

## ОЦЕНКА ВЗАИМОСВЯЗИ МЕЖДУ ВЫРАЖЕННОСТЬЮ КОРОНАРНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА И ФАКТОРАМИ РИСКА

*Мухторов М.М., Туракулов Р.И., Хамроев С.Б., Рахманов Э.М.*

### Актуальность

Основными причинами смерти от болезней системы кровообращения (БСК) служат коронарная болезнь сердца (КБС) и цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ); их суммарный вклад в смертность у мужчин и женщин составляет 82,3% и 85,8% соответственно. Общеизвестно, что высокая распространенность БСК обусловлена как наследственными факторами, так и особенностями образа жизни: курение, нездоровое питание, низкая физическая активность, злоупотребление алкоголем, которые приводят к высокой распространенности среди населения артериальной гипертензии (АГ), гиперхолестеринемии, сахарного диабета (СД) и ожирения (Ож), способствующих развитию и прогрессированию основных БСК. В основе большинства БСК лежит атеросклероз, который в течение многих лет протекает бессимптомно и, как правило, достаточно выражен к моменту проявления клинической симптоматики. Одной из основных характеристик атеросклероза выступает мультифокальность поражения с одновременным вовлечением одного или нескольких сосудистых бассейнов. Сочетанные формы атеросклероза с поражением коронарных (КА), сонных (СА) и периферических артерий (ПА) установлены в 30–65% случаев [3]. Полагают, что атеросклеротическое поражение одного из сосудистых бассейнов может служить фактором риска (ФР) развития поражения других бассейнов [3,5,6]. Возникает вопрос о возможности прогнозирования развития и определения выраженности поражений коронарного русла на основе совокупной оценки данных о традиционных ФР и результатах неинвазивных визуальных (клинико-инструментальных) исследований.

### Цель исследования

Оценка взаимосвязи между выраженностью коронарного атеросклероза и факторами риска.

### Материал и методы исследования

В исследование включены 40 больных 45–75 лет, 24 мужчин и 16 женщин. Средний возраст обследованных – 61,1±9,9 года., поступивших и обследованных в отделении Кардиологии, на кафедре Внутренних болезней при семейной медицине №2, многопрофильной клиники Ташкентской Медицинской

Академии, которым были выполнены процедуры высокотехнологичных методов исследования и лечения: коронароангиография (КАГ), стентирование. Критерии исключения: перенесенное <6 мес. назад любое острое воспалительное заболевание; хроническая болезнь почек  $\geq$  III стадий — скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>; СД обоих типов в стадии декомпенсации — уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) >7,5%; фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) <40%; онкологические заболевания; болезни крови и иммунной системы. Всем пациентам была выполнена КАГ до поступления в клинику. В соответствии с Национальными клиническими рекомендациями по стабильной стенокардии 2011, поражение коронарных артерий (КА) >50% считали существенным, а <50% — гемодинамически незначимым. Показанием к реваскуляризации считали стеноз основного ствола левой коронарной артерии (ОС ЛКА)  $\geq$ 50%, основных КА  $\geq$ 70%. Артериальное давление (АД) измеряли на правой руке в положении сидя после 5–10-минутного отдыха 2 раза через 5 мин., в анализ включали среднее 2 измерений; частоту сердечных сокращений (ЧСС) измеряли в течение 60 сек. в положении пациента сидя после отдыха. Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали по формуле: МТ в кг/рост в м<sup>2</sup>; МТ измеряли с точностью до 0,1 кг, рост — с точностью до 0,5 см. По статусу курения выделяли лиц, никогда не куривших, куривших в прошлом и курящих в настоящее время — лица, выкуривающие хотя бы одну сигарету/папиросу в день. Дуплексное сканирование (ДС) сонной артерии (СА) проводили на аппарате Vivid-7 линейным датчиком 9–11 МГц с определением толщины комплекса интимамедиа (ТКИМ), наличия атеросклеротических бляшек (АБ) в СА в соответствии с Рекомендациями. Критериями наличия атеросклеротической бляшки (АБ) в СА являлось локальное утолщение участка СА более чем на 0,5 мм или на 50% в сравнении с окружающими участками или утолщение участка СА, более чем на 1,3 мм с протрузией его в сторону просвета сосуда. Лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ) рассчитывали, как соотношение АД на лодыжке и на плече, определяемых с помощью ультразвукового исследования (УЗИ). Образцы крови брали утром натощак из локтевой вены, не ранее, чем через 12 ч после последнего приема пищи. Содержание в сыворотке крови общего холестерина (ОХС) и триглицеридов (ТГ) определяли с помощью ферментных наборов фирмы «Human» (Германия) на автоанализаторе «Konelab 20i», уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП) — тем же методом после осаждения из сыворотки крови липопротеинов. Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2013; 12(1) низкой (ЛНП) и очень низкой плотности (ЛОНП) фосфорновольфраматом Na с MgCl<sub>2</sub>. Содержание ХС ЛНП вычисляли по формуле Friedwald: ХС ЛНП = ХС — (ТГ/2,2 + ХС ЛВП), если уровень ТГ был  $\leq$  4,5 ммоль/л. Концентрацию глюкозы в сыворотке крови определяли

