

На правах рукописи

Алиева
Асият Сайгидовна

**РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И АССОЦИАЦИЯ
С ФАКТОРАМИ РИСКА
СУБКЛИНИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ АРТЕРИЙ**

14.01.05 – кардиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург

2016

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель –

доктор медицинских наук, профессор

Конради Александра Олеговна

Официальные оппоненты:

Никифоров Виктор Сергеевич – доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России, кафедра функциональной диагностики, профессор

Концевая Анна Васильевна – доктор медицинских наук, ФГБУ «ГНИЦПМ» Минздрава России, лаборатория экономического анализа эпидемиологических исследований и профилактических технологий отдела эпидемиологии ХНИЗ, руководитель

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет»

Защита состоится «_____» _____ 2016 г. в _____ на заседании диссертационного совета Д 208.054.04 на базе ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России (197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д.2).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России (197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д.2, www.almazovcentre.ru).

Автореферат разослан «_____» _____ 2016 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета Д 208.054.04,

доктор медицинских наук, профессор

Недошивин Александр Олегович

Общая характеристика работы

Актуальность проблемы

В основе современной первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) лежит оценка сердечно-сосудистого риска (ССР) с последующим определением тактики ведения пациента в зависимости от степени риска. Существующие схемы оценки ССР, базирующиеся на стандартизованных шкалах оценки суммарного сердечно-сосудистого риска (PROCAM, Фрамингемская шкала, SCORE), приводят к формированию многочисленной группы лиц умеренного риска, которая, как правило, включает в себя недооцененных пациентов высокого риска, требующих более агрессивной терапевтической стратегии (Sehestedt T. et al., 2010). Вероятно, это обусловлено попаданием в группу лиц невысокого сердечно-сосудистого риска пациентов с субклиническим атеро- и атеросклерозом в связи с отсутствием выраженности у них традиционных факторов риска, на которых и базируется существующая оценка сердечно-сосудистого риска. Таким образом, актуальной является проблема выявления лиц с доклиническими маркерами сердечно-сосудистого риска на этапе популяционного скрининга с целью предотвращения манифестации ССЗ путем своевременной коррекции тактики ведения данной группы пациентов.

Одной из перспективных стратегий улучшения стратификации риска пациентов является определение субклинического поражения артерий, которое, на сегодняшний день, в ряде крупных исследований трактуется как суррогатный маркер сердечно-сосудистого риска (Van Bortel L.M. et al., 2012; Lorenz M.W. et al., 2007). В рамках концепции разделения сосудистых биомаркеров на циркулирующие и инструментальные сформировано представление о том, что циркулирующие маркеры крайне вариабельны при однократных измерениях, в то время как инструментальные адекватно отражают кумулятивное действие различных факторов, участвующих в процессах атеросклероза и атеросклероза (Wang T.J., 2011). Однако, существующие инструментальные методы диагностики, такие как определение скорости распространения пульсовой волны (СРПВ), сердечно-лодыжечного сосудистого индекса (CAVI), измерение толщины интимы-медиа (ТИМ) и лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ), имеют различную доказательную базу и экономическую целесообразность, что приводит к отсутствию единых алгоритмов и рекомендаций по их применению (Den Ruijter H.M. et al., 2012; Yeboah J. et al., 2012). Кроме того, скрининговая методика оценки состояния сосудов, применяемая в популяционных масштабах, должна обладать не только достаточной чувствительностью и специфичностью, но и быть технически и финансово доступной в массовом использовании. На сегодняшний день отсутствуют данные о распространенности субклинического поражения крупных артерий в случайной выборке российской популяции. Оценка распространённости и соотношение с факторами риска необходимы для анализа вклада данных изменений в структуру риска. Ввиду относительно «молодого возраста» некоторых

методик эпидемиологических данных об их ассоциации между собой и с традиционными факторами сердечно-сосудистого риска недостаточно, в связи с чем были сформулированы следующие цель и задачи.

Цель исследования

Цель исследования – оценка распространенности субклинического поражения артерий по данным скрининговых методов диагностики, а также соотношения их результатов между собой и с факторами сердечно-сосудистого риска в популяции жителей Санкт-Петербурга.

Задачи исследования

1. Оценить распространенность субклинического атеросклероза и артериосклероза в случайной выборке жителей Санкт-Петербурга.
2. Оценить согласованность методов инструментальной диагностики субклинического поражения артерий.
3. Изучить ассоциацию показателей субклинического поражения артерий с величиной сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE.
4. Выявить факторы сердечно-сосудистого риска, ассоциированные с субклиническим поражением артерий.

Научная новизна

Определена распространенность субклинического поражения артерий с помощью скрининговых методов оценки атеросклероза и артериосклероза в случайной выборке жителей Санкт-Петербурга.

Получены новые данные о согласованности скрининговых методов оценки субклинического поражения артерий.

Оценена взаимосвязь скрининговых методов диагностики субклинического поражения артерий с величиной сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE: утолщение комплекса интима-медиа сонных артерий и повышение скорости распространения пульсовой волны, определяемой методом апplanationной тонометрии, значимо ассоциированы с нарастанием сердечно-сосудистого риска.

Показана ассоциация сердечно-лодыжечного сосудистого индекса, скорости распространения пульсовой волны методом апplanationной тонометрии и толщины комплекса интима-медиа сонных артерий с дислипидемией, гипергликемией и ожирением, а также толщины комплекса интима-медиа сонных артерий – с уровнем адипонектина.

Практическая значимость работы

Показано, что низкая частота выявления субклинического поражения артерий по данным лодыжечно-плечевого индекса, а также низкая согласованность результатов с другими диагностическими методами и отсутствие ассоциации с сердечно-сосудистыми факторами риска не позволяет рекомендовать его для скрининга на популяционном уровне.

