# ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

# ТОЛЩИНА КОМПЛЕКСА ИНТИМА-МЕДИА У ПОДРОСТКОВ И ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА

Кисляк О.А., Сторожаков Г.И., Петрова Е.В., Копелев А.М., Царева О.Н., Потапова Л.С. ГОУ ВПО РГМУ Росздрав, клиническая больница МСЧ №1 АМО ЗИЛ, Москва

Работа посвящена исследованию толщины комплекса интима-медиа (ТИМ) с помощью ультразвука высокого разрешения в В-режиме для выявления анатомических проявлений атеросклероза у подростков и лиц молодого возраста. Обследовано 56 пациентов (10 девушек и 46 юношей) от 15 до 28 лет. При анализе влияния различных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний на толщину комплекса интима-медиа общей сонной и бедренной артерий было выявлено, что при наличии таких факторов риска уже в подростковом возрасте имеет место утолщение сосудистой стенки, причем наибольшему влиянию подвержена общая сонная артерия, нежели бедренная. Толщина комплекса интима-медиа достоверно выше у подростков и лиц молодого возраста, имеющих стабильную гипертензию, ожирение или метаболические нарушения, характерные для метаболического синдрома, по сравнению со здоровыми пациентами.

**Ключевые слова:** толщина комплекса интима-медиа, общая сонная и бедренная артерии, корреляция с факторами кардиоваскулярного риска, молодой возраст.

Хорошо известно, что основой для развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) является повреждение крупных артерий. Высокая распространенность и риск опасных для жизни осложнений этих болезней подчеркивает необходимость раннего выявления патологии артерий для оценки поражения органов-мишеней, что играет важную роль для определения сердечно-сосудистого риска.

Для анализа структуры и функции крупных артерий используется целый ряд методов, но большинство из них сложны и дороги для рутинной клинической практики. На протяжении последнего десятилетия для выявления анатомических проявлений атеросклероза, оценки темпов его прогрессирования и определения кардиоваскулярного риска широко примененяется недорогой доступный неинвазивный метод измерения толщины комплекса интима-медиа (ТИМ) артерий с помощью ультразвука высокого разрешения в В-режиме. Доказательств обоснованности использования этого метода много. Различные исследования in vivo и in vitro продемонстрировали очень хорошую корреляцию между значениями ТИМ общей сонной артерии (ОСА), измеренными ультразвуковым методом и при патологоанатомическом исследовании [17]. Была продемонстрирована высокая воспроизводимость данной методики [9]. Так, по данным некоторых авторов, методика измерения толщины ТИМ имеет воспроизводимость 94,2% для одного оператора и 92,7% – для двух операторов [3]. Известно, что ТИМ левой общей сонной артерии несколько больше, чем правой, зависит от возраста, причем величина ее прироста для левой ОСА 0,0126 мм в год, правой — 0,0117 мм в год, при этом темпы прироста ТИМ статистически выше у мужчин. Средний возраст, в котором статистически достоверно наблюдается утолщение ТИМ до 1 мм и более, т.е. имеются признаки атеросклеротического процесса, в целом для группы составляет 53,5 лет, для мужчин — 52,8 лет, для женщин -53,5 лет. Кроме того, популяционные исследования, проведенные на мужчинах и женщинах разных возрастных групп и с различными сочетаниями факторов риска атеросклероза, продемонстрировали сильную корреляцию между ТИМ ОСА, измеренной в В-режиме, с классическими факторами риска [12]. Факторы, влияющие на ТИМ бедренной артерии (БА), изучены в меньшей степени, а имеющиеся данные противоречивы. Есть точка зрения о том, что изменения в ОСА происходят раньше, чем в БА, однако некоторые исследователи считают, что изменения в БА происходят в более молодом возрасте, чем в ОСА [18].

В недавних клинических исследованиях лечебного эффекта статинов изменение ультразвуковой картины сонных артерий соответствовало данным, полученным при ангиографии [19]. Возможно, самым важным является недавнее проспективное исследование, продемонстрировавшее, что измеренная ультразвуковым методом ТИМ ОСА является мощным предиктором инфаркта миокарда и инсульта, даже после корректировки по другим факторам риска [16]. В настоящее время увеличение ТИМ ОСА ≥ 0,9 мм включено в критерии стратификации риска [4, 5]. Тем не менее, вопрос о возможности использования определения ТИМ ОСА для оценки сердечного риска в молодом и, особенно, подростковом возрасте остается нерешенным, а связь ТИМ ОСА и ТИМ БА в этом возрасте с другими факторами риска, в том числе артериальной гипертензией (АГ) и ожирением, неизученной [21].