глюкозооксидантным методом на автоанализаторе «Sapphire-400» с помощью диагностических наборов «DiaSys». Статистический анализ результатов проводили с использованием пакетов статистических программ «Statistica 8.0» и «SPSS 14.0».

### Результаты и их обсуждение

Выделяли следующие варианты состояния основных КА - передняя межжелудочковая артерия (ПМЖВ), огибающая артерия (ОВ), правая коронарная артерия (ПКА) и артерии первого порядка (первая и вторая диагональная артерии ПМЖВ, артерии тупого края, заднебоковая и заднениходящая артерии). По степени поражения КА пациенты были разделены на 3 гр.: I гр. (n=33,60,6±11,1 лет) — степень стеноза КА 0–20%, II гр. (n=24, 61,4±10,8 лет) — 21–70%, III гр. (n=41, 61,4±8,6 лет) ≥71%. При применении дисперсионного анализа статистически значимых различий между группами по возрасту не выявлено (p=0,929). Сравнение групп по полу с помощью критерия  $\chi^2$  для таблицы сопряженности 3x2 выявило связь между степенью поражения КА и полом (p=0,025). В группе с наиболее выраженным поражением КА (гр. III) преобладали мужчины, в то время как в гр. с наименее выраженным поражением КА (гр. I) — женщины. В группе с более гемодинамически значимым поражением КА отмечено достоверно большее количество лиц (36,4%), куривших в прошлом или курящих в настоящее время по сравнению с группами I и II: 65%,

22,6% соответственно (p < 0,0001). Примечательно, что в группе III отмечалось и наибольшее количество пациентов, бросивших курить (20%). Результаты большинства эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что курение является одним из основных и независимых ФР заболеваемости и смертности. Курение повышает риск развития всех БСК: коронарная болезнь сердца (КБС), мозгового инсульта (МИ). Результаты последних эпидемиологических исследований, проведенных в Узбекистане, показывают относительно стабильную распространенность курения среди взрослых мужчин — на уровне 60% и рост распространенности курения среди женщин до 15,5%. Результаты исследования свидетельствуют о том, что статистически значимым для выявления коронарного атеросклероза при оценке таких ФР, как семейный сердечно-сосудистый анамнез, СД, курение, уровни ХС и ХС ЛНП, явилось лишь увеличение отношения шансов (ОШ) для курения, которое составило до 7,06 (p=0,0031). Связь повышенного АД с риском развития КБС доказана многочисленными эпидемиологическими исследованиями. Высокая распространенность АГ и ее большой вклад в смертность от КБС, а также низкий контроль АД на популяционном уровне, делают этот фактор одним из самых