Для более точного определения повышенной сосудистой жесткости согласно индексу CAVI разработаны возрастные референсные значения для жителей Санкт-Петербурга.

Показано, что оценка скорости распространения пульсовой волны, определенная с помощью объемной сфигмографии, не может стать альтернативой «золотому стандарту» - скорости распространения пульсовой волны по данным аппланационной тонометрии, в связи с чем данный метод не рекомендуется для определения сосудистой жесткости.

Показатели толщины комплекса интима-медиа сонных артерий и скорости распространения пульсовой волны, определенной методом аппланационной тонометрии, в большей степени могут рассматриваться в качестве дополнительных маркеров стратификации уровня сердечно-сосудистого риска.

Основные положения, выносимые на защиту

В популяции жителей Санкт-Петербурга отмечается невысокая распространенность субклинического поражения артерий по данным различных методов его диагностики.

Маркеры субклинического поражения артерий слабо коррелируют между собой, что не позволяет считать их взаимозаменяемыми методами диагностики.

Наращение величины сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE ассоциировано с повышением распространенности субклинического поражения артерий по данным оценки толщины комплекса интима-медиа сонных артерий и скорости распространения пульсовой волны, определяемой методом аппланационной тонометрии. При этом главными детерминантами субклинических сосудистых изменений являются возраст и артериальная гипертензия вне зависимости от пола.

Факторы сердечно-сосудистого риска, такие как дислипидемия, гипергликемия и ожирение, в большей степени ассоциированы с субклиническим поражением артерий, определяемым по результатам оценки толщины комплекса интима-медиа сонных артерий и скорости распространения пульсовой волны, определяемой методом аппланационной тонометрии.

Апробация результатов исследования и публикации

Основные результаты диссертационного исследования представлены в виде докладов на российских и международных научных конференциях и симпозиумах: Европейская конференция по кардиопрофилактике (Лиссабон, 2015), 25-я конференция по проблемам артериальной гипертензии (Милан, 2015), Российский национальный конгресс кардиологов – 2015 (Москва, 2015), симпозиум международного общества по изучению атеросклероза – 2016 «Дни Аничкова» (Санкт-Петербург, 2016), 26-я конференция по проблемам артериальной гипертензии (Париж, 2016).

Результаты диссертационной работы включены в отчет о научно-исследовательской работе ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России по теме государственного задания на 2012-2014 гг., выполненного в рамках многоцентрового наблюдательного исследования: Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации «ЭССЕ-РФ».

По результатам исследования опубликованы 4 печатные работы, из них 3 – в изданиях, включенных в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий» Высшей Аттестационной Комиссии при Министерстве образования и науки Российской Федерации; 5 тезисов как в отечественных (1), так и в зарубежных (4) сборниках трудов научных конференций.

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования внедрены в практическую работу и учебный процесс ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России, диагностический и лечебный процесс поликлиники ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 127 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, результатов собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Работа содержит 48 таблиц и 15 рисунков. Указатель литературы включает 113 источников, из них 10 – отечественных и 103 – зарубежных.

Содержание работы

Материалы и методы исследования

Набор и обследование пациентов проходили в рамках многоцентрового наблюдательного исследования «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах РФ «ЭССЕ-РФ», проводимого в рамках государственного задания «Эпидемиологические исследования и моделирование риска сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений» в 2012 году (Научно-организационный комитет проекта ЭССЕ-РФ, 2013). Стратифицированная многоступенчатая случайная выборка была сформирована по методу Киша в Санкт-Петербурге с учетом принципов кластерности и репрезентативности по полу и возрасту (возрастной диапазон – 25-64 года). Каждый участник подписал письменное информированное согласие. Из 1600 обследованных для анализа оказались пригодны данные 1592 человек.

При помощи анкетирования была получена информация о факторах риска, образе жизни, о наличии ассоциированных заболеваний, сопутствующих хронических заболеваниях и постоянной медикаментозной терапии.

На основании возраста, пола, данных об уровне артериального давления, общего холестерина и статусе относительно факта курения всем пациентам был определен 10-летний риск развития фатальных ССЗ по шкале SCORE, сформированной на основе двух базовых публикаций (Anderson K.M. et al., 1991; Conroy R.M. et al., 2003). На основании результатов были сформированы группы лиц низкого ($\leq 1\%$), промежуточного (1-5%), высокого (5-10%) и очень высокого ($>10\%$) риска.

Забор крови осуществлялся из локтевой вены натощак в утренние часы. Определение липидного спектра (общий холестерин – ОХ, липопротеины низкой плотности – ЛПНП, липопротеины высокой плотности – ЛПВП, триглицериды – ТГ), уровня гликемии осуществлялось на биохимическом анализаторе Abbot Architect c8000 (США) с использованием диагностических наборов фирмы «Abbot Diagnostic» (США). Определение креатинина с расчетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ) выполнялось по формуле СКД-ЕРІ [ВОЗ, 2000]. У трех пациентов было выявлено снижение СКФ <60 мл/мин/1,73 м², они были исключены из анализа данных. Определение лептина и адипонектина осуществлялось на анализаторе Cobas Integra 400plus (Швейцария) с использованием реактивов «Roche Diagnostics» (Германия).

Антропометрические измерения проводились в соответствии со стандартной процедурой, используемой в большинстве эпидемиологических исследований (ВОЗ, 1996). Рост измерялся при помощи ростомера РМ-1 Диакомс 1 раз с точностью до 0,5 см. Масса тела измерялась на медицинских напольных электронных весах марки ВЭМ-150- Масса-К однократно с точностью до 100 г. Измерение окружности талии и бедер осуществлялось с помощью стандартной гибкой сантиметровой ленты. ИМТ рассчитывался по формуле Кетле как

отношение массы тела в килограммах к росту в метрах, возведенному в квадрат. Измерение артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС) проводилось двукратно с помощью автоматического электронного тонометра OMRON M3 Expert (Япония) после 5 минут отдыха. В группу лиц с артериальной гипертензией (АГ) были отнесены лица с уровнем систолического артериального давления (САД) ≥ 140 мм рт ст и/или диастолического артериального давления (ДАД) ≥ 90 мм рт ст и/или получающие антигипертензивную терапию.

