ		75 процентиль
			- 95	+ 95	
До 39	210	0,79	0,76	0,81	0,90
40–49	190	0,88	0,86	0,91	0,95
50–59	444	0,95	0,91	0,98	1,00
60 и старше	184	1,10	1,06	1,15	1,20

по возрасту была меньше величине ТИМ в 75-м процентиле, ей присваивался код «0». Для лиц, среднее значение ТИМ которых равнялось или было выше отмеченной границы, присваивался код «1». Таким образом, факт о наличии субклинического атеросклероза по величине ТИМ устанавливался лишь при условии: ТИМ i-го субъекта \geq ТИМ 75% (с коррекцией по возрасту).

Частота увеличения ТИМ выше возрастной нормы в ОСА составляла 14,9% и в БА – 29,4%. Из 2414 наблюдений увеличение ТИМ более 75-го перцентиля хотя бы в одном сосудистом бассейне (ОСА и/или ОБА) регистрировалось в 35,1% случаев и в 10,4% случаях результаты исследований бассейнов СА и БА совпадали.

Показано, что возрастная динамика ТИМ как ОСА так и БА характеризуется почти линейной зависимостью: ТИМ увеличивается в среднем на 0,10 мм на протяжении каждого последующего десятилетия или на 0,01 мм в год, что полностью согласуется с данными крупных международных исследований, проведенных на протяжении последних 10–15 лет. В то же время в значительной части наблюдений (35,1%) ТИМ БА и ОСА оказалась больше возрастной нормы, что позволило рассматривать эту когорту как лиц с субклиническим атеросклерозом.

В Фремингемском исследовании суррогатным маркером субклинического атеросклероза считался возраст [8]. Для оценки взаимосвязи возраста с признаками субклинического атеросклероза нами проанализирована частота выявления утолщения комплекса «интима-медиа» ОСА и БА в возрастных группах от 22 до 39 лет, от 40 до 49 лет, от 50 до 59 лет и от 60 и старше (60–72 года) по результатам всех (включая повторные) наблюдений. Полученный результат представлен на рисунке 1. Установлено, что в возрасте от 22 до 39 лет увеличение ТИМ более порогового уровня (75 перцентиль) наблюдалось в 12,4% случаев, в возрасте 40–49 лет – в 31,0%, 50–59 лет – в 41,4% и в возрасте от 60 лет и старше – в 61,8% случаев. Все различия были достоверны в пределах 95% ДИ.

Выявлено, что частота субклинического атеросклероза имеет весьма «жесткую», близкую к прямо пропорциональной зависимость от возраста. В то же время между пожилым возрастом (60 лет и старше) и субклиническим атеросклерозом отсутствует знак равенства, поскольку в 38,2% случаев отмеченный признак в данном возрастном диапазоне не выявлялся. Однако, хоть и в незначительном числе случаев (12,4%), признаки субклинического атеросклероза встречались и у лиц молодого (до 39 лет) возраста. Иными словами, молодой возраст еще не является гарантом отсутствия субклинического атеросклероза, а пожилой возраст – обязательным фактором его наличия.

Современные системы стратификации риска (Фремингемский алгоритм), помимо возраста, пола и курения, учитывают такие модифицируемые ФР, как величина систолического АД, уровень ОХ (модель SCORE) и ЛПВП [7, 9]. Алгоритм Prospective cardiovascular Munster study (PROCAM), помимо перечисленных факторов, учитывает уровень ЛПНП, триглицеридов и наличие или отсутствие диабета [6]. Для оценки взаимосвязи этих ФР с величиной ТИМ проанализированы средние значения и частота встречаемости этих признаков выше предельных величин

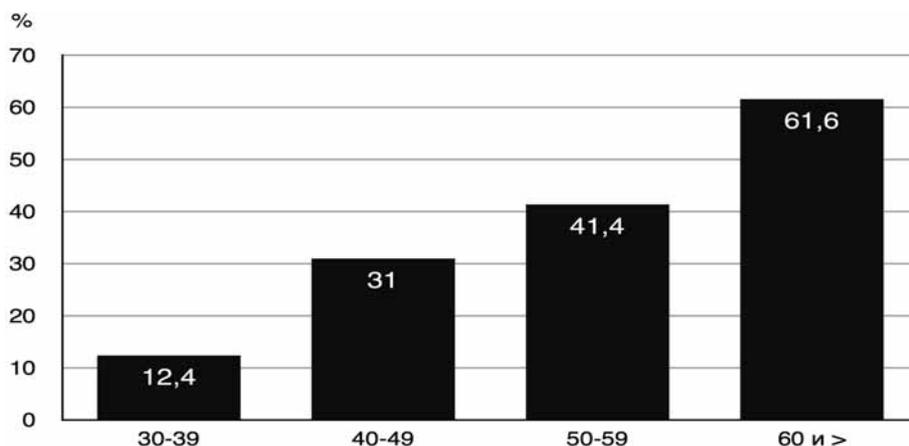


Рис. 1. Частота выявления признаков субклинического атеросклероза по результатам оценки ТИМ ОСА и БА

