НОВЫЙ БИОМАРКЕР В РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИИ: ДИФФУЗНОЕ ИНТИМО-МЕДИАЛЬНОЕ УТОЛЩЕНИЕ СОННЫХ АРТЕРИЙ

В.А. Мясоедова1,2, Т.В. Кириченко1, Д.М. Меркулова1, И.А.Собенин2, Ю.А.Меркулов1, Н.М.Мухамедова1, Д.М. Мартиросян1, В.П. Карагодин1 , А.Н. Орехов1,2

1Научно-исследовательский институт атеросклероза, 121355, Москва, ул. Ивана Франко, д. 4, к. 1, тел. +7 (495)4120113, +7(495)4121557, office@inat.ru,

2Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии РАМН, 125315, Москва, ул. Балтийская, д. 8, тел. +7(499)6012181, niiopp@mail.ru

Резюме:

Метод ультразвукового сканирования сонных артерий использован для определения толщины интимо-медиального слоя (ТИМ) сонных артерий в различных возрастных группах мужчин и женщин. Цель работы – установление взаимосвязи между цереброваскулярным статусом и появлением признаков атеросклеротического поражения в артериях. Подтверждено, что ТИМ является важнейшим независимым фактором риска, определяющим даже минимально выраженные субклинические изменения в работе центральной нервной системы на самых ранних стадиях развития цереброваскулярной патологии. Установлено, что возраст является ключевым фактором, определяющим степень развития атеросклероза в сонных артериях. У мужчин комплекс ТИМ был, как правило, выше, чем у женщин. У мужчин в возрасте от 51года до 62 лет, а у женщин в возрасте от 58 лет до 70 лет скорость увеличения ТИМ резко возрастает. У мужчин старше 62 лет и женщин старше 70 лет скорость увеличения ТИМ заметно снижается. В возрастной группе старше 70 лет не отмечается достоверных различий между мужчинами и женщинами по ТИМ.

Ключевые слова: сонные артерии, толщина интимо-медиального слоя, ультразвуковое сканирование, атеросклероз, гендерные (половые) различия.

NEW BIOMARKERS IN EARLY DIAGNOSTICS OF CEREBROVASCULAR PATHOLOGY: DIFFUSIVE INTIMA-MEDIAL THICKNESS OF THE CAROTID ARTERIES

V.A.Myasoedova, T.V.Kirichenko, D.M.Merkulova, I.A.Sobenin, Yu.A.Merkulov, N.M. Muhamedova, D.M. Martirosyan, V.P.Karagodin, A.N.Orekhov

1Institute for Atherosclerosis Research: 4-1 I. Franko Str., 121355, Moscow, Russia.

2 Institute of General Pathology and Pathophysiology: 8 Baltiyskaya Str., 125315, Moscow, Russia.

Summary:

A cross-sectional study of intima-medial thickness (IMT) of the carotid arteries in men and women in different age groups was performed as well as a prospective study of the dynamics of carotid IMT changes. The aim of the present study was the investigation of association between changes in neurological status and the presence of atherosclerotic lesions in carotid arteries. The diffuse thickening of intima-medial layer of carotid arteries was been revealed to be an independent risk factor determining even minimally pronounced subclinical changes in the work of the central nervous system at the earliest stages of formation of the cerebrovascular pathology. It is established that the age is the key factor defining degree of development of an atherosclerosis in carotid arteries. It was shown that at the ages 40-70 years IMT is higher in men then in women, but at age after 70 such difference disappears due to acceleration of atherosclerosis progression in women, which starts after 58. Atherosclerosis progresses at

uneven rate, both in men and women, and there are age periods characterized with different rate of IMT progression. In women, the most active progression of atherosclerosis starts 8 years later than in men, and is associated with the onset of late menopausal period.

Key words: carotid arteries, intima-medial thickness, ultrasonic scanning, atherosclerosis, gender differences.