Регистрация электрокардиограммы (ЭКГ) осуществлялась с помощью компьютеризированного комплекса PADSU («Medset Medizintechnik GmbH», Германия), расшифровка проводилась по стандартному протоколу. Пациенты с ЭКГ-признаками рубцовых изменений миокарда после учета анамнеза и медицинской документации были отнесены в группу перенесших инфаркт миокарда, т.е. автоматически в группу очень высокого риска, и были исключены из исследования. Пациентам с зафиксированной по данным ЭКГ фибрилляцией предсердий, трепетанием предсердий исследования сосудистой жесткости не выполнялись, они также были исключены из анализа данных.

Ультразвуковое исследование общих сонных артерий выполнялось с помощью портативной диагностической системы My Sono U6 (Samsung, Корея). Стандартный протокол включал в себя измерения билатерально на расстоянии 1 см от бифуркации общей сонной артерии по ее задней стенке в трех позициях (передней, средней и задней продольной). Толщина комплекса интима-медиа (ТИМ) определялась как расстояние между первой и второй эхогенной линией лоцируемого сосуда. В дальнейшем рассчитывалась средняя ТИМ с обеих сторон как среднее арифметическое из трех измерений. Кроме того, проводилась оценка факта наличия или отсутствия атеросклеротических бляшек. За увеличение ТИМ принимались значения более 0,9 мм и менее 1,3 мм. Локальные утолщения $\geq 1,3$ мм расценивались как атеросклеротические бляшки (Stein J.H. et al., 2008).

Методика исследования сосудистой стенки с помощью SphygmoCor (Atcor, Австралия) - определение скорости распространения пульсовой волны (каротидно-фemorальной) - СРПВ-С.

Измерение каротидно-фemorального расстояния выполнялось по формуле, рекомендованной Консенсусом экспертов по сосудистой жесткости в 2012 году: (расстояние от общей сонной артерии до общей бедренной артерии в см) $\times 0,8$. С помощью специального датчика аппланационным методом регистрировались пульсовые волны в течение 10 секунд сначала в проекции общей сонной артерии слева, затем – общей бедренной артерии слева также не менее 10 секунд. За норму принимался показатель менее 10 м/с (Van Bortel L.M. et al., 2012).

Методика исследования сосудистой стенки с помощью VaSera (Fukuda Denshi, Япония).

Методика определения скорости распространения пульсовой волны (каротидно-фemorальной) – СРПВ-В - с наложением специальных чувствительных элементов.

Для удобства восприятия и предотвращения путаницы с СРПВ, определяемой на аппарате Сфигмокор, мы обозначили этот показатель как СРПВ-

В. Измерение АД, как и расчет каротидно-феморального расстояния (с учетом роста пациента) проводились аппаратом автоматически. Вопрос о референсных значениях для данной СРПВ-В остается дискуссионным. Производители аппарата Васера предлагают принимать за норму скорость менее 10 м/с, как и для СРПВ, определяемой на аппарате Сфигмокор.

Методика определения сердечно-лодыжечного сосудистого индекса (CAVI - Cardio-Ankle Vascular Index) и лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ).

Измерение CAVI выполнялось аппаратом автоматически справа и слева, расчет CAVI осуществлялся между клапаном сердца и лодыжечной артерией с помощью ФКГ сигнала (II тон) и плетизмограмм, получаемых при наложении манжет на плечо и голень. За норму принималась величина индекса CAVI < 9,0 (Takahaki Shoda et al., 2005). Измерение ЛПИ также выполнялось автоматически справа и слева, рассчитывалось как отношение САД на ноге (в области лодыжки) к САД на плечевой артерии. За норму принимался показатель >0,9, снижением ЛПИ считался показатель $\leq 0,9$ хотя бы с одной из сторон (Newman A.B. et al., 1999).

Статистическая обработка полученных результатов

Анализ данных проведен с использованием статистической программы SPSS 20.0 (SPSS Inc., США). При анализе данных использовались следующие математико-статистические методы: стандартные описательные статистики (среднее, стандартная ошибка среднего, частоты – переменные с нормальным распределением; медиана, квартили – при асимметричном распределении), критерий Хи-квадрат для оценки сопряженности качественных признаков, коэффициенты Пирсона и Спирмена для оценки корреляций между непрерывными переменными, one-way ANOVA, критерий Манна-Уитни и Вальда-Вольфовица для оценки различий между двумя независимыми выборками, тест Шеффе для оценки различий между средними в группах с нормальным распределением, а также множественный линейный регрессионный анализ. Для оценки отношения шансов (ОШ) применялись многофакторные модели бинарной логистической регрессии с построением 95%- доверительных интервалов (ДИ). Уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным менее 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

Распространенность субклинического поражения артерий с учетом возрастных и гендерных особенностей

Основные показатели, характеризующие полную выборку, представлены в таблице 1. Как видно из представленных данных, доля курящих пациентов, лиц с АГ, гипертриглицеридемией и средним уровнем гликемии была выше среди мужчин, в то время как у женщин чаще наблюдалось ожирение при использовании критерия окружности талии, а также более высокий уровень общего холестерина.

С учетом того, что в основе данного исследования лежал дизайн эпидемиологического популяционного исследования, в него случайным образом вошли пациенты (69 человек) с ССЗ (ишемической болезнью сердца (29 чел.), инфарктом миокарда (19 чел.), инсультом (27 чел.)), которые автоматически были расценены как пациенты крайне высокого риска и исключены из дальнейшего анализа. Итого, в исследование было включено 1523 обследованных (мужчин – 557, женщин – 966) в возрасте от 25 до 64 лет без ССЗ и значимого нарушения функции почек. Основные характеристики данной выборки значимо не отличались от данных, представленных в Таблице 1.