### Материал и методы

Нами обследовано 56 подростков и лиц молодого возраста (10 девушек и 46 юношей) от 15 до 28 лет, средний возраст — 19,6 лет. Всем пациентам проводилось суточное мониторирование артериального давления (СМАД) при помощи портативных регистраторов ТМ 2421 фирмы AND (Япония) с оценкой средних суточных показателей систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления, вариабельности, индекса времени, суточного профиля АД. Всем пациентам проводилось измерение окружности талии (ОТ), окружности бедер (ОБ), роста, массы тела, измерение артериального давления, вычислялось соотношение ОТ/ОБ, индекс массы тела (ИМТ в  $\kappa \Gamma/M^2$ ). Всем пациентам проводился глюкозотолерантный тест и определялся уровень липидов крови. Ультразвуковое допплерографическое обследование и дуплексное сканирование сосудов выполнялось на аппарате Sonoline Omnia (Siemens, Германия) широкополосным датчиком с частотой 7,5-10,5 МГц.

Измерение толщины комплекса интима-медиа проводилось по стандартной методике: в общей сонной артерии на 1,0-1,5 см проксимальнее ее бифуркации по задней (по отношению к датчику) стенке артерии; в бедренной артерии — на 1 см проксимальнее зоны бифуркации. В норме сонные артерии имеют прямолинейный ход, ТИМ однородной эхоструктуры и эхогенности, состоит из двух четко дифференцированных слоев — эхопозитивной интимы и эхонегативной медии, поверхность ее ровная. Пороговое значение ТИМ ОСА составляет 1,0-1,1 мм, БА 1,1-1,2 мм. Средняя ТИМ ОСА в возрасте до 30 лет не различается у мужчин и женщин, не превышает нормальных значений и составляет, в среднем, 0,6 мм (от 0,5 до 0,8 мм) [3].

#### Результаты и обсуждение

В обследованной нами группе подростков и лиц молодого возраста ТИМ ОСА составила от 0,300 до 0,605 мм, средняя — 0,479 мм. ТИМ БА составила от 0,280 до 1,0 мм, средняя — 0,502 мм. Достоверных различий ТИМ как ОСА, так и БА, в возрастных группах младше и старше 18 лет не было, корреляционная связь с возрастом не была статистически значимой (r=0,23, p=0,08 и r=0,13, p=0,3 для ОСА и БА соответственно). ТИМ ОСА у юношей составила 0,490±0,069 мм и была достоверно выше (p=0,03), чем у девушек — 0,424±0,07 мм. Достоверных различий ТИМ БА в зависимости от пола не было (p=0,6), хотя ТИМ БА у девушек составила 0,481±0,118 мм, у юношей — 0,507±0,132 мм.

Нами был проведен анализ влияния различных факторов риска ССЗ (АГ, ожирения и метаболическо-

го синдрома) на ТИМ ОСА и ТИМ БА в группе подростков и лиц молодого возраста.

Артериальная гипертензия

Известно, что важную роль в раннем прогрессировании атеросклеротических процессов у взрослых играет артериальная гипертензия.

Так, ТИМ ОСА на 24%, а БА на 19% толще у взрослых гипертоников, чем у нормотоников (0,67±0,13 и 0,62±0,16 против 0,54±0,09 и 0,52±0,11 мм, р<0,0001). Однако при сравнении гипертоников, получающих и не получающих антигипертензивную терапию, достоверных различий в ТИМ крупных артерий получено не было [11]. По данным литературы, показатели офисных измерений АД не влияют на ТИМ ОСА, и только у нормотоников выявлена положительная корреляционная связь ТИМ БА с офисными значениями САД (г=0,43, р<0,005) и ДАД (г=0,43, р<0,005). Наибольшее влияние на толщину ТИМ ОСА оказывают показатели СМАД, такие как среднесуточные значения САД и ДАД [11].

