

СОСТОЯНИЕ ИНТИМО-МЕДИАЛЬНОГО КОМПЛЕКСА СОННЫХ АРТЕРИЙ В ПОПУЛЯЦИИ

Толщина интимо-медиа́льного комплекса (ТИМК) сонных артерий является количественным маркером атеросклероза, предиктором кардиоваскулярных событий, тесно ассоциируется с наличием и уровнем сердечно-сосудистых факторов риска. Целью исследования была популяционная оценка возрастнo-половых особенностей ТИМК сонных артерий. В рамках факультативных разделов проектов ВОЗ MONICA и Европейского проекта по генетике артериальной гипертензии (EPOGH) в репрезентативной выборке 18-63 лет (658 чел., ср. возраст 41,9 лет) выполнено ультразвуковое дуплексное исследование сонных артерий высокого разрешения (7,5/10 МГц). Средние стандартизованные по возрасту значения ТИМК у мужчин были достоверно выше, чем у женщин (0,64 ± 0,007 против 0,58 ± 0,012, $p < 0,001$). Размах значений показателя у мужчин 0,30-1,70 мм, значения 10%- и 90%-ной отрезных точек распределения ТИМК, соответственно, 0,50 и 0,90 мм. У женщин размах значений составил 0,30-1,30 мм, 10%- и 90%-ная отрезные точки пришлись, соответственно, на 0,40 и 0,80 мм. ТИМК последовательно увеличивалась с возрастом у обоих полов и стабильно преобладала у мужчин ($p < 0,001$). Подекадный прирост средней ТИМК у мужчин и женщин варьировал от 0,05 мм до 0,17 мм. У мужчин наблюдалась опережающая по сравнению с женщинами степень прироста каротидной ТИМК при переходе в декаду 35-44 года. ТИМК каротидных артерий в новосибирской популяционной выборке широкого возрастного диапазона сопоставима с аналогичными показателями в североамериканской и некоторых европейских популяциях (Нидерланды, Германия) и выше, чем в аналогичных выборках из Франции и Японии. Значения ТИМК у мужчин выше, чем у женщин. Интенсивность прироста ТИМК у мужчин с возрастом опережает таковую у женщин, темпы прироста у обоих полов выравниваются в возрасте старше 55 лет. Выявленные поло-специфические различия в морфологии ранних атеросклеротических изменений могут вносить вклад в эксцесс риска коронарных событий у мужчин среднего возраста. Значения ТИМК (0,9 мм для мужчин и 0,8 мм у женщин) могут быть рекомендованы в качестве клинических нормативов для сибирской городской популяции.

Ключевые слова: интима-медия, сонные артерии, атеросклероз, половозрастная динамика, популяция, ультразвуковое сканирование

А.Н. Рябиков,
М.Н. Рябиков,
С.К. Малютина

ГУ Научно-исследовательский институт терапии СО РАМН,
Новосибирск

Введение

Главной мишенью атеросклероза является артериальная стенка крупных и средних сосудов с развитием начальных атеросклеротических изменений в интимо-медиа́льной оболочке артерий [1, 2, 20]. Толщина интимо-медиа́льного комплекса каротидных артерий коррелирует с наличием атеросклеротического поражения сосудов различных локализаций [6, 9], ассоциируется с уровнем установленных факторов риска ССЗ [9] и является надежным предиктором церебральных и коронарных событий [5, 14, 17].

Надежная количественная характеристика интимо-медиа́льного комплекса каротидных артерий с использованием ультразвука высокого разрешения сделала возможным изучение динамики ранних стадий атеросклероза, и в частности, возрастных и гендерных закономерностей структурных изменений артериальной стенки, анализ которых и является целью настоящей работы.

Материал и методы исследования

В настоящее исследование включен объединенный материал, полученный при выполнении в Новосибирске проектов ВОЗ MONICA и Европейского проекта по генетике артериальной гипертензии (EPOGH). В рамках факультативных ультразвуковых разделов обследованы репрезентативная выборка мужчин (373 чел. в возрасте 35-54 лет) и популяционная семейная выборка, обогащенная (30%) гипертензивными семьями (285 мужчин и женщин, в возрасте 18-63 лет). Отклик при обследованиях составил 70,9% и 68%, соответственно; в целом, в анализ включено 658 чел. Программа обследования включала стандартные эпидемиологические методы: измерение артериального давления, оценку гипотензивной терапии, антропометрию, оценку липидного спектра крови, уровня физической активности, привычек курения и употребления алкоголя, запись ЭКГ в 12 отведе-

ниях с кодированием по Миннесотскому коду и ряд дополнительных методик, в частности, ультразвуковое дуплексное исследование сонных артерий.