Дальнейшие данные в некоторых случаях представлены на несколько разных по численности выборках, что было обусловлено техническими трудностями, неизбежными при проведении крупных эпидемиологических исследований (оценка ТИМ была выполнена у 1119 пациентов, СРПВ-В - у 1245, САVI - у 1362, ЛПИ - у 1351, а одновременно СРПВ-В, САVI и ТИМ - у 859 пациентов). Анализ показателей методов диагностики сосудистой жесткости выполнялся на выборке 452 пациентов.

Таблица 1 – Характеристика полной выборки

Показатель	Все (n = 1592)	Мужчины (n = 567)	Женщины (n = 1025)	p (муж. vs жен.)
Возраст, лет	47,0±11,6	45,3±11,8	48,0±11,4	<0,001
ИМТ ≥ 30 кг/м ² , n (%)	429 (27,0%)	144 (25,4%)	285 (27,9%)	0,05
ОТ ≥ 80 см у ж и ≥ 94 см у м, n (%)	957 (60,7%)	291 (57,8%)	666 (65,6%)	<0,001
Курение, n (%)	395 (24,8%)	201 (35,4%)	194 (18,9%)	<0,001
САД, мм рт. ст.	129,2±20,0	133,7±18,4	126,7±20,5	<0,001
ДАД, мм рт. ст.	79,6±11,9	82,6±11,6	78,0±11,7	<0,001
АГ, n (%)	664 (41,7%)	259 (45,7%)	405 (39,5%)	0,02
ОХ, ммоль/л	5,4±1,2	5,3±1,1	5,5±1,2	<0,001
ОХ > 4,9 ммоль/л, n (%)	1058 (66,8%)	362 (64,2%)	696 (68,3%)	0,10
ЛПНП, ммоль/л	3,4±1,0	3,4±1,0	3,4±1,0	0,96
ЛПНП>3,0 ммоль/л, n (%)	1047 (66,0%)	383 (67,9%)	664 (65,0%)	0,24
Триглицериды, ммоль/л	1,4±0,9	1,5±0,9	1,3±0,9	<0,001
Триглицериды>1,7 ммоль/л, n (%)	375 (23,7%)	163 (28,9%)	212 (20,8%)	0,0002
Глюкоза, ммоль/л	5,2±1,1	5,4±1,1	5,1±1,1	<0,001
Сахарный диабет, n (%)	117 (7,4%)	41 (7,3%)	76 (7,4%)	0,89

При анализе данных полной выборки лишь у двух пациентов были зафиксированы отклонения от нормы по результатам всех трех исследований одновременно, у 955 (76,7%) человек не было найдено патологических значений ни одним из методов. При анализе тех же данных с учетом гендерных различий было выявлено схожее распределение субклинического поражения артерий по данным различных методов как среди мужчин, так и среди женщин (Таблица 2).

Таблица 2 – Распространенность различных сочетаний субклинического поражения артерий по результатам определения СРПВ-В, САVI и ЛПИ у мужчин и женщин

СРПВ-В>10 м/с	САVI $\geq$ 9	ЛПИ $\leq$ 0,9	Мужчины	Женщины	n (%)
0	0	0	331 (74,4%)	624 (78,0%)	955 (76,7%)
0	+	0	54 (12,1%)	72 (9,0%)	126 (10,1%)
+	0	0	39 (8,8%)	77 (9,6%)	116 (9,3%)
0	0	+	8 (1,8%)	10 (1,3%)	18 (1,5%)
+	+	0	10 (2,2%)	9 (1,1%)	19 (1,5%)
0	+	+	2 (0,5%)	5 (0,6%)	7 (0,6%)
+	0	+	1 (0,2%)	1 (0,1%)	2 (0,2%)
+	+	+	0	2 (0,3%)	2 (0,2%)
Итого			445	800	1245 (100%)

Была выполнена оценка распространенности субклинического поражения артерий по результатам различных методов его диагностики: при определении всех четырех методик чаще всего встречалось утолщение ТИМ (152 пациента (17,2%)), затем СРПВ-В (97 пациентов (11,3 %)), САVI (75 пациентов (8,7 %)) и наиболее редко снижение ЛПИ (18 пациентов (2,1 %)). Лишь у одного пациента одновременно было выявлено отклонение по данным ТИМ, СРПВ-В и САVI (0,1%), еще у одного – по данным ТИМ, СРПВ-В и ЛПИ (0,1%) и у одного – по данным ТИМ, САVI и ЛПИ (0,1%); у 28 (3,3%) – по данным ТИМ и СРПВ-В и у 27 (3,1%) – по данным ТИМ и САVI. Ни у одного пациента не было выявлено субклиническое сосудистое поражение по результатам всех четырех методов исследования.

При оценке субклинического поражения артерий согласно гендерному признаку значимых различий в характере распространенности отклонений среди мужчин и женщин выявлено не было.

Также была выполнена оценка структуры субклинического поражения артерий в различных возрастных группах (рисунок 1). В группах 25-34 и 35-44 лет чаще всего регистрировалось субклиническое поражение артерий по данным

СРПВ-В, в группе 45-54 лет – по данным ТИМ, в самой старшей возрастной группе – по данным CAVI.

