

В.А. Мясоедова^{1,2}, Т.В. Кириченко¹, В.А. Орехова¹, И.А. Собенин², Н.М. Мухамедова¹, Д.М. Мартиросян¹, В.П. Карагодин³, А.Н. Орехов^{1,2}

Изучение толщины интимо-медиального слоя сонных артерий (ТИМ) как показателя естественного течения атеросклероза в московской популяции

¹ Научно-исследовательский институт атеросклероза Российской Академии естественных наук, 143025, Москва, Инновационный Центр Сколково, ул. Новая, д.100

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии» Российской академии медицинских наук, 125315, Москва, ул. Балтийская, 8

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Российский экономический университет им. Г.В. Плеханова», 117997, Москва, Стремянный пер., 36

Метод ультразвукового сканирования сонных артерий использован для определения толщины интимо-медиального слоя (ТИМ) в различных возрастных группах мужчин и женщин. 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 51 года 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 показателями ТИМ у мужчинами и женщинами.

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

V.A. Myasoedova^{1,2}, T.V. Kirichenko¹, V.A. Orekhova¹, I.A. Sobenin², N.M. Muhamedova¹, D.M. Martirosyan¹, V.P. Karagodin³, A.N. Orekhov^{1,2}

Study of intima-medial thickness (IMT) of the carotid arteries as an indicator of natural atherosclerosis progress in Moscow population

¹ Institute for Atherosclerosis Research, Russian Academy of Natural Sciences, Institute for Atherosclerosis Research, Skolkovo Innovative Center, 143025, 100 Novaya Str., Moscow, Russia

² The Institute for General Pathology and Pathophysiology RAMS, 8, Baltiyskaya str., Moscow, 125315, Russia

³ Plekhanov Russian University of Economics, 36, Stremyannyi per., Moscow, 117997, Russia

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. It was shown that at the ages 40–70 years IMT is higher in men than 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

От заболеваний атеросклеротического генеза в России ежегодно в общей сложности погибает около 1 300 000 чел. [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

Для корреспонденции: Карагодин Василий Петрович, канд. биол. наук, доцент ФГБОУ ВПО «РЭУ им. Г.В. Плеханова». E-mail: vpk@mail.ru

(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 атеросклерозу.

Цель исследования — определение методом ультразвукового сканирования толщины интимо-медиального слоя (ТИМ) в различных возрастных группах мужчин и женщин.

Методика

На базе 202 поликлиники МГУ г.Москвы было проведено кросс-секционное исследование ТИМ сонных артерий. В исследовании приняли участие 846 женщин и 422 мужчины, средний возраст которых составил 62 года. Для 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 измере-

ния проводили последовательно в течение одной сессии. Процедуру сканирования записывали в виде замороженных кадров в формате JPC 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, противоположащем 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 (АСБ) по 4-балльной 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%-ной 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 использо-

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

вали тест Уилкоксона или парный t-тест. Для сравнения распределений номинальных показателей и категориальных величин использовали показатель χ^2 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 и обсуждение

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

В обследованной группе индекс массы тела был достоверно ниже у мужчин, чем у женщин, показатели систолического и диастолического давления достоверно выше у мужчин, чем у женщин, наличие гипертонической болезни также было статистически значимо выше в группе мужчин. Мужчины отличались от женщин по всем показателям липидного профиля. Показатели общего холестерина, ЛПВП и ЛПНП были выше у женщин, чем у мужчин, только триглицериды были выше у мужчин. Различия по всем липидным показателям были статистически значимыми. Прямые показатели ультразвуковых характеристик представлены в табл. 2.

Показатель средней ТИМ был существенно выше у мужчин, выраженность атеросклеротического процесса была достоверно выше у женщин.

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 поражений сонных артериях, атеросклеротическим процессом.

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 табл. 3.

Из полученных данных следует, что в возрастной группе моложе 40 лет ТИМ больше у мужчин, чем у женщин, но это различие не является статистически значимым. В возрастных группах старше 40 лет и моложе 70 лет ТИМ существенно 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 большая скорость прогрессирования ТИМ, а к 62 годам скорость возрастания ТИМ снижается. В женской группе наблюдаются схожие изменения скорости прогрессирования ТИМ с возрастом. Так, до 58 лет сохраняется умеренное прогрессирование ТИМ, затем так же, как и у мужчин, скорость прогрессирования возрастает, и после 70 лет — снижается. Таким образом, были определены критические возрастные точки для мужчин и женщин, до и после которых скорость прогрессирования ТИМ различается.

Показатели ультразвуковых характеристик у мужчин и женщин

Таблица 2

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

Сравнительный анализ ТИМ по возрастным группам у мужчин и женщин

Таблица 3

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	$=0,254$

Теоретическая скорость увеличения ТИМ в год у мужчин и женщин

Возрастная группа	Скорость прогрессирования ТИМ (за год), мкм	Различия между группами, р
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

С целью проверки предположения о характере прогрессирования ТИМ, был проведен регрессионный анализ скорости изменения ТИМ за год. Результаты анализа представлены в табл. 4.