При ультразвуковом сканировании каротидных артерий (7,5/10,0 МГц) оценивалось наличие атеросклеротических бляшек, толщина интимо-медиального комплекса общих сонных артерий в их дистальном предбифуркационном участке. Для оценки структурного состояния стенки артерий использовали 2 показателя: среднее значение (3 измерения) толщины интимо-медиального комплекса (ТИМК) стенки правой и левой общих сонных артерий (ОСА) и наличие бляшек. В анализ включали максимальное усредненное значение ТИМК справа или слева.

Результаты

При характеристике центральной тенденции средняя ТИМК в мужской выборке составила 0,65 мм, мода – 0,50 мм, медиана – 0,60 мм. Стандартное отклонение (SD) и стандартная ошибка (SE) равнялись 0,18 мм и 0,008 мм, размах значений 0,30-1,70 мм. Значения 10%- и 90%-ной отрезных точек распределения ТИМК у мужчин пришлись, соответственно, на 0,50 и 0,90 мм; крайние квартили составили 0,50 и 0,70 мм, соответственно.

У женщин средняя ТИМК составила 0,56 мм, значения моды и медианы совпадали – 0,50 мм; стандартное отклонение и стандартная ошибка составили 0,16 мм и 0,013 мм, размах значений 0,30-1,30 мм. Значения 10%- и 90%-ной отрезных точек пришлись, соответственно, на 0,40 и 0,80 мм; 25%-ная и 75% отрезные точки – на 0,45 и 0,64 мм, соответственно. Дисперсия значений ТИМК у мужчин была несколько выше в сравнении с женской выборкой. Данные распределения говорят о большем разнообразии значений толщины интимы-меди у мужчин.

По результатам теста Колмогорова-Смирнова (с коррекцией по Lilliefors) распределение показателей ТИМК стенки общих сонных артерий у мужчин имело нормальный характер. Характер распределения параметров интимы-меди у женщин был близок к нормальному, хотя формально результаты теста на нормальность Колмогорова-Смирнова демонстрировали отличие от нормального распределения. Соответственно, в дальнейшем для расчета параметрических статистических критериев использовали трансформированные (логарифмированные) значения.

С целью изучения половых различий в значениях ТИМК (Таблица 1) анализировали стандартизованные по возрасту средние величины толщины интимы-меди отдельно по правой и левой сонным артериям в обеих половых группах, затем выполняли итоговый сводный анализ, в который включалось наибольшее значение толщины интимы-меди (слева или справа).

ТАБЛИЦА 1

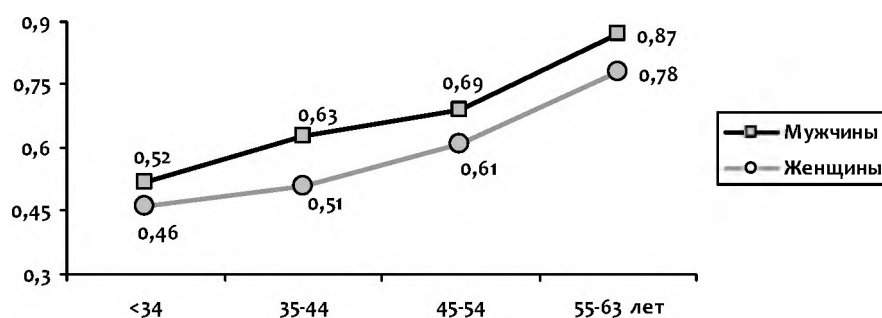
СРЕДНИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ТОЛЩИНЫ ИНТИМО-МЕДИАЛЬНОГО КОМПЛЕКСА СОННЫХ АРТЕРИЙ У МУЖЧИН И ЖЕНЩИН 18-63 ЛЕТ, Г. НОВОСИБИРСК (М +SE) *

Показатели ТИМК	Мужчины	Женщины	P
Обследовано (n)	491	167	
ТИМК (прав. ОСА)	0,63+0,006	0,54+ 0,11	<0,001
ТИМК (лев. ОСА)	0,61+ 0,013	0,53+ 0,011	<0,001
ТИМК max	0,64+ 0,007	0,58+ 0,012	<0,001

Примечание: * - показатели стандартизованы по возрасту

Стандартизованная по возрасту средняя ТИМКmax у мужчин 18-63 лет составила 0,64+0,007 мм и достоверно превышала таковую у женщин – 0,58+0,012 мм ($p < 0,001$). Это различие сохранялось во всех отдельных возрастных группах (не стандартизовано) и варьировало в среднем от 0,05 мм до 0,08 мм. В обеих половых группах достоверных различий между стандартизованной по возрасту ТИМК для правой и левой артерий выявлено не было: толщина комплекса “интима-медия” справа была 0,63+0,006 и 0,54+0,011 у мужчин и женщин, соответственно, против 0,61+0,013 и 0,53+0,011 мм слева ($p > 0,05$ для всех).