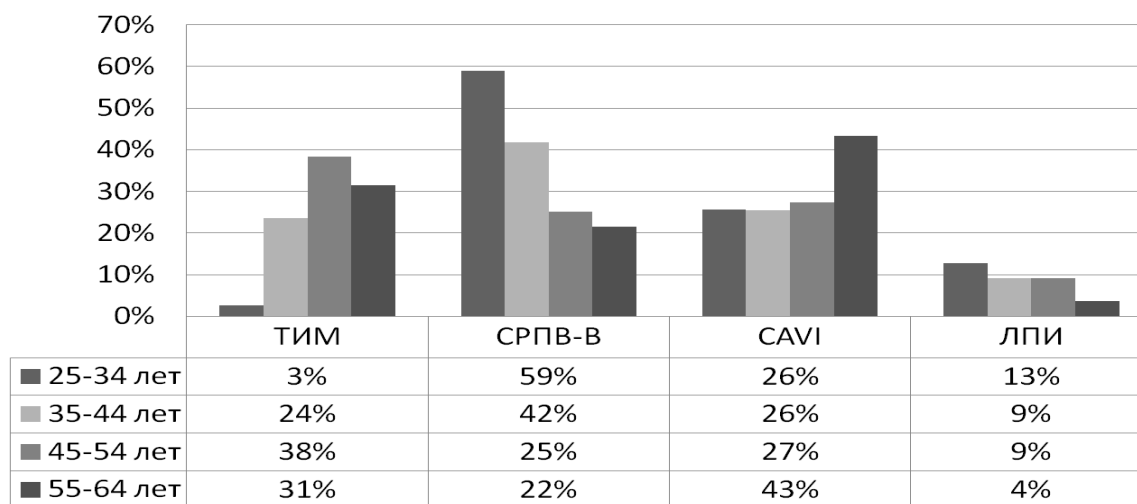


Рисунок 1 - Структура субклинического поражения артерий согласно различным методам диагностики у пациентов с субклиническим поражением артерий в зависимости от возрастной группы

Результаты оценки структуры субклинического поражения артерий по данным различных методов его диагностики в группах с различным уровнем риска по шкале SCORE показали, что в группе низкого риска наиболее часто встречалось поражение артерий по данным СРПВ-В, в группе высокого риска – по данным ТИМ, очень высокого риска – по данным CAVI, а в группе промежуточного риска – по данным CAVI и ТИМ в равной степени. Общей для всех групп явилась самая малая частота выявления субклинического поражения артерий по данным ЛПИ (рисунок 2).

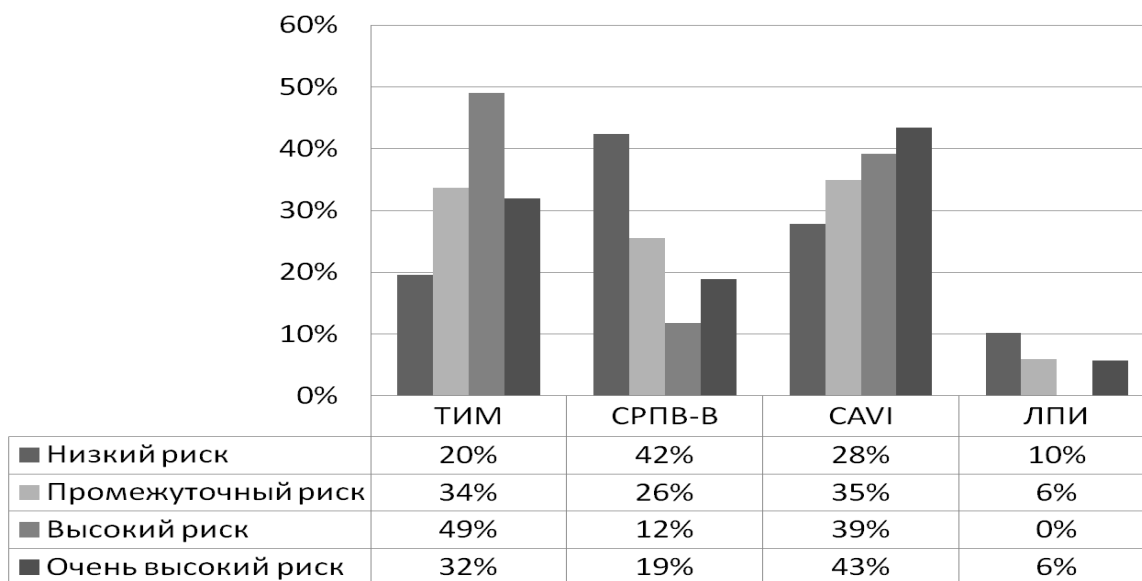


Рисунок 2 - Структура субклинического поражения артерий согласно различным методам диагностики у пациентов с субклиническим поражением артерий в зависимости от риска по SCORE

Результаты сравнительного анализа показателей сосудистой жесткости (выборка – 452 пациента)

При анализе данных у двух третей пациентов (341 (75,4%)) не было выявлено признаков повышения сосудистой жесткости ни одним из методов. При оценке распространенности сосудистой жесткости по результатам различных методик ее диагностики было выявлено, что незначимо чаще встречалось отклонение от референсных значений СРПВ-В (37 (8,2%)) по сравнению с CAVI (33 (7,3%)) и СРПВ-С (21 (4,6%)). Поражение артерий одновременно по данным нескольких методик регистрировалось редко, и лишь при определении СРПВ-С и СРПВ-В – у 6 (1,3%) пациентов.

Согласованность методов оценки субклинического поражения артерий

Корреляции показателей CAVI с СРПВ-В и ЛПИ, а также СРПВ-В и ТИМ оказались значимыми ($p < 0,0001$), как и CAVI и ТИМ ($p = 0,003$), однако слабыми, о чем свидетельствуют коэффициенты корреляции: $r = 0,17$, $r = 0,13$, $r = 0,13$ и $r = 0,11$, соответственно. Попарный анализ соотношения между собой методик субклинического поражения артерий не выявил значимых корреляций: для CAVI и СРПВ-В: коэффициент корреляции Спирмена (P_s) = 0,28, коэффициент согласия «каппа» = 0,03; для CAVI и ЛПИ: P_s = 0,004, «каппа» = 0,06; для CAVI и ТИМ: P_s = 0,007, «каппа» = 0,09; для СРПВ-В и ЛПИ: P_s = 0,64, «каппа» = 0,01; для СРПВ-В и ТИМ: P_s = 0,44, «каппа» = 0,03; для ЛПИ и ТИМ: P_s = 0,11, «каппа» = 0,05. Таким образом, полученные данные не позволяют говорить о взаимозаменяемости методик.