опасных для здоровья человека. При этом следует иметь в виду, что сочетание АГ с другими ФР — курение, дислипидемия (ДЛП), СД, что наблюдается часто, в значительной степени увеличивает суммарный риск сердечно-сосудистых осложнений. В настоящем исследовании АГ (АД>140/90 мм рт.ст.) отмечена у 45,5% пациентов из I группы, у 33,3% — из II группы и лишь в 17,1% случаев среди лиц III группы, несмотря на то, что обследованные находились на комбинированной антигипертензивной терапии (АГТ). Полученные данные согласуются с данными литературы, свидетельствующими о том, что >40% взрослого населения в Узбекистане страдают АГ, однако лечение и особенно адекватный контроль АД остаются явно недостаточными. Анализ с помощью множественного критерия Тьюки для неравных групп показал, что в группе с более выраженным поражением КА (гр III) уровень САД был достоверно ниже по сравнению с группами I и II ( $p=0,009$ ). Это может быть обусловлено приемом большего количества АГП, а также, возможно, лучшей приверженностью пациентов лечению, учитывая тяжесть поражения коронарного русла. Значение ЧСС колебалось от 47 до 100 уд/мин, при средних значениях  $69,6\pm 10,1$ ,  $72,9\pm 11,1$ ,  $68,0\pm 8,6$  уд/мин в 3 гр., соответственно. В то же время 75% пациентов имели ИМТ >25 кг/м<sup>2</sup>, а ~25% имели ожирение 1–2 ст. (ИМТ >30 кг/м<sup>2</sup>). По данным ВОЗ и отечественных исследователей ~50% населения многих стран Европы имеет избыточную МТ (ИзМТ), а 30% страдают ожирением. У больных с ожирением часто встречается сочетание нескольких ФР развития КБС и основными причинами инвалидности и смертности таких больных являются КБС — ИМ, сердечная недостаточность (СН). С ожирением связан повышенный риск высокого АД, МИ, СД. Были получены статистически значимые различия по уровню ХС ЛНП в сыворотке крови между III группой (с поражением КА  $\geq 71\%$ ) и двумя другими. Высокий уровень ХС ЛНП отмечен во всех группах. Множественное сравнение выявило статистически значимое различие по уровню ХС ЛНП между I и III группами ( $p=0,039$ ). В многочисленных эпидемиологических исследованиях доказана прямая связь между повышенным уровнем в плазме крови ОХС, ХС ЛНП и риском развития атеросклероза и КБС. Неблагоприятным фактором, способствующим возникновению и прогрессированию КБС, считается сочетание гипертриглицеридемии (ГТГ) с низким уровнем ХС ЛВП [20]. Для объяснения полученных данных о том, что в группе с наибольшей степенью поражения КА уровень ХС ЛНП был самым низким, проведен анализ гиполипидемической терапии, которую получали пациенты. Важно отметить, что все пациенты, которым была проведена КАГ, относятся к категории очень высокого риска, соответственно, целевой уровень ХС ЛНП для них составляет 1,8 ммоль/л. Анализ полученных данных показал, что целевые значения этого показателя имели только 4,2% пациентов из II