ВВЕДЕНИЕ

От заболеваний атеросклеротического генеза в России ежегодно в общей сложности погибает около 1 300 000 человек [7]. Субклинический (бессимптомный) атеросклероз является наиболее широко распространенной патологией; атеросклеротические поражения артерий выявляются уже у молодых лиц и неуклонно прогрессируют в течение десятилетий, прежде чем приводят к развитию клинических проявлений. Уже в среднем возрасте у лиц без клинических проявлений атеросклероза частота выявления атеросклеротических поражений сосудов приближается к 100% [1, 8, 12]. Несмотря на существенные достижения в области медицины, арсенал эффективных терапевтических средств и адекватных целей антиатеросклеротической терапии остается весьма ограниченным. Одной из причин этого неблагоприятного дисбаланса является недостаточное количество верифицированных биомаркеров сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Наиболее перспективным в данном отношении биомаркером является метод ультразвукового сканирования сонных артерий, до недавнего времени остававшийся исключительно инструментом научных исследований. Относительная простота, неинвазивность, безопасность, воспроизводимость и высокая информативность данного метода позволяют своевременно выявлять условно здоровых лиц, предрасположенных к атеросклеросклерозу.

ЦЕЛЬ

Цель нашей работы - установление взаимосвязи между цереброваскулярным статусом и появлением признаков атеросклеротического поражения в артериях и применение указанного выше метода для определения распределения толщины интимо-медиального слоя (ТИМ) в различных возрастных группах мужчин и женщин.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе 202 поликлиники МГУ г. Москвы было проведено кросс-секционное исследование ТИМ сонных артерий. В исследовании приняли участие 1268 человек, 846 женщин и 422 мужчин, средний возраст которых составил 62 года. Для определения оценки сердечно-сосудистых рисков была использована модель Вейбулла и модели

пропорциональных рисков Кокса. Для проведения биохимических анализов использовали сыворотку крови, полученную из венозной крови, взятой утром натощак. Содержание холестерина и триглицеридов определяли ферментативным методом с использованием наборов Boehringer Mannheim (Boehringer Mannheim GmbH, Germany). Для оценки состояния стенки сонных артерий использовали ультразвук высокого разрешения в В-режиме с использованием линейного сосудистого датчика с частотой 7,5 МГц. Протокол обследования включал сканирование левой и правой сонных артерий и области каротидного синуса с фокусировкой на задней стенке артерии в трех фиксированных проекциях – переднебоковой, боковой и заднебоковой [9]. Все измерения проводили последовательно в течение одной сессии. Процедуру сканирования записывали в виде замороженных кадров в формате JPG на внешний носитель. Анализ записей проводил сертифицированный оператор, не участвовавший в процессе рандомизации. ТИМ измеряли с помощью компьютерной программы PROSOUND (R. Seltzer, USA). Измерения проводили на дистальном участке общей сонной артерии длиной 10 мм, противолежащем началу каротидного синуса. ТИМ задней стенки общей сонной артерии определяли как расстояние от ведущего края первой эхогенной зоны до ведущего края второй эхогенной зоны. Среднее значение трех измерений (в переднебоковой, боковой и заднебоковой проекциях) рассматривали как интегральный показатель (ТИМ). Кроме того, при ультразвуковом сканировании сонных артерий оценивали наличие атеросклеротических бляшек по 4-бальной системе (0 — отсутствие возвышенных атеросклеротических поражений, 1-2 — стабильные атеросклеротические бляшки со стенозом просвета сосуда до 20% и от 20 до 70%, соответственно, 3 — гемодинамически значимые атеросклеротические бляшки со стенозированием более 70% просвета сонных артерий). Исследование проводили на аппарате SSI-1000 (Sonoscape, Китай).