Согласованность методов диагностики сосудистой жесткости

Клинически значимых корреляций между показателями СРПВ-С, СРПВ-В и САVI получено не было как у мужчин, так и у женщин. Попарный анализ соотношения САVI и СРПВ-С: коэффициент корреляции Спирмена (P_s) = 0,74, коэффициент согласия «каппа» = 0,04; СРПВ-В и СРПВ-С: P_s = 0,10, «каппа» = 0,06.

Ассоциация показателей субклинического поражения артерий с величиной сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE

В Таблице 3 представлены результаты определения распространенности субклинического поражения артерий по данным различных методов ее диагностики в группах с различным риском по шкале SCORE, из которых видно, что наибольшая распространенность субклинического поражения артерий была зарегистрирована у лиц высокого и очень высокого риска по шкале SCORE. Кроме того, отмечается закономерный тренд увеличения доли лиц с субклиническим поражением артерий по результатам оценки ТИМ и индекса САVI по мере нарастания сердечно-сосудистого риска.

Таблица 3 – Распространенность субклинического поражения артерий у пациентов с различным риском по шкале SCORE

Показатель	SCORE <1 %	SCORE 1–5%	SCORE 5–10%	SCORE ≥10%	Итого
ТИМ определена, n	583	259	55	98	995
ТИМ>0,9 мм, n (%)	31 (19,6%)	57 (33,7%)	25 (49%)	39 (32%)	152 (15,3%)
СРПВ-В определена, n	708	326	57	158	1249
СРПВ-В > 10 м/с, n (%)	67 (42,4%)	43 (25,5%)	6 (11,8%)	23 (18,9%)	139 (11,1%)
САVI определен, n	734	365	68	188	1355
САVI ≥ 9, n (%)	44 (27,8%)	59 (34,9%)	20 (39,2%)	53 (43,4%)	176 (13,0%)
ЛПИ определен, n	735	365	68	189	1357
ЛПИ ≤ 0,9, n (%)	16 (10,2%)	10 (5,9%)	0	7 (5,7%)	33 (2,4%)
Итого	158	169	51	122	–

При проведении корреляционного анализа показателей ТИМ и СРПВ-С с логарифмом величины сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE была выявлена значимая связь: $r=0,61$, $p<0,0001$ и $r=0,38$, $p<0,001$, соответственно. При анализе данных САVI по отношению к величине сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE также была выявлена закономерная тенденция нарастания доли лиц с повышением САVI по мере нарастания риска ($r=0,35$), однако значимость составила $p=0,14$, что вероятно, обусловлено различной численностью групп риска.

Как видно из Таблицы 4, средние значения ТИМ по мере увеличения степени риска по SCORE нарастают от 0,69 мм до 0,93 мм, средние значения СРПВ-С – от 7,1м/с до 11,0м/с, а средние значения CAVI – от 6,87 до 9,27.

Таблица 4 – Распределение средних значений показателей методик субклинического поражения артерий в группах с различным уровнем сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE; медиана, квартили

Показатель	SCORE<1 %	SCORE 1–5%	SCORE 5–10%	SCORE ≥10%
CAVI	6,9 (6,3; 7,6)	7,47 (6,7; 8,4)	8,31 (7,3; 9,5)	9,27 (7,6; 9,7)
ЛПИ	1,09 (1,0; 1,2)	1,09 (1,0; 1,2)	1,10 (1,1; 1,2)	1,10 (1,1; 1,2)
СРПВ-В	7,2 (6,7; 8,0)	8,0 (7,4; 8,9)	8,6 (7,4; 9,8)	8,7 (7,2; 9,4)
СРПВ-С	7,1 (6,3; 8,0)	8,4 (7,1; 9,1)	8,6 (7,1; 10,7)	11,0 (9,1; 12,1)
ТИМ	0,69 (0,6; 0,7)	0,79 (0,7; 0,9)	0,90 (0,8; 1,0)	0,93 (0,8; 1,1)

Ассоциация субклинического поражения артерий с факторами сердечно-сосудистого риска

При оценке данных линейного регрессионного анализа были выявлены значимые ассоциации ТИМ с возрастом ($\beta=0,04$, 95%ДИ [0,03-0,07], $p<0,001$), ОТ ($\beta=0,19$, 95%ДИ [0,10-0,34], $p<0,004$), САД ($\beta=0,21$, 95%ДИ [0,17-0,34], $p<0,001$), ОХ ($\beta=0,25$, 95%ДИ [0,11-0,62], $p=0,04$) и ЛПВП ($\beta=-0,15$, 95%ДИ [-0,98-(-0,10)], $p=0,003$), а также CAVI с возрастом ($\beta=0,03$, 95%ДИ [0,03-0,06], $p=0,01$) и САД ($\beta=0,03$, 95%ДИ [0,02-0,06], $p<0,001$). Значимых ассоциаций СРПВ-В и ЛПИ с факторами риска получено не было.

При этом анализа у мужчин значимых ассоциаций получено не было. У женщин, помимо связи ТИМ с САД ($\beta=0,30$, 95%ДИ [0,01-0,45], $p<0,001$), ОТ ($\beta=0,19$, 95%ДИ [0,11-0,24], $p<0,001$), ОХ ($\beta=0,48$, 95%ДИ [0,17-0,97], $p=0,005$) и ЛПВП ($\beta=-0,27$, 95%ДИ [-0,154-(-0,015)], $p<0,001$), были получены данные об ассоциации CAVI с уровнем ОХ ($\beta=0,15$, 95%ДИ [0,13-0,38], $p=0,009$) и ЛПНП ($\beta=0,38$, 95%ДИ [0,19-0,93], $p=0,003$).