РИСУНОК 1. ВОЗРАСТНОЙ ГРАДИЕНТ ТИМК ОБЩИХ СОННЫХ АРТЕРИЙ У МУЖЧИН И ЖЕНЩИН 18-63 ЛЕТ ($P < 0,001$ ДЛЯ ОБОИХ ПОЛОВ).



Средний возраст обследованной объединенной выборки составил 41,9 лет. При анализе возрастных особенностей распределения ТИМК сравнению были подвергнуты 4 возрастные группы: <34-х лет, 35-44, 45-54 и 55-63 года лет, использовалось одно из двух наибольших значений толщины интимо-медиального комплекса (левой или правой сонной артерии). Так, при подекадном сопоставлении показателей ТИМК (рис.1) отмечен закономерный прирост среднего диаметра с возрастом в обеих половых группах ($p < 0,001$ для мужчин и женщин). Например, в младшей возрастной группе мужчин средняя ТИМК составила $0,52 \pm 0,012$ мм, в старшей – $0,87 \pm 0,040$ мм. У женщин средние значения ТИМК в крайних возрастных декадах составили $0,46 \pm 0,008$ мм против $0,78 \pm 0,038$ мм. Подекадный прирост средней ТИМК у мужчин и женщин варьировал от 0,05 мм до 0,17 мм, однако темпы прироста различались. У мужчин наблюдалась опережающая по сравнению с женщинами степень прироста каротидной ТИМК при переходе из группы младше 35 лет в декаду 35-44 года: так, величина ТИМК увеличивалась между 1 и 2 возрастными группами примерно на 20% у мужчин и 10 % у женщин ($+0,12$ мм и $+0,05$ мм, соответственно). Далее различие в темпах увеличения ТИМК сглаживалось и максимальный прирост был отмечен для обоих полов при переходе в старшую возрастную группу 55-63 лет ($+0,17$ мм для обоих полов).

Обсуждение

В общей популяционной выборке в возрасте 18-63 лет средние стандартизованные по возрасту показатели ТИМК сонных артерий у мужчин были достоверно выше, чем у женщин, и это соотношение сохранялась во всех возрастных группах. Более высокие показатели ТИМК сонных артерий у мужчин по сравнению с женщинами соответствуют литературным данным и подобная гендерная зависимость отражена в исследованиях, включающих широкий возрастной диапазон обследуемых (от 24 до 70 лет и старше) [3, 4, 11, 15, 16].

Строго говоря, количественное сопоставление средних показателей каротидной ТИМК по данным различных исследований затруднено вследствие методологических различий измерения: общая сонная, внутренняя сонная артерии, бифуркация; усреднение 2-3 сайтов; передняя, задняя стенка или их усреднение; односторонняя оценка или 2-х стороннее усреднение; измерение в зоне свободной от бляшек или нет и др. При условном сравнении полученные в новосибирской популяции показатели ТИМК ОСА у мужчин и женщин близки к данным крупных популяционных исследований: ARIC [11] и Rotterdam Study [4]. Средние величины ТИМК в нашем исследовании в возрасте до 44 лет (1-2 группы: 0,52-0,63 мм для мужчин и 0,46-0,51 мм для женщин) существенно ниже, чем в финской популяционной выборке 24-39 лет (0,64 и 0,61 мм, соответственно) [16], что отчасти может быть связано с учетом финскими авторами максимальной ТИМК (в том числе, с возможным фокальным поражением), и близки к данным Schmidt-Trucksass et al. [18] для молодой группы амбулаторных пациентов, мужчин (0,52 мм, средний возраст 20 лет). Еще более низкие величины ТИМК ОСА получены в японской выборке здоровых лиц, в частности для возраста младше 40 лет – 0,44 мм в смешанной по полу группе [10]. Для возрастной группы старше 55 лет наши показатели ТИМК у мужчин и женщин (0,87 мм и 0,78 мм) также соответствуют

данным Rotterdam Study (0,81 мм и 0,76 мм, возраст старше 55 лет) [4] и ARIC (0,80 мм и 0,73 мм, средний возраст 65 лет) [11]. Наряду с этим, популяционные новосибирские показатели ТИМК в старшем возрасте были существенно выше, чем полученные проектом EVA (Vascular Aging Study) в популяционной выборке Западной Франции, (0,69 и 0,65 мм у мужчин и женщин 59-71 лет) [3] и в японском исследовании (0,67 мм, мужчины и женщины 60-69 лет) [10]. В то же время, наши показатели в старшей группе оказались сопоставимы с ТИМК в аналогичных по возрасту (в среднем около 60 лет) мужских группах больных ИБС или семейной ГХС (0,83 и 0,81 мм, соответственно) [цит. по 18]. Подобные различия, помимо методологических особенностей, могут отражать вклад экогенетических факторов, уровня факторов риска ССЗ и характеристик стиля жизни в выраженность изменений артериальной стенки в различных популяциях.