в 2-х выборках. Первую выборку (n=848) составили наблюдения со средними значениями ТИМ ОСА и БА более 75 перцентилия, вторую выборку составили оставшиеся наблюдения. При анализе липидограммы использовали правило «пятерки»: ОХ<5 ммоль/л, индекс атерогенности <4, ЛПНП<3 ммоль/л, ТГ<2 ммоль/л, ЛПВП<1 ммоль/л, которые были приняты за верхнюю границу нормы [3]. Состояние нормотензии по уровню систолического АД оценивалось при его величине не более 140 мм рт. ст.

Установлено, что частота выявления случаев систолической АГ в группе лиц с величиной ТИМ >75-го перцентилия составляла 30%, тогда как у лиц с величиной ТИМ в пределах возрастной нормы – только в 14,2% случаев (p < 0,01). Частота выявления ГХС при величине ТИМ более или менее 75-го перцентилия составляла 64,5 и 54,7% соответственно (p<0,05). По частоте выявления гипер-ЛПНП, гипер-ТГ и гипо-α-ЧХС ЛПВП, значимых различий получено не было (рис. 2).

Последующий анализ частоты выявления случаев систолической АГ и ГХС в зависимости от возраста в двух группах выявил значимые отличия. В группе пациентов с признаками субклинического атеросклероза (от 30 до 59 лет) эти ФР встречались значимо чаще. В то же время в возрастном диапазоне от 60 лет и старше значимых различий не определялось.

С целью дополнительной оценки взаимосвязи этих ФР с величиной ТИМ для группы пациентов от 20 до 59 лет был использован пошаговый многомерный регрессионный анализ. Зависимой переменной (Y) являлась величина ТИМ. В качестве влияющих факторов рассмотрены возраст, уровень систолического АД и общего ХС. Показано, что величина ТИМ имела прямую зависимость (в порядке убывания) от возраста, величины систолического АД и уровня ХС. Свободный член (a) равнялся -2,81 с уровнем значимости p=0,000000..., коэффициенты регрессии таких

ФР, как возраст, АД систолическое и ОХ, составили 0,084, 0,013 и 0,108 соответственно (p<0,01). Модель была информативна (R=0,57) и значима (F-критерий =87,5; p=0,0000). В то же время обращало внимание, что отмеченные ФР объясняли дисперсию величины ТИМ лишь на 32% (R²=0,32).

Закключение. Выявлено, что такие ФР, как возраст, уровень систолического АД и ХС, являющиеся главными составляющими принятых моделей стратификации суммарного сердечно-сосудистого риска, значимо связаны с толщиной комплекса «интима-медиа» крупных артерий мышечно-эластического типа. В то же время в 68% случаев толщина комплекса «интима-медиа» зависит от других (в данном случае – неучтенных) ФР. Эти данные позволяют предположить, что величина ТИМ ОСА и БА как маркер субклинического атеросклероза может иметь самостоятельное прогностическое значение.

Литература

1. Бовтюшко, П.В. Влияние профилактических мероприятий на показатели функции эндотелия у пациентов с артериальной гипертензией / П.В. Бовтюшко [и др.] // Вестн. Росс. воен.-мед. акад. – 2009. – № 4 (28). – С. 148–152.
2. Национальные клинические рекомендации. Раздел I. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. – М.: Силиция-Полиграф, 2008. – С. 23.
3. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2007. – С. 5–23.
4. Рогоза, А.Н. Современные методы оценки состояния сосудов у больных артериальной гипертензией / А.Н. Рогоза // М., РКНПК, 2008. – С. 71.
5. Шальнова, С.А. Оценка суммарного риска сердечно-сосудистых заболеваний. Комментарии к европейским рекомендациям по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний / С.А. Шальнова // Рацион фармакоптер. – 2005. – С. 54–56.
6. Assmann, G. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the