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы SPSS 14.0 (США). Графическую обработку данных проводили с использованием пакета SigmaPlot версии 7.0 (SPSS Inc., США). Достоверными считали различия при 95% вероятности безошибочного прогноза. Характер распределения признака определяли с помощью F-теста и теста Колмогорова-Смирнова. После оценки вариабельности признака в отношении нормальности распределения для межгрупповых сравнений использовали тест Манна-Уитни или групповой t-тест, для оценки изменений показателей в динамике использовали тест Уилкоксона или парный t-тест. Для сравнения распределений номинальных показателей и категорийных величин использовали показатель хи-квадрат по Пирсону с поправкой по Йетсу. Для оценки связи клинико-биохимических показателей и их изменений использовали корреляционный анализ по Пирсону с поправкой

Бонферрони и регрессионный анализ. В окончательном виде данные для непрерывных величин представляли в виде среднего арифметического значения с указанием стандартной ошибки.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Основные характеристики лиц, принявших участие в исследовании, представлены в Таблице 1.

Таблица 1. Характеристики пациентов

Признак	Женщины	Мужчины	Различия между группами, p
Количество пациентов	846	422	
Средний возраст, годы	62 ± 9	61 ± 11	=0,040
Индекс массы тела, баллы	27 ± 5	26 ± 4	=0,009
Систолическое АД, мм рт.ст.	135 ± 18	142±17	<0,001
Диастолическое АД, мм рт.ст.	82 ± 10	86 ± 10	<0,001
Сахарный диабет, кол-во человек (%)	36 (4,3)	23 (5,5)	>0,05
Гипертония, кол-во человек (%)	429 (51)	253 (60)	=0,002
Гипертрофия левого желудочка, кол-во человек (%)	197 (23,4)	91 (21,7)	>0,05
Общий холестерин, мг/дл	6,43 ± 1,25	5,86 ± 1,16	<0,001
ЛПВП, мг/дл	1,82 ± 0,41	1,52 ± 0,39	<0,001
ЛПНП, мг/дл	4,00 ± 1,14	3,65 ± 1,05	<0,001
Триглицериды, мг/дл	1,31 ± 0,61	1,51 ± 0,99	=0,001

В обследованной группе индекс массы тела был достоверно ниже у мужчин, чем у женщин (p=0,009), показатели систолического и диастолического давления достоверно выше у мужчин, чем у женщин (p<0,001), наличие гипертонической болезни также было достоверно выше в группе мужчин (p=0,002). Мужчины отличались от женщин по всем показателям липидного профиля. Показатель общего холестерина был выше у женщин, чем у мужчин, показатель ЛПВП также выше у женщин, показатель ЛПНП выше у женщин, только триглицериды были выше у мужчин. Различия по всем липидным показателям были достоверными. Прямые показатели ультразвуковых характеристик представлены в таблице 2.

Таблица 2. Прямые показатели ультразвуковых характеристик у мужчин и женщин.

Признак	Женщины	Мужчины	Различия между группами, p
Средняя ТИМ, мкм	812 ± 148	864 ± 155	<0,001
Наличие АСБ, баллы	0,77 ± 0,85	0,60 ± 0,78	=0,001

Показатель средней ТИМ был достоверно выше у мужчин (p<0,001), выраженность атеросклеротической бляшки была достоверно выше у женщин (p=0,001).

Для того, чтобы определить, с какими факторами сердечно-сосудистого риска (средний возраст, индекс массы тела, систолическое АД, диастолическое АД, сахарный диабет, гипертония, гипертрофия левого желудочка, липидный профиль) соотносится показатель ТИМ, был проведен корреляционный анализ, в результате которого было установлено, что наивысшие коэффициенты корреляции ТИМ как у мужчин, так и у женщин, связаны с возрастом. Следовательно, возраст является ключевым фактором, определяющим степень развития атеросклероза в сонных артериях.

В связи с этим был проведен анализ распределения ТИМ в различных возрастных группах и сравнительный анализ средних величин ТИМ по возрастным группам у мужчин и женщин. Результаты проведенного анализа представлены в таблице 3.

Таблица 3. Сравнительный анализ ТИМ по возрастным группам у мужчин и женщин.