Возрастной прирост ТИМК, отмеченный в настоящем исследовании, является закономерным явлением, что продемонстрировано рядом работ [3, 4, 10, 11, 15, 18], однако представляет интерес поло-специфический градиент прироста. По литературным данным темпы прироста каротидной ТИМК (при исследовании широкого возрастного диапазона у мужчин и женщин) составляют от 0,004 до 0,010 мм в год [10, 11, 18, 19]. В исследовании молодых финнов (24-39 лет) показан одинаковый для обоих полов коэффициент регрессии толщины интимо-медиального комплекса ОСА в зависимости от возраста - 0,006 мм в год [16]. В возрасте старше 55 лет по данным Rotterdam Study прирост ТИМК у мужчин был ниже, чем у женщин (0,008 против 0,010 в год) при сохранении большей на 0,05 мм ТИМК у мужчин [4]. Нами также получены более высокие показатели ТИМК у мужчин во всех возрастных группах от 18 до 63 лет с дельтой 0,05-0,08 мм. В настоящей работе объем выборки не позволял оценить показатель регрессии ТИМК в различных возрастных диапазонах отдельно для мужчин и женщин, однако подекадное сравнение выявило опережающие темпы прироста ТИМК у мужчин в возрасте 35-44 лет, по сравнению с женщинами. Этот результат соответствует данным Tromsø Study об опережающих темпах роста распространенности бляшек сонных артерий у мужчин по сравнению с женщинами в диапазоне 35-49 лет (с пиковым градиентом в 45-49 лет) [12] и согласуется с аутопсийными данными об опережающем утолщении коронарной интимы-медии у мужчин в возрасте до 35 лет [2]. Более того, показано, что пропорция “мягких” (липиднасыщенных) бляшек сонных артерий выше мужчин, чем у женщин начиная с 40 лет [12]. Можно предположить, что подобные поло-специфические различия в морфологии атеросклеротического поражения могут вносить вклад в эксцесс риска коронарных событий у мужчин среднего возраста.

Заключение

В целом полученные данные продемонстрировали, что ТИМК каротидных артерий, как маркер генерализованного атеросклероза, в новосибирской популяционной выборке широкого возрастного диапазона сопоставима с аналогичными показателями в северо-американской и некоторых европейских популяционных и амбулаторных выборках (Нидерланды, Германия) и выше, чем в аналогичных выборках из Франции и Японии. В широком возрастном диапазоне толщина интимо-медиального комплекса сонных артерий у мужчин выше, чем у женщин того же возраста; показатель увеличивается с возрастом в обеих половых группах, однако градиент возрастного прироста ТИМК у мужчин четвертой-пятой жизненных декад выше, чем у женщин, и выравнивается лишь в старшем возрасте. Значения 90%-ных отрезных точек распределения ТИМК в популяции (0,9 мм для мужчин и 0,8 мм у женщин) могут быть рекомендованы в качестве условных клинических нормативов для сибирской городской популяции.

Литература

- Вихерт А.М., Жданов В.С., Матова Е.Е., Аптекарь С.Г. Географическая патология атеросклероза.. Москва: Медицина; 1981. – 216с.
- Жданов В.С., Вихерт А.М., Стернби Н.Г. Эволюция и патология атеросклероза у человека. Москва: Триада-Х; 2002. – 144с.