группы и 7,7% пациентов из III, несмотря на то, что во всех 3 группах, обследованных 81,8%, 95,8% и 97,6% пациентов, соответственно, принимали статины. Средний уровень глюкозы в плазме крови у пациентов III группы был наиболее высоким по сравнению с двумя другими группами. В группе с максимальным поражением КА выявлено 26,8% лиц с СД, в то время как среди пациентов первых 2 групп случаи СД, который является независимым ФР БСК, составили 6,1% и 16,7%, соответственно, однако достоверность различий была лишь на уровне тенденции ( $p=0,064$ ). Существуют исследования, демонстрирующие, что ФР развития КБС является не только клинически выраженный СД, но и бессимптомные, скрытые нарушения углеводного обмена [11]. Нарушение мозгового кровообращения (НМК) в анамнезе обнаружено в одинаковом проценте случаев в группе с поражением КА 21–70% и  $\geq 71\%$  — 12,5% и 9,8%, соответственно, ( $p=0,135$ ), а в I группе случаев НМК не зарегистрировано. У больных с поражением  $\geq 2$  основных КА наблюдают Взаимозависимости величины ТКИМ и выраженности стеноза КА при ДС СА не выявлено, однако было показано, что абсолютные значения ТКИМ колебались в пределах от 0,6 до 1,3 мм в I гр., от 0,8 до 1,6 во II и III гр., 75% пациентов во всех группах имели значения ТКИМ  $>0,9$  мм, а 25% обследованных  $>1,2$  мм. В качестве нормы, предложенной экспертами Европейских научных обществ, выбраны значения ТКИМ  $<0,9$  мм [3]. В последние десятилетия, такой показатель как ТКИМ СА широко используется в качестве маркера коронарного атеросклероза. В ряде многоцентровых исследований выявлена корреляция между увеличением ТКИМ общей СА (ОСА), внутренней СА (ВСА),  $>0,9$  мм с одной стороны, и возникновением коронарного атеросклероза, и частотой сердечно-сосудистых событий (ССС), с другой [7,9]. Было показано, что исследование ТКИМ, как маркера субклинического атеросклероза, ассоциировано с установленными ФР БСК и с наиболее распространенными осложнениями. Утолщение КИМ является важным прогностическим маркером, о чем свидетельствуют данные Cardiovascular Health Study [5]. По данным ДС СА средняя степень стеноза ОСА в группе составила  $7,9 \pm 12,1\%$ ,  $8,1 \pm 12,7\%$ ,  $16,9 \pm 15,7\%$ , соответственно — критерий Краскала-Уоллиса, что свидетельствовало о тенденции к большей выраженности поражения ОСА в III группе ( $p=0,053$ ). ~25% обследованных в I и II группе имели поражение ОСА  $>25\%$ , максимальная степень стеноза ОСА в этих групп составила 30%. В III гр. с наибольшим поражением КА максимальная степень стеноза — 55%, а 25% обследованных имеют степень поражения ОСА  $>30\%$ . Средняя степень стеноза ВСА среди пациентов составила  $19,7 \pm 21,5\%$ ,  $28,1 \pm 21,1\%$  и  $31,9 \pm 19,2\%$ , соответственно. В I группе у 25% пациентов поражение ВСА отсутствовало. Максимальная степень стеноза ВСА превышала такую при исследовании ОСА

и составила 60,0% в I группе и 65% во II и III группах. Поражение ВСА >40% выявлено у 25% пациентов вне зависимости от степени поражения КА. Оценка наличия или отсутствия АБ в СА в комбинации с измерением ТКИМ позволяет точнее диагностировать субклинический атеросклероз. В многочисленных исследованиях показано увеличение ТКИМ с возрастом. Большой интерес вызывают исследования, в которых приводится более подробная, по квартилям, градация нормальных величин ТКИМ. При анализе результатов 8 исследований с участием 37197 пациентов, было доказано, что различие в ТКИМ в 0,1 мм ассоциируется с увеличением риска развития ИМ с 10% до 15%, риска развития МИ с 13% до 18% [6]. Увеличение ТКИМ >1,3 мм или локальное утолщение на 0,5 мм или на 50% относительно соседних участков в области бифуркации или ВСА расценивается как признак ее атеросклеротического поражения [7]. С помощью доплерографии на сосудах лодыжки и плеча или измерения на них АД можно рассчитать ЛПИ. Снижение его величины <0,9 свидетельствует об облитерирующем поражении артерий нижних конечностей и может расцениваться как косвенный признак выраженного периферического атеросклероза. ЛПИ >1,3 указывает на кальцинированность артерий нижних конечностей [4]. В настоящем исследовании при оценке ЛПИ в среднем по группам статистически значимых различий выявлено не было, и значения составили  $1,1 \pm 0,1$  в I группе,  $1,1 \pm 0,2$  во II, и  $1,1 \pm 0,1$  в III группе, соответственно.

### Выводы

Одни ФР БСК в большей степени ассоциируются с наличием коронарного атеросклероза, а другие — с его выраженностью. Выявлена статистически достоверная прямая связь между наличием атеросклероза КА с курением, ожирением и наличием СД. В то же время степень поражения КА достоверно связана с гипергликемией. Наименьшее значение ХС ЛНП в группе пациентов с максимальным поражением КА можно объяснить большей долей в этой группе лиц, принимавших статины и достигших целевого уровня ХС ЛНП. Группа пациентов с разной степенью атеросклеротического поражения КА не различались между собой по таким диагностическим, неинвазивно определяемым показателям атеросклероза других локализаций, как ЛПИ и ТКИМ. ТКИМ практически у всех пациентов увеличена вне зависимости от степени поражения КА. Однако наибольшая степень стеноза ОСА и ВСА характерна для пациентов с наибольшей степенью выраженности коронарного атеросклероза. Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о необходимости более глубокого анализа с привлечением дополнительных, в т.ч. биохимических данных, с целью выявления показателей, в наибольшей степени детерминирующих степень атеросклеротического

поражения КА и позволяющих более точно прогнозировать риск развития осложнений КБС у каждого пациента.