По результатам множественного логистического регрессионного анализа, выполненного с поправкой на возраст, были выявлены определяющие факторы субклинического поражения артерий: вероятность наличия повышения CAVI выше у лиц с АГ, старшего возраста, а также у лиц мужского пола (ОШ=3,73, 95%ДИ [2,61-5,32], $p<0,001$; ОШ=1,09, 95%ДИ [1,07-1,11], $p<0,001$ и ОШ=1,74, 95%ДИ [1,24-2,45], $p<0,001$ соответственно), аналогично вероятность наличия утолщения ТИМ выше у лиц с АГ, старшего возраста, а также у лиц мужского пола (ОШ=2,88,

95%ДИ [1,72-4,80], $p < 0,001$; ОШ=1,13, 95%ДИ [1,09-1,17], $p < 0,001$ и ОШ=2,06, 95%ДИ [1,41-3,01], $p < 0,001$ соответственно).

При оценке распространенности и средних значений маркеров субклинического поражения артерий в зависимости от факта курения было выявлено, что только средние значения ЛПИ значимо ниже у курящих по сравнению с некурящими ($1,07 \pm 0,09$ против $1,09 \pm 0,09$, $p = 0,006$). При анализе групп лиц в зависимости от факта наличия/отсутствия СД значимые различия как по распространенности субклинического поражения (7 (14,6%) против 54 (6,2%), $p = 0,03$), так и в средних значениях ($0,74 \pm 0,19$ против $0,67 \pm 0,16$, $p = 0,003$) были получены только по результатам оценки ТИМ. При анализе данных ТИМ было выявлено, что лица с увеличением ТИМ, помимо более старшего возраста, имели значимое снижение адипонектина ($8,0$ нг/мл [4,8; 12,8] против $9,2$ нг/мл [5,8; 15,1], $p = 0,03$).

Ассоциация показателей сосудистой жесткости с факторами сердечно-сосудистого риска

По результатам линейного регрессионного анализа были выявлены значимые ассоциации возраста с СРПВ-С ($\beta = 0,04$, $p < 0,001$, 95%ДИ [0,002-0,012]), а также с САVI ($\beta = 0,02$, $p = 0,01$, 95%ДИ [0,001-0,003]) независимо от пола. Показатели СРПВ-С и САVI были значимо связаны с САД ($\beta = 0,03$, $p < 0,001$, 95%ДИ [0,003-0,008] и $\beta = 0,17$, $p < 0,001$, 95%ДИ [0,004-0,012] соответственно) и с уровнем глюкозы ($\beta = 0,24$, $p = 0,03$, 95%ДИ [0,042-0,074] и $\beta = 0,19$, $p = 0,04$, 95%ДИ [0,014-0,063] соответственно).

По результатам множественной логистической регрессии у пациентов с АГ по сравнению с участниками с нормальными значениями АД вероятность наличия повышенных значений сосудистой жесткости по результатам оценки СРПВ-С была выше (ОШ=11,24, 95%ДИ [3,75-34,95], $p < 0,001$) по сравнению с результатами согласно САVI (ОШ=3,31, 95%ДИ [1,25-10,58], $p = 0,03$). Высокие значения ОШ и широкий ДИ обусловлены, вероятно, немногочисленностью группы лиц без артериальной гипертензии, гипергликемии и гипертриглицеридемии, но с повышенной СРПВ-С. Ассоциация повышенной жесткости с возрастом (ОШ=1,13, 95%ДИ [1,06-1,19], $p < 0,001$) и гипергликемией (ОШ=2,54, 95%ДИ [1,05-6,17], $p = 0,04$) была зарегистрирована только по результатам оценки СРПВ-С. Ассоциаций СРПВ-В с факторами сердечно-сосудистого риска не было выявлено ни по данным линейного регрессионного анализа, ни по результатам множественной логистической регрессии.

Результаты расчета референсных величин САVI для популяции жителей Санкт-Петербурга

Для оценки порогов десятилетних возрастных диапазонов было рассчитано уравнение $CAVI = 6,7 + 0,047 * \text{возраст}$, позволившее определить возрастные пороги: 20–30 лет — порог= 7,88; 30–40 лет — порог= 8,35; 40–50 лет — порог= 8,82; 50–60 лет — порог= 9,29; 60–70 лет — порог= 9,76. Таким образом, были рассчитаны референсные значения САVI (медиана и квартили) для различных возрастных групп жителей Санкт-Петербурга: 21-30 лет – 6,5 (5,8; 7,3), 31-40 лет – 6,9 (6,3; 7,6), 41-50 лет – 7,3 (6,5; 8,0), 51-60 лет – 7,8 (6,9; 8,7), 61-70 лет – 8,4 (7,5; 9,4).