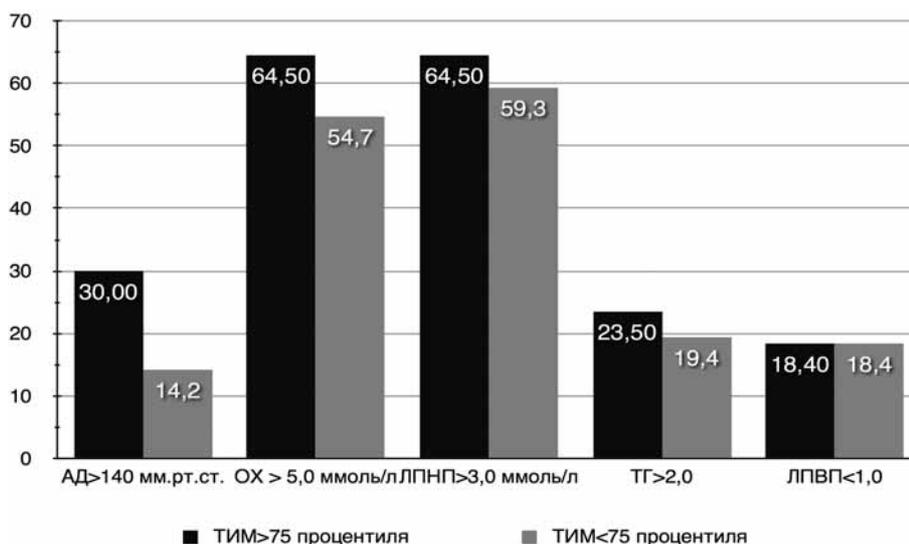


Рис. 2. Частота выявления случаев систолической артериальной гипертензии и нарушений липидного обмена в неоднородных по величине ТИМ группах

- prospective cardiovascular Munster (PROCAM) study / G. Assmann, P. Cullen, H. Schulte // *Circulation*. – 2002. – Vol. 105 – P. 310–315.
7. Conroy, R.M. Estimation of ten year risk of fatal cardiovascular disease in Europa: the SCORE project / R.M. Conroy [et al.] // *Eur. heart j.* – 2003. – P. 987–1003.
 8. Crouse, J. Effect of Rosuvastatin on Progression of Carotid Intima-Media Thickness in Low-Risk Individuals With Sub clinical Atherosclerosis / J. Crouse [et al.]. – The Meteor Trial. *JAMA*, 2007. – P. 297.
 9. Grundy, S.M. Adult Treatment Panel III (Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults) / S.M. Grundy [et al.] // *JAMA*, 2001. – Vol. 285. – P. 2486.
 10. Hodis, H.N. The role of carotid arterial intima-media thickness in predicting clinical coronary events / Hodis H.N. [et al.]. – *Ann intern. Med.*, 1998 – P. 2–9.
 11. Stein, J.S. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: summary and discussion of the american society of echocardiography consensus statement / J.S. Stein, C.E. Korcarz, W.S. Post // *Preventive cardiology*. – Winter, 2009. – P. 34–38.
 12. Taylor, A. Executive summary – can atherosclerosis imaging techniques improve the detection of patients at risk for ischemic heart disease? / A. Taylor, C. Merz, J. Udelson // *Journal of the American college of cardiology*. – 2003 – Vol. 41, No. 11. – P. 31–37.
 13. Terry, G.L. Progression of carotid artery atherosclerosis: associations with CAD and risk factors (abstr.) / G.L. Terry [et al.] // *Circulation*, 2000. – P. 102.

P.V. Bovtyushko, V.A. Ulyatovsky, V.G. Bovtyushko, A.E. Filippov, O.V. Trofimova

The carotid and femoral arterial intima-media thickness as a marker of subclinical atherosclerosis: relationship with modified and not modified cardiovascular risk factors

Abstract. *Increasing the thickness of intima-media in the distal centimeter of the back wall of the common carotid artery over the upper limit of normal is considered as the initial symptom of atherosclerotic arterial disease, and as one of the main criteria for preclinical atherosclerosis. At the same time, the research noted the value thickness of intima-media is not entirely correct because it does not take into account the age and sex of the patient. The carotid and femoral arterial intima-media thickness in an isolated sample of 207 men without clinical evidence of atherosclerosis (2414 observations) was investigated. Relationship with the main modified and not modified cardiovascular risk factors was studied. Revealed that risk factors such as age, systolic blood pressure and cholesterol, which are the main components of the total cardiovascular risk-stratification models, were significantly associated with the carotid and femoral arterial intima-media thickness. At the same time, 68% of its value depends on other factors (in this case – not counted). This result suggests that arterial intima-media thickness as a marker of subclinical atherosclerosis may have independent prognostic significance.*

Key words: *arterial intima-media thickness, common carotid artery, femoral artery, risk factors, low cardiovascular risk cohort, atherosclerosis, clinical manifestations of atherosclerosis, the Framingham study, the algorithm Systematic coronary risk evaluation.*

Контактный телефон: +7-921-947-23-36; e-mail: bovtushko@me.com