

УДК 616.13-004.6

АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКАЯ БЛЯШКА В РЕГИОНАРНЫХ СОСУДИСТЫХ БАССЕЙНАХ ОБЩЕЙ СОННОЙ И БЕДРЕННОЙ АРТЕРИЙ КАК МАРКЕР СУБКЛИНИЧЕСКОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА

Бовтюшко П.В., Гришаев С.Л., Филиппов А.Е.

*ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ,
Санкт-Петербург, e-mail: grishaev_med@mail.ru*

Исследована частота выявления атеросклеротических бляшек (АБ) в общей сонной и бедренной артериях в изолированной выборке 207 мужчин, не имеющих клинических признаков атеросклероза (2414 наблюдений). Изучена взаимосвязь с модифицируемыми и немодифицируемыми сердечно-сосудистыми факторами риска. Такие «большие» факторы риска, как возраст, систолическое артериальное давление и холестерин были значимо связаны с частотой выявления атеросклеротических бляшек в общей сонной и бедренной артериях. В то же время 68% значимости зависело от других факторов. Для того чтобы оценить влияние факторов риска на единственный изучаемый признак, был проведен линейный многофакторный регрессионный анализ. Зависимой переменной являлась суммарное количество бляшек, выявляемых методом УЗИ по всем изученным сосудистым бассейнам. В качестве влияющих факторов рассмотрены переменные, в отношении которых была выявлена достоверная связь с частотой обнаружения АБ, а именно: возраст, уровень ЛПНП, ЛПВП и триглицеридов. Полученный результат позволяет предполагать, что толщина показателя «интима-медиа» как маркер субклинического атеросклероза может иметь самостоятельное прогностическое значение.

Ключевые слова: атеросклеротическая бляшка, общая сонная артерия, бедренная артерия, сердечно-сосудистые факторы риска, толщина интима-медиа артерии, атеросклероз

THE CAROTID AND FEMORAL ARTERIAL INTIMA-MEDIA THICKNESS AS A MARKER OF SUBCLINICAL ATHEROSCLEROSIS

Bovtyushko P.V., Grishaev S.L., Filippov A.E.

Military Medical Academy, St. Petersburg, e-mail: grishaev_med@mail.ru

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). In order to evaluate the impact risk factors on the studied large sign – was performed a linear multifactor regression analysis. The dependent variable is the total number of plaques detected by ultrasound in all investigated vascular beds. As the variables influencing factors discussed in relation to which there was a significant relationship with the frequency of detection of plaques, namely: age, LDL cholesterol, HDL cholesterol and triglycerides. This result suggests that arterial intima-media thickness as a marker of subclinical atherosclerosis may have independent prognostic significance.

Keywords: atherosclerotic plaque, common carotid artery, femoral artery, cardiovascular risk factors, arterial intima-media thickness, atherosclerosis

Атеросклероз – медленно прогрессирующее хроническое заболевание с продолжительным, на протяжении нескольких десятилетий, субклиническим периодом. Именно на этом этапе происходят те процессы, которые знаменуют переход от обратимых изменений сосудов к органическому поражению с последующим неизбежным прогрессированием и поражением органов-мишеней, запуском порочных кругов, вовлечением новых патогенетических механизмов, развитием артериальной гипертонии (АГ), коронарогенного поражения миокарда, ишемической патологии почек, головного мозга, сетчатки и других органов и тканей. Непосредственным проявлением атеросклеротического процесса являются атеросклеротические бляшки (АБ). Поскольку атеросклероз – генерализованный процесс, атеросклеротические изменения

стенки в одном сосудистом бассейне отражают состояние и других региональных сосудистых бассейнов [8, 11].