Возрастная группа	ТИМ, мкм, мужчины	ТИМ, мкм, женщины	Различия между группами, p
Моложе 40 лет	703±101	638±91	=0,086
41-50 лет	743±118	688±104	=0,006
51-60 лет	832±139	751±118	<0,001
61-70 лет	913±142	849±132	<0,001
Старше 70 лет	945±145	921±141	=0.254

Из полученных данных следует, что в возрастной группе моложе 40 лет ТИМ больше у мужчин, чем у женщин, но это различие не является достоверным. В возрастных группах старше 40 лет и моложе 70 лет ТИМ достоверно выше у мужчин, чем у женщин. В возрастной группе старше 70 лет не отмечается достоверных различий между мужчинами и женщинами по ТИМ.

Была измерена средняя теоретическая скорость увеличения ТИМ, у мужчин она составила 7±1 мкм в год, у женщин 9±1 мкм в год. Обращает на себя внимание нелинейная зависимость прогрессирования ТИМ от возраста. Так, в мужской группе отмечается умеренное прогрессирование ТИМ в возрастной группе до 50 лет, затем наблюдается резкий изгиб, что свидетельствует о большей скорости прогрессирования ТИМ, и к 62 годам скорость увеличения ТИМ снижается. В женской группе наблюдаются похожие изменения скорости прогрессирования ТИМ с возрастом, различаются только точки перелома кривой. Так, до 58 лет сохраняется умеренное прогрессирования ТИМ, затем так же, как и у мужчин, возрастание скорости прогрессирования, и после 70 лет

скорость прогрессирования снижается. Таким образом, были определены критические возрастные точки для мужчин и женщин, до и после которых скорость прогрессирования ТИМ различается.

Что бы проверить предположение о скорости прогрессирования ТИМ, был проведен регрессионный анализ теоретической скорости изменения ТИМ за год. Результаты анализа представлены в таблице 4.

Таблица 4. Теоретическая скорость увеличения ТИМ в год у мужчин и женщин.

Возрастная группа	Скорость прогрессирования ТИМ (за год), мкм	Различия между группами, p
Мужчины до 50 лет	5±2	<0,05
Мужчины от 51 года до 62 лет	11±3	=0,001
Мужчины старше 62 лет	3±2	>0,05
Женщины до 58 лет	6±1	<0,001
Женщины от 59 до 70 лет	9±1	<0,05
Женщины старше 70 лет	4±3	<0,05

В результате проведенного анализа было продемонстрировано, что у мужчин до 50 лет и у женщин до 62 лет теоретическая скорость увеличения ТИМ умеренная, что свидетельствует об умеренном прогрессировании ТИМ. У мужчин в возрасте от 51года до 62 лет, а также у женщин в возрасте от 58 лет до 70 лет теоретическая скорость увеличения ТИМ резко возрастает, что свидетельствует о высокой степени прогрессирования ТИМ в обеих половых группах. И, наконец, у мужчин старше 62 лет и женщин старше 70 лет теоретическая скорость увеличения ТИМ заметно снижается. Такое снижение скорости увеличения ТИМ в старшей группе как у мужчин, так и у женщин свидетельствует о существенном замедлении прогрессирования ТИМ.

ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенного кросс-секционного исследования по изучению показателя толщины интимо-медиального слоя сонных артерий было установлено, что показатель средней ТИМ был достоверно выше у мужчин ($p<0,001$), а выраженность атеросклеротической бляшки была достоверно выше у женщин ($p=0,001$). Подобные данные демонстрируют и ряд других клинических исследований, направленных на изучение изменений показателя ТИМ и клинической значимости этого показателя [3, 4, 10]. В результате этих исследований у мужчин в любом возрасте комплекс ТИМ был достоверно выше, чем у женщин. По нашим данным, наивысшие коэффициенты корреляции ТИМ с факторами риска как у мужчин, так и у женщин связаны с возрастом, следовательно, возраст является ключевым фактором, определяющим степень развития