### Литература

1. Oganov RG, Maslennikova GY. Demographic trends in the Russian Federation: the contribution of cardiovascular diseases. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2012; 11 (1): 5–10. Russian (Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Демографические тенденции в Российской Федерации: вклад болезней системы кровообращения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2012; 11 (1): 5–10).
2. Bokeria LA, Alekjan BG, Buziashvili UI, et al. Endovascular methods in the treatment of patients with multifocal atherosclerosis. *Ann Surg* 2002; 1: 11–7. Russian (Бокерия Л.А., Алекян Б.Г., Бузиашвили Ю.И. и др. Эндоваскулярные методы в лечении больных мультифокальным атеросклерозом. *Анн хир* 2002; 1: 11–7).
3. Gurevich VS. Modern concepts of the pathogenesis of atherosclerosis. *Cardiovascular diseases. Moscow* 2006; 4: 4–8. Russian (Гуревич В.С. Современные представления о патогенезе атеросклероза. *Болезни сердца и сосудов. М.* 2006; 4: 4–8).
4. Shalnova SA, Deev AD. Characteristic of high-risk patients. Results of epidemiological scientific and educational programs OSCAR. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2006; 5 (5): 59–61. Russian (Шальнова С.А., Деев А.Д. Характеристика пациентов высокого риска. Результаты эпидемиологической части научно-образовательной программы ОСКАР. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2006; 5 (5): 59–61).
5. Kuznecov AN. Multifocal atherosclerosis. Modern treatment guidelines of multifocal atherosclerosis. *Journal of the Pirogov's National Medical and Surgical Center* 2008; 3 (2): 78–83. Russian (Кузнецов А. Н. Мультифокальный атеросклероз. Современные принципы лечения мультифокального атеросклероза. *Вестник Национального медико-хирургич. центра имени Н.И. Пирогова* 2008; 3 (2): 78–83).
6. Tarantini G, Napodano M, Gasparetto N, et al. Impact of multivessel coronary artery disease on early ischemic injury, late clinical outcome, and remodeling in patients with acute myocardial infarction treated by primary coronary angioplasty. *Coron Artery Dis* 2010; 21 (2): 78–86.
7. Merculov EV, Mironov VM, Samko AN. Coronary angiography, ventriculography. bypass angiography in graphics and diagrams. М.: Media Medika 2011; 100p. Russian (Меркулов Е.В., Миронов В.М., Самко А.Н. Коронароангиография, вентрикулография, шунтография в иллюстрациях и схемах. М.: Медиа Медика 2011; 100 с).

8. National guidelines for the diagnosis and treatment of stable angina. Cardiovascular Therapy and Prevention 2008; 7 (6): Suppl 4. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению стабильной стенокардии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008; 7 (6): Приложение 4).
9. Stein JL, Korcarz CE. American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. J Am Soc Echocardiography 2008; 21: 93–111.
10. Oganov RG, Martsevich SU, Koltunov IE, et al. Information content of the test with exercise stress to evaluate the prognosis for example twenty observations of patients with coronary heart disease (lecture). Ther Arch 2005; 1: 12–5. Russian (Оганов Р.Г., Марцевич С.Ю., Колтунов И.Е. и др. Информативность пробы с дозированной физической нагрузкой для оценки прогноза на примере двадцатилетнего наблюдения больного ишемической болезнью сердца (лекция). Тер архив 2005; 1: 12–5).
11. Aronov DM, Lupanov VP. The functional tests in cardiology. 3d ed. Moscow: MEDpress-inform 2007; 328p. Russian (Аронов Д.М., Лупанов В.П. Функциональные пробы в кардиологии. Третье издание. Москва. “МЕДпресс-информ” 2007; 328 с).