Следует отметить, что субклинический атеросклероз не обязательно обозначает такое благоприятное течение процесса, при котором нет заметного роста бляшек в просвет сосудов, а также их разрывов. Известно, что к развитию острых коронарных событий нередко приводят бляшки, не создающие выраженных стенозов и, как правило, невидимые при рентгеноконтрастной ангиографии. Рано или поздно очередная такая бляшка с лопнувшей крышкой может привести не только к клинически манифестному сердечно-сосудистому заболеванию (инфаркту миокарда, инсульту и др.), но и вызвать внезапную сердечную смерть на фоне полного, казалось бы, здоровья. Многие разрывы бляшек протекают

асимптомно. В небольшом исследовании А.Р. Burke et al. (2001) из 142 мужчин, умерших от внезапной сердечной смерти, у 61% были обнаружены признаки уже заживших разрывов бляшек, которые никак не проявлялись клинически.

АБ определяется как фокальная структура, выступающая в просвет артерии не менее чем на 0,5 мм или на 50% от величины ТИМ прилегающих участков артерии, или как имеющая толщину, измеренную как расстояние между линиями раздела «медиа-адвентиция» и «просвет артерии – интима» более 1,5 мм [10]. Наличие атеросклеротических бляшек в сонных артериях по данным проспективных исследований является критерием стратификации риска развития инсульта и ИБС, в ряде случаев, даже более строгим предиктором, нежели утолщение стенки [3].

Цель исследования: изучить распространенность субклинического атеросклероза по частоте обнаружения АБ в общей сонной и бедренной артериях (ОСА и БА) в изолированной социально однородной выборке мужчин, не имеющих клинических признаков атеросклероза, и оценить взаимосвязь с модифицируемыми и немодифицируемыми сердечно-сосудистыми факторами риска (ФР).

Материалы и методы исследования

Работа основана на результатах комплексного обследования состояния здоровья социально однородной группы мужчин ($n = 207$), проживающих в г. Кириши Ленинградской области и находящихся под диспансерном динамическом 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 SCORE 10-летний риск фатального исхода заболевания не превышал 5%;
- лица без клинических проявлений атеросклероза с одним умеренно выраженным ФР, например – ОХС > 5 ммоль/л, или ХСЛНП ≥ 3 ммоль/л, АД – в пределах 140/90–160/100 мм рт.ст.;
- лица с отягощенным семейным анамнезом: начало ИБС или другого сосудистого заболевания у ближайших родственников: больного по мужской линии < 55 лет, по женской линии < 65 лет;
- 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, ; ХС ЛПВП $< 1,0$ ммоль/л, артериальное давление $\geq 130/85$ мм рт. ст.

Возраст пациентов по данным первичного обследования, 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 ($> 5,2$ ммоль/л, ГХС) была выявлена у 87%, гипер-

липопротеинемия (ХС ЛПНП $> 3,4$ ммоль/л) – у 86%, гипо- α -холестеринемия (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, и неблагоприятная наследственность по 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 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). Наличие бляшки и факт существования субклинического атеросклероза устанавливали в том случае, если толщина фокальной структуры была не менее чем на 50% больше толщины окружающей стенки [6, 9].

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

Результаты исследования и их обсуждение

Средний возраст пациентов за весь период наблюдения составил 48,7 лет. При первичном обследовании самому молодому участнику исследования было 22 года, самому старому – 64 года. Анализу были подвергнуты все наблюдения, включая повторные. Общее количество валидных наблюдений за 10-летний период времени составило 2414.

При анализе частоты выявления атеросклеротических бляшек в ОСА (табл. 1) обнаружено, что процент лиц, свободных от бляшек в измеряемых сегментах левой и правой СА, составил 78%. Одиночная бляшка хотя бы в одной из артерий регистрировалась в 8,9% случаев, 2 бляшки – в 9,1%, 3 и более бляшек – в 4,0% случаев. Таким образом, признаки субклинического атеросклероза по факту обнаружения бляшки демонстрировало 22% обследуемых лиц.