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 51 года до 62 лет, а также у женщин в возрасте от 58 лет до 70 лет расчетная скорость увеличения ТИМ резко возрастает, что свидетельствует о высокой степени прогрессирования ТИМ в обеих 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.

В результате проведенного кросс-секционного исследования по изучению показателя ТИМ сонных артерий было установлено, что показатель средней ТИМ был существенно выше у мужчин, а выраженность атеросклеротического поражения — у женщин. 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 данные исследователей, установивших, что у женщин в соответствующих возрастных группах показатели ТИМ ниже, 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 статистически значимым. В возрастных группах стар-

ше 40 лет и моложе 70 лет показатель ТИМ существенно выше у мужчин, чем у женщин. В возрастной группе старше 70 лет не отмечается значимых различий показателей ТИМ у мужчин и женщин. Эти результаты сопоставимы с данными авторов, установивших, что у пациентов старше 65 лет половые различия в увеличении ТИМ не были существенными [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 развития атеросклеротического процесса в постменопаузальный период у женщин [6, 11], и к определенному возрасту показатель ТИМ у женщин не отличается от такового у мужчин, несмотря на то, что развитие атеросклероза у них начинается 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.

Список литературы

1. *Berenson G.S., Srinivasan S.R., Bao W.* Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults // *N. Engl. J. Med.* — 1998. — Vol. 338. — P. 1650—1656.
2. *Chambless L.E., Heiss G., Folsom A.R.* et al. 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.* — 1997. — Vol. 146. — P. 483—494.
3. *Heiss G., Sharet A.R., Barnes R.* et al. Carotid atherosclerosis measured by B-mode ultrasound in populations: association with cardiovascular risk factors in the ARIC study // *Am. J. Epidemiol.* — 1991. — Vol. 134. — P. 250—256.
4. *Held C., Hjendahl P., Eriksson S.V.* et al. Prognostic implications of intima-media thickness and plaques in the carotid and femoral arteries in patients with stable angina pectoris // *Eur. Heart J.* — 2001. — Vol. 22. — P. 11—14.

5. *Kablak-Ziembicka A., Przewlocki T., Tracz W.* et al. Gender Differences in Carotid Intima-Media Thickness in Patients With Suspected Coronary Artery Disease // *Am. J. Cardiol.* — 2005. — Vol. 96. — P. 1217–1222.

6. *Lassila H.C., Sutton-Tyrrell K., Matthews K.A.* et al. Prevalence and determinants of carotid atherosclerosis in healthy postmenopausal women // *Stroke.* — 1997. — Vol. 28. — P. 513–517.

7. *Marcovina S.M., Crea F., Davignon J.* et al. Biochemical and bioimaging markers for risk assessment and diagnosis in major cardiovascular diseases: a road to integration of complementary diagnostic tools // *J. Int. Med.* — 2007. — Vol. 261. — P. 214–234.

8. *McGill H.C., Herderick E.E., McMahan C.A.* et al. Atherosclerosis in youth // *Minerva Pediatr.* — 2002. — Vol. 54. — №5. — P. 437–447.

9. *Salonen R., Nyssonen K., Porkkala E.* et al. Atherosclerosis Prevention Study (KAPS). A population-based primary preventive trial of the effect of LDL lowering on atheros-

clerotic progression in carotid and femoral arteries // *Circulation.* — 1995. — Vol. 92. — №7. — P. 1758–1764.

10. *Sun Y., Lin C.H., Lu C.J.* et al. Carotid atherosclerosis, intima media thickness and risk factors—an analysis of 1781 asymptomatic subjects in Taiwan // *Atherosclerosis.* — 2002. — Vol. 164. — P. 89–94.

11. *Sutton-Tyrrell K., Lassila H.C., Meilahn E.* et al. Carotid atherosclerosis in premenopausal and postmenopausal women and its association with risk factors measured after menopause // *Stroke.* — 1998. — Vol. 29. — P. 1116–1121.

12. *Tuzcu E.M., Kapadia S.R., Tutar E.* High prevalence of coronary atherosclerosis in asymptomatic teenagers and young adults: evidence from intravascular ultrasound // *Circulation.* — 2001. — Vol. 103. — P. 2705–2710.

Поступила 10.10.11

Сведения об авторах:

Орехов Александр Николаевич, д-р биол. наук, зав. лаб. клеточных механизмов атерогенеза ФГБУ «НИИОПП» РАМН

Собенин Игорь Александрович, д-р мед. наук, ФГБУ «НИИОПП» РАМН

Мартиросян Даник Михайлович, канд. мед. наук ФГБУ «НИИОПП» РАМН

Мясоедова Вероника Александровна, канд. мед. наук ФГБУ «НИИОПП» РАМН

Мухамедова Нигора Мамедовна, канд. хим. наук НИИ атеросклероза РАЕН