Выводы

1. Признаки субклинического поражения артерий по данным различных методов диагностики в популяции жителей Санкт-Петербурга в возрасте от 25 до 65 лет отмечаются не более чем у 25% лиц. При этом чаще (17,2%) встречается увеличение толщины комплекса интима-медиа сонных артерий, реже всего (2,1%) — снижение лодыжечно-плечевого индекса.
2. Показатели субклинического поражения артерий, определяемого различными методами, имеют низкую согласованность, что не позволяет говорить об их взаимозаменяемости.
3. У лиц молодого возраста (25-34 лет) с низким суммарным сердечно-сосудистым риском из всех маркеров поражения артерий чаще всего встречается повышение каротидно-фemorальной скорости распространения пульсовой волны по данным объемной сфигмографии, а в старших возрастных группах (45-54 лет, 55-64 лет) и у лиц высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска — утолщение комплекса интима-медиа сонных артерий и увеличение сердечно-сосудистого лодыжечного индекса.
4. Доля лиц с субклиническим сосудистым поражением по результатам определения толщины комплекса интима-медиа сонных артерий и скорости распространения пульсовой волны методом аппланационной тонометрии значимо увеличивается по мере нарастания сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE. С повышением величины риска также отмечается не достоверно, но закономерно нарастающая динамика значений сердечно-сосудистого лодыжечного индекса.
5. Возраст и артериальная гипертензия являются определяющими факторами повышения сердечно-лодыжечного сосудистого индекса, скорости распространения пульсовой волны методом аппланационной тонометрии и утолщения комплекса интима-медиа сонных артерий, но не ассоциируются со снижением лодыжечно-плечевого индекса и повышением каротидно-фemorальной скорости распространения пульсовой волны по данным объемной сфигмографии.
6. Дислипидемия, гипергликемия и ожирение являются факторами риска, наиболее ассоциированными с субклиническим поражением артерий по результатам оценки толщины комплекса интима-медиа и скорости распространения пульсовой волны методом аппланационной тонометрии. Выявлена значимая ассоциация адипонектина с толщиной комплекса интима-медиа сонных артерий.

Практические рекомендации

При проведении сердечно-сосудистого скрининга предлагается уделять особое внимание группам пациентов низкого и промежуточного сердечно-сосудистого риска, так как именно среди этих категорий лиц могут встречаться лица с недооцененным сердечно-сосудистым риском согласно шкале SCORE.

С целью оптимизации процесса обследования пациентов на предмет субклинического поражения артерий определение лодыжечно-плечевого индекса, ввиду его низкой распространенности в общей популяции, представляется целесообразным лишь у курящих лиц.

С учетом низкой согласованности с «золотым стандартом» - скоростью распространения пульсовой волны по данным аппланационной тонометрии, а также отсутствия ассоциации с традиционными факторами сердечно-сосудистого риска метод оценки скорости распространения пульсовой волны с помощью объемной сфигмографии не рекомендован к использованию в популяции жителей Санкт-Петербурга.

Для более точной диагностики субклинического поражения артерий по данным сердечно-лодыжечного сосудистого индекса рекомендованы к использованию возрастные нормативы, разработанные на выборке жителей Санкт-Петербурга.

Предложен пакет предпочтительных методов исследования при проведении скрининговых исследований в выборке жителей Санкт-Петербурга, включающий определение толщины комплекса интима-медиа сонных артерий и скорости распространения пульсовой волны по данным аппланационной тонометрии.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Алиева, А.С. Маркеры субклинического поражения артерий в выборке жителей Санкт-Петербурга (по данным ЭССЕ-РФ) / А.С. Алиева, М.А. Бояринова, Е.В. Могучая [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2015. – Т.21, №3. – С. 241 – 251.
2. Алиева, А.С. Сравнительный анализ методов диагностики субклинического поражения сосудов (На примере выборки эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ) / А.С. Алиева, М.А. Бояринова, А.В. Орлов [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2016. – Т.6, №134. – С. 20 – 26.
3. Орлов, А.В. Гендерные особенности распространенности поведенческих факторов риска у жителей Санкт-Петербурга / А.В. Орлов, О.П. Ротарь, А.С. Алиева [и др.] // Вестник РАМН. – 2015. – Т.70, №5. – С. 585 – 591.
4. Алиева, А.С. Оценка субклинического поражения сосудов на популяционном уровне / А.С. Алиева, О.П. Ротарь, А.О. Конради // Трансляционная медицина. – 2014. – Т.2. – С.26 – 38.
5. Alieva, A. Vascular stiffness assessment in populational study: comparison of different techniques / A. Alieva, O. Rotar, E. Moguchaya [et al.] // Journal of Hypertension. – Volume 32. — e-Supplement 1, 2014. — e567.
6. Алиева, А. С. Распространенность субклинического поражения сосудов в популяционных исследованиях: насколько велики гендерные различия? / А.С. Алиева, О.П. Ротарь, Е.В. Могучая [и др.] // Тезисы Российского национального конгресса кардиологов. — 2014 — с. 54.
7. Alieva, A. Vascular stiffness estimated by CAVI index: searching for age cut-off values for Russian population / A. Alieva, O. Rotar, A. Orlov [et al.] // Journal of Hypertension. — Vol. 33. — e-Supplement 1, June 2015, ESH 2015, Abstract book — P.e316.
8. Alieva, A. Risk factors of subclinical vascular damage detected by differen methods in population-based sample of Saint-Petersburg inhabitants / A. Alieva, O. Rotar, A. Orlov [et al.] // Journal of Hypertension. — Vol. 34. — e-Supplement 1, June 2016, ESH 2016 Abstract book — P.e347.
9. Soldatenkova, N. Protective vascular factors according to Vasera examination in Russian population / N. Soldatenkova, O. Rotar, A. Alieva [et al.] // Journal of Hypertension. — Vol. 34. — e-Supplement 1, June 2016, ESH 2016 Abstract book- P.e347.

Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

АСБ – атеросклеротическая бляшка

Индекс САVI – сердечно – лодыжечный сосудистый индекс (cardio – ankle vascular index)

ЛПВП – липопротеины высокой плотности

ЛПИ – лодыжечно-плечевой индекс

ЛПНП – липопротеины низкой плотности

ОХ – общий холестерин

ОШ – отношение шансов

СРПВ-В – скорость распространения пульсовой волны (Васера)

СРПВ-С – скорость распространения пульсовой волны (Сфигмокор)

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ССР – сердечно-сосудистый риск

ТГ – триглицериды

ТИМ – толщина интима-медиа

УЗДГ – ультразвуковая доплерография

ФР – факторы риска

ЭхоКГ – эхокардиография