Анализ частоты выявления атеросклеротических бляшек в БА (табл. 2) показал, что процент лиц, свободных от бляшек в измеряемых сегментах левой и правой БА, составил 52,3%, что значительно меньше, чем при исследовании ОСА. Одиночная бляшка хотя бы в одной из артерий регистрировалась в 12,9% случаев, 2 бляшки – в 18,4%, 3 и более бляшек – в 16,3% случаев. Таким образом, признаки субклинического атеросклероза по факту обнаружения хотя бы одной бляшки в БА демонстрировало 46,7% наблюдений.

Таблица 1
Частота выявления атеросклеротических бляшек в ОСА за 10-летний период наблюдения

Показатель	Частота, %	95 % ДИ	
		- 95 %	+ 95 %
Отсутствие бляшек в ОСА, %	78,0	74,7	81,3
1 бляшка в ОСА, %	8,9	6,6	11,1
2 бляшки в ОСА, %	9,1	6,8	11,3
3 и более бляшки в ОСА	4,0	2,4	5,6

Таблица 2
Частота выявления атеросклеротических бляшек в БА за 10-летний период наблюдения

Показатель	Среднее значение	95 % ДИ	
		-95 %	+95 %
Отсутствие бляшек в БА, %	52,3	48,4	56,3
1 бляшка в БА, %	12,9	10,3	15,6
2 бляшки в БА, %	18,4	15,4	21,5
3 и более бляшки в БА	16,3	13,4	19,2

Частота выявления атеросклеротических бляшек за весь период наблюдения по всем сосудистым бассейнам составила 51,1% (1234 случая). Одна бляшка и более в любом из 4 исследованных бассейнов определялась в 51,1% случаев, 2 бляшки и более – в 38% случаев, 3 бляшки и более – в 26% случаев, 4 бляшки и более – в 17,6% случаев и 5 бляшек и более – в 9,2% случаев.

При анализе встречаемости АБ в зависимости от возраста выявлено, что в интервале от 22 до 39 лет частота выявления хотя бы одной бляшки во всех исследованных бассейнах не превышала 10% (9,7%). В интервале от 40 до 49 лет она составляла 40,4%, в возрасте от 50 до 59 лет – 68,9% и у лиц от 60 лет и старше – в 78,2% случаев ($p < 0,01$). Частота выявления множественных бляшек (2 АБ и более, 3 АБ и более) имела практически линейную зависимость от возраста.

Современные системы стратификации риска, Фремингемский алгоритм, помимо возраста, пола и курения, учитывает такие модифицируемые ФР, как величина систолического АД, уровень ОХ (модель SCORE) и ЛПВП [5, 7]. Алгоритм PROCAM, помимо перечисленных факторов, учитывает уровень ЛПНП, триглицеридов и наличие или отсутствие диабета [5]. Для оценки

взаимосвязи этих ФР с частотой выявления АБ мы проанализировали встречаемость этих признаков выше предельных величин в 2-х выборках. При анализе липидограммы мы пользовались известным правилом «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 [2]. Состояние нормотензии по уровню систолического АД оценивалось при его величине не более 140 мм рт. ст. [1]. Лица с сахарным диабетом в исследование не включались.

Первую выборку (1234 случая) составили наблюдения, в которых была выявлена одна бляшка и более в любом из 4 исследованных бассейнов. Вторую выборку (контрольную) составили оставшиеся наблюдения.

Анализ частоты выявления модифицируемых ФР в зависимости от отсутствия или наличия хотя бы одной АБ в любом из исследованных сосудистых бассейнов показал значимую взаимосвязь между фактом обнаружения АБ и нарушениями липидного обмена вплоть до 59-летнего возраста.

У лиц от 22 до 39 лет с одной и более АБ в исследуемых сосудистых бассейнах по сравнению с наблюдениями, в которых АБ обнаружены не были, значимо чаще выявлялась гипертриглицеридемия (ТГ > 2 ммоль/л), гипо- α -холестеринемия (ЛПВП < 1,0 ммоль/л) и гиперлипопротеинемия (ЛПНП > 3 ммоль/л) ($p < 0,05$).