атеросклероза в сонных артериях. Тем самым мы подтвердили полученные ранее данные в исследовании ARIC (The Atherosclerosis Risk in Communities Study - Риск атеросклероза в сообществах), где было установлено, что у женщин в соответствующих возрастных группах показатели ТИМ меньше, чем у мужчин, и что ТИМ увеличивается с возрастом, независимо от половой принадлежности [2]. В проведенном нами исследовании в возрастной группе моложе 40 лет ТИМ больше у мужчин, чем у женщин, но это различие не является достоверным. В возрастных группах старше 40 лет и моложе 70 лет ТИМ достоверно выше у мужчин, чем у женщин. В возрастной группе старше 70 лет не отмечается достоверных различий между мужчинами и женщинами по ТИМ. Эти данные можно сопоставить с данными Anna Kablak-Ziembika с соавторами, которые в результате своего исследования установили, что у пациентов старше 65 лет половые различия в увеличении ТИМ не были достоверными [5]. Более того, было показано, что половые различия в показателе ТИМ исчезают полностью у пациентов, перенесших инсульт или инфаркт. Объяснением этого факта может быть ускорение атеросклеротических процессов в постменопаузальный период у женщин [6, 11], и к определенному возрасту женщины перестают отличаться от мужчин по ТИМ, несмотря на то, что все атеросклеротические процессы у них начинаются позже. Таким образом, в возрасте от 40 до 70 лет ТИМ у мужчин больше, чем у женщин, а после 70 лет эти различия нивелируются из-за ускорения прогрессирования атеросклероза у женщин, начиная с 58 летнего возраста.

Работа была поддержана Министерством образования и науки РФ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Berenson G.S., Srinivasan S.R., Bao W. 1998. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. N. Engl. J. Med. 338: 1650-1656.
2. Chambless L.E., Heiss G., Folsom A.R. et al. 1997. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study, 1987–1993. Am. J. Epidemiol.146: 483– 494.
3. Heiss G., Sharett A.R., Barnes R. et al. 1991. Carotid atherosclerosis measured by B-mode ultrasound in populations: association with cardiovascular risk factors in the ARIC study. Am. J. Epidemiol. 34: 250–256.
4. Held C., Hjemdahl P., Eriksson S.V. et al. 2001. Prognostic implications of intima-media thickness and plaques in the carotid and femoral arteries in patients with stable angina pectoris. Eur. Heart J. 22: 11–14.

5. Kablak-Ziembicka A., Przewlocki T., Tracz W. et al. 2005. Gender Differences in Carotid Intima-Media Thickness in Patients With Suspected Coronary Artery Disease. Am. J. Cardiol. 96: 1217–1222.
6. Lassila H.C., Sutton-Tyrrell K., Matthews K.A. et al. 1997. Prevalence and determinants of carotid atherosclerosis in healthy postmenopausal women. Stroke. 28: 513–517.
7. Marcovina S.M., Crea F., Davignon J. et al. 2007. Biochemical and bioimaging markers for risk assessment and diagnosis in major cardiovascular diseases: a road to integration of complementary diagnostic tools. J. Int. Med. 26: 214-234.
8. McGill H.C., Herderick E.E., McMahan C.A. et al. 2002. Atherosclerosis in youth. Minerva Pediatr. 54: 437-447.
9. Salonen R., Nyyssonen K., Porkkala E. et al. 1995. Atherosclerosis Prevention Study (KAPS). A population-based primary preventive trial of the effect of LDL lowering on atherosclerotic progression in carotid and femoral arteries. Circulation. 92: 1758-1764.
10. Sun Y., Lin C.H., Lu C.J. et al. 2002. Carotid atherosclerosis, intima media thickness and risk factors—an analysis of 1781 asymptomatic subjects in Taiwan. Atherosclerosis. 64: 89 –94.
11. Sutton-Tyrrell K., Lassila H.C., Meilahn E. et al. 1998. Carotid atherosclerosis in premenopausal and postmenopausal women and its association with risk factors measured after menopause. Stroke. 29: 1116 –1121.
12. Tuzcu E.M., Kapadia S.R., Tutar E. 2001. High prevalence of coronary atherosclerosis in asymptomatic teenagers and young adults: evidence from intravascular ultrasound. Circulation. 103: 2705-2710.