- Bonithon-Kopp C, Touboul P-J, Berr C et al. Relation of intima-media thickness to atherosclerotic plaques in carotid arteries. The Vascular Aging (EVA) Study. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 1996; 16:310-316.
- Bots ML, Breslau PJ, Briet E. et al. Cardiovascular determinants of carotid artery disease: the Rotterdam Study. *Hypertension* 1992; 19:717-720.
- Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PL, Hofman A, Grobbee DE. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation* 1997; 96:1432-1437.
- Bots ML, Witteman JC, Grobbee DE. Carotid intima-media wall thickness in elderly women with and without atherosclerosis of the abdominal aorta. *Atherosclerosis* 1993; 102:99-105.
- Denarie N, Simon A, Chironi G et al. Difference in carotid artery wall structure between Swedish and French men at low and high coronary risk. *Stroke* 2001; 23:1775-1779.
- Ebrahim S, Papacosta O, Whincup P et al. Carotid plaque, intima media thickness, cardiovascular risk factors, and prevalent cardiovascular disease in men and women. The British Regional Heart Study. *Stroke* 1999; 30:841-850.
- Grobbee DE & Bots ML. Carotid artery intima-media thickness as an indicator of generalized atherosclerosis. *J Int Med* 1994; 236:567-573.
- Homma S, Hirose N, Ishida H, Ishii T, Araki G. Carotid plaque and intima-media thickness assessed by B-mode ultrasonography in subjects ranging from young adults to centenarians. *Stroke* 2001; 32:830-835.
- Howard G, Sharrett AR, Heiss G et al. Carotid artery intimal-medial thickness distribution in general populations as evaluated by B-mode ultrasound. ARIC Investigators. *Stroke* 1993 Sep; 24(9):1297-304.
- Joakimsen O, Børnaa KH, Stensland-Bugge E, Jacobsen BK. Age and sex differences in the distribution and ultrasound morphology of carotid atherosclerosis. The Tromsø Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19:3007-3013.
- Jounala M, Viikari JSA, Laitinen T, Marniemi J, Helenius H, Rönnekaa T, Raitakari OT. Interrelations between brachial endothelial function and carotid intima-media thickness in young adults. The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Circulation* 2004; 110:2918-2923.
- O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 1999; 340:14-22.
- O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Savage PJ, Borhani NO, Kittner SJ, Tracy R, Gardin JM, Price TR, Furberg CD. Thickening of the carotid wall. A marker of atherosclerosis in elderly? Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *Stroke* 1996; 27:224-231.
- Raitakari OT, Jounala M, Kahonen M, et al. Cardiovascular risk factors in Childhood and carotid artery intima-media thickness in adulthood. The Cardiovascular Risk in young Finns study. *JAMA* 2003; 290:2277-2283.
- Salonen JT, Salonen R. Ultrasonographically assessed carotid morphology and the risk of coronary heart disease. *Arterioscler Thromb* 1991; 11:1245-1249.
- Schmidt-Trucksäss A, Grathwohl D, Schmid A et al. Structural, Functional, and hemodynamic changes of the common carotid artery with age in male subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19:1091-1097.
- Schott LL, Wildman R P, Brockwell S et al. Segment-specific effects of cardiovascular risk factors on carotid artery intima-medial thickness in women at midlife. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24:1951-1956.
- Sary HC, Blankerhorn DH, Chandler B, Glagov S, Insull W, Richardson M et al. A definition of the intima of human arteries and of its atherosclerosis-prone regions. *Arterioscler Thromb* 1992; 12:120-34.

Age- and gender-specific gradient of arterial wall intima-media

A.N. Ryabikov, M.N. Ryabikov, S.K. Malyutina ; Institute of Internal Medicine SB RAMS, Novosibirsk

ABSTRACT: Arterial intima-media thickness (IMT) is qualitative and quantitative marker of generalized atherosclerosis as well as a predictor of CVD strongly associated with the presence and level of CVD risk-factors. In the frame of a Siberian WHO MONICA Project and European Project on Genes in Hypertension (EPOGH) the representative population sample aged 18-63 (658 pers., mean age – 41.9 yrs) was examined by standard epidemiological methods followed by high-resolution carotid ultrasonography. The mean age-standardized IMT in men was significantly higher than in women (0.64±0.007 vs 0.58± 0.012, p<0.001). The IMT range in men was of 0.30-1.70 mm, 10%- and 90% cut-off points of the IMT distribution were 0.50 and 0.90 mm, correspondently. In women IMT range was of 0.30-1.30 mm, 10%- and 90% cut-off points of the IMT distribution were 0.40 and 0.80 mm, respectively. IMT consequently increased by age in both sexes, and was more remarkable in men (p<0.001). The growth of IMT by decade varied in men and women from 0.005 to 0.17 mm. The most intensive IMT increase was observed in men, particularly in 35-44 year decade, comparing to women. Carotid IMT in a Siberian city population is similar to ones in North American and some European populations (Netherlands, Germany) and is higher than in France and Japan. The mean IMT and its growth intensity are higher in men than in women up to the age of 55 when increase rate became equal in both sexes. The sex-specific differences in early atherosclerotic morphology revealed by ultrasound may contribute to excess of coronary risk in middle age Siberian men.

Key words: intima-media, carotid artery, atherosclerosis, age gradient, gender gradient, population, ultrasonography