В возрасте от 40 до 49 лет соответствующие различия выявлялись по частоте выявления гипертриглицеридемии и гипо- α -холестеринемии и в возрасте от 50 до 59 лет – по частоте выявления гиперхолестеринемии и гипертриглицеридемии.

В возрастном диапазоне от 60 лет и старше (до 72 лет) какой-либо взаимосвязи между всеми отмеченными выше модифицируемыми ФР и фактом обнаружения одной и более АБ не выявлялось.

Полученный результат позволяет сделать заключение, что у мужчин молодого и среднего возраста большая часть липидных ФР, включенных в принятые схемы стратификации риска, имеют значимую связь с обнаружением АБ в бассейнах ОСА и БА.

С целью оценки влияния больших ФР на изучаемый признак – (АБ) был проведен линейный многофакторный регрессионный анализ. Зависимой переменной (Y) являлась суммарное количество бляшек, выявляемых методом УЗИ по всем изученным сосудистым бассейнам. В качестве влияющих факторов рассмотрены переменные, в отношении которых была выявлена достоверная связь с частотой обнаружения АБ, а именно: возраст, уровень ЛПНП, ЛПВП и ТГ.

Результаты расчетов показали, что количество выявляемых при УЗИ АБ имеет значимую зависимость от возраста, уровня ТГ, ЛПВП и ЛПНП. Свободный член (a) равняется $-4,63$ с уровнем значимости $p < 0,0005$, коэффициенты регрессии изучаемых ФР: возраста, ТГ и ЛПВП составили $0,008$; $0,072$ и $0,214$ ($p < 0,001$). Уровень значимости коэффициента регрессии для ЛПНП составил $0,07$, что является допустимым для поискового исследования (Юнкеров В.И., Григорьев С.Г., 2005). По критерию $F = 50,6$ и уровню значимости $p = 0,0000$ модель являлась значимой и информативной ($R = 0,50$). Уравнение линейной регрессии имело вид:

$$Y = -4,63 + 0,095 \cdot \text{Возраст} + 0,25 \cdot \text{ТГ} - 0,62 \cdot \text{ЛПВП} + 0,14 \cdot \text{ЛПНП},$$

где Y – прогнозируемое количество АБ в ОСА и БА.

В то же время обращало внимание, что отмеченные ФР объясняли дисперсию изучаемого признака лишь на 25% ($R^2 = 0,25$), тогда как на 75% его дисперсия от отмеченных ФР зависимости не имела.

Вывод

Такие факторы риска как возраст, уровень ТГ, ХС ЛПВП и ХС ЛПНП, являющиеся главными составляющими принятых моделей стратификации суммарного сердечно-сосудистого риска, значимо связаны с частотой обнаружения атеросклеротической бляшки в крупных артериях мышечно-эластического типа. В то же время отмеченные факторы риска объясняют дисперсию анализируемого признака не более чем на 25%. Полученный результат позволяет предполагать, что атеросклеротическая бляшка как маркер субклинического атеросклероза может иметь самостоятельное прогностическое значение.

Список литературы

1. Рекомендации по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2009. – № 4, (приложение). – 32 с.
2. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2004. – № 2, (приложение). – 36 с.
3. Рогоза А.Н. Современные методы оценки состояния сосудов у больных артериальной гипертензией. – М.: РКНИК, 2008. – 71 с.
4. Assmann G. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Munster (PROCAM) study // *Circulation*. – 2002. – Vol. 105. – P. 310–315.
5. Conroy R.M., Pyorala K., Fitzgerald A.P. et al. Estimation of ten year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project // *Eur. Heart J.* – 2003. – Vol. 24. – P. 987–1003.
6. Crouse J., Raichlen J., Riley W., et al. Effect of Rosuvastatin on Progression of Carotid Intima-Media Thickness in Low-Risk Individuals With Subclinical Atherosclerosis. The METEOR Trial // *JAMA*. – 2007. – Vol. 297: (doi:10.1001/jama.297.12.joc70024).
7. Grundy S.M., Becker D., Luther T.C. et al. 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. *JAMA*, 2001, Vol. 285, pp. 2486.

Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults) / *JAMA*. – 2001. – Vol. 285. – P. 2486.

8. Hodis H.N., Mack W.J., LaBree L., et al. The role of carotid arterial intima-media thickness in predicting clinical coronary events // *Ann. Intern. Med.* – 1998. – Vol. 128. – P. 262–269.

9. Stein J.S., Korcarz C.E., Post W.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 / *Preventive Cardiology*.: Winter. – 2009. – P. 34–38.

10. Taylor A., Merz C., Udelson J. Executive Summary—Can Atherosclerosis Imaging Techniques Improve the Detection of Patients at Risk for Ischemic Heart Disease? // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2003. – Vol. 41, № 11. – P. 31–37.

11. Terry G.L., Tang R., Davis D.H., Espeland M.A., Morgan T.M., Crouse J.R. Progression of carotid artery atherosclerosis: associations with CAD and risk factors (abstr). *Circulation* – 2000. – 102 p.

References

1. *Rekomendatsii po profilaktike diagnostike i lecheniyu arterialnoy gipertenzii: Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* [Guidelines for prevention, diagnostic and treatment for patients with arterial hypertension: Cardiovascular therapy and preventive maintenance]. 2009, no. 4, (appendix), 32 p.

2. *Diagnostika i korrektsiya narusheniy lipidnogo obmena s tseyu profilaktiki i lecheniya ateroskleroza: Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* [The management of dyslipidemias for prevention and treatment for patients with atherosclerosis: Cardiovascular therapy and preventive maintenance]. 2004, no. 2, (appendix), 36 p.

3. Ragoza A.N. *Sovremennye metody otsenki sostoyaniya sudov u bolnykh arterialnoy gipertoniey*: Moscow, RKNPK (The Russian cardiological research-and-production complex), 2008, 71 p.

4. Assmann G. *Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Munster (PROCAM) study*: *Circulation*, 2002, Vol. 105, pp. 310–315.

5. Conroy R.M., Pyorala K., Fitzgerald A.P. et al. *Estimation of ten year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project*, *Eur. Heart J.*, 2003, Vol. 24, pp. 987–1003.

6. Crouse J., Raichlen J., Riley W., et al. *Effect of Rosuvastatin on Progression of Carotid Intima-Media Thickness in Low-Risk Individuals With Subclinical Atherosclerosis*. The METEOR Trial // *JAMA*, 2007, Vol. 297, available at: <http://jama.jamanetwork.com/doi:10.1001/joc70024>.

7. Grundy S.M., Becker D., Luther T.C. et al. *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)*, *JAMA*, 2001, Vol. 285, pp. 2486.

8. Hodis H.N., Mack W.J., LaBree L., et al. The role of carotid arterial intima-media thickness in predicting clinical coronary events, *Ann. Intern. Med.*, 1998, Vol. 128, pp. 262–269.

9. Stein J.S., Korcarz C.E., Post W.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, *Preventive Cardiology*.: Winter, 2009, pp. 34–38.

10. Taylor A., Merz C., Udelson J. Executive Summary—Can Atherosclerosis Imaging Techniques Improve the Detection of Patients at Risk for Ischemic Heart Disease? *Journal of the American College of Cardiology*, 2003, Vol. 41, no. 11, pp. 31–37.

11. Terry G.L., Tang R., Davis D.H., Espeland M.A., Morgan T.M., Crouse J.R. Progression of carotid artery atherosclerosis: associations with CAD and risk factors (abstr). *Circulation*, 2000, 102 p.

Рецензенты:

Куликов А.Н., д.м.н., главный специалист по функциональной диагностике ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова», профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, г. Санкт-Петербург;

Титков Ю.С., д.м.н., профессор, главный кардиолог клинической больницы №122 им. Л.Г. Соколова ФМБА МЗиСР, г. Санкт-Петербург.

Работа поступила в редакцию 26.07.2012.