Есть данные, свидетельствующие о том, что, ТИМ ОСА у лиц с АГ соответствует таковой у лиц с нормальным АД на 20 лет старше [11]. Это подтверждает тот факт, что возрастные процессы в артериальной стенке при АГ начинаются гораздо раньше. Какую роль играет уровень артериального давления в ремоделировании артерий в молодом возрасте, неизвестно.

Для изучения связи между уровнем АД и ТИМ в подростковом и молодом возрасте все пациенты были разделены нами на 3 группы в зависимости от величины индекса времени систолического АД (ИВСАД) по данным СМАД. В первую группу вошли пациенты с нормальным АД (21 пациент) с ИВСАД<25%, во вторую — 16 пациентов с лабильной артериальной гипертензией (ИВСАД=25-50%), в третью — 16 человек со стабильной артериальной гипертензией (ИВСАД>50%).

В этих группах ТИМ ОСА возрастала (табл. 1) и составила в первой группе  $0.448\pm0.070$  мм, во второй группе  $-0.492\pm0.071$  мм, в третьей  $-0.507\pm0.074$  мм. Однако достоверно ТИМ ОСА различалась только у лиц со стабильной артериальной гипертензией и лиц с нормальным АД (p=0.018). Это полностью согласуется с литературными данными [11, 6].

При проведении многофакторного корреляционного анализа данных суточного мониторирования АД и ТИМ артерий 53 подростков и лиц молодого возраста выяснилось, что ТИМ ОСА определенно зависела от показателей СМАД. Причем имели значение только такие показатели, как среднее САД за сутки, суточные и дневные ИВСАД и ИВДАД. Для БА подобные закономерности не выявлялись. Это подтверждает данные авторов, считающих, что ответ бед-

Таблица 1

ТИМ ОСА и БА у подростков и лиц молодого возраста с нормальным АД, лабильной и стабильной АГ

Группы	ТИМ ОСА, мм	ТИМ БА, мм
Нормальное АД (n=21)	0,448±0,070	0,514±0,151
Лабильная АГ (n=16)	0,492±0,071	0,500±0,129
Стабильная АГ (n=16)	0,507±0,074	0,490±0,114

ренной артерии на артериальное давление, возможно, другой, чем в сонной артерии, особенно в молодом возрасте. В реакции бедренной артерии на гипертензию могут играть роль такие факторы, как прямохождение, анатомические особенности, высокая восприимчивость к кардиоваскулярным факторам риска [11].

Таким образом, нами было установлено, что у подростков и лиц молодого возраста АГ, и особенно, нагрузка давлением при наличии АГ достоверно влияет на ТИМ ОСА, но не влияет на ТИМ БА, что, с одной стороны, свидетельствует об увеличении жесткости ОСА под влиянием гипертензии раньше, чем БА, а, с другой стороны, подчеркивает необходимость обязательной коррекции АД в подростковом и молодом возрасте при стабильном характере АГ.

#### Ожирение

Показано, что ожирение у взрослых тесно связано с повышенным риском ССЗ и сопровождается утолщением ТИМ артерий [13]. По данным литературы, ТИМ ОСА утолщается при увеличении ИМТ. При обследовании пациентов 45-64 лет было показано, что при увеличении ИМТ на 1 кг/м<sup>2</sup> ТИМ ОСА возрастает на 2,5-7,5 мкм [13]. При обследовании женщин молодого возраста было выявлено, что у худых женщин ТИМ ОСА достоверно меньше, чем у женщин с ожирением (0,65 против 0,81 мм, р<0,01). Большое внимание у разных категорий пациентов придается темпам прироста массы тела и продолжительности ожирения. Существует обоснованная точка зрения, что ожирение, возникшее в детском и подростковом возрасте, является метаболическим фундаментом сердечно-сосудистых заболеваний взрослых. Изучению этого вопроса посвящен целый ряд исследований. Так, в результате 55-летнего наблюдения было выявлено, что у взрослых людей, имевших избыточный вес в детском и подростковом возрасте, повышен риск заболеваемости и смертности от сер-

Таблица 2 ТИМ ОСА и БА у подростков и лиц молодого возраста с нормальной, избыточной массой тела и ожирением

Группа	ТИМ ОСА, мм	ТИМ БА, мм
Нормальная масса тела (n=9)	0,473±0,077	0,507±0,088
Избыточная масса тела (n=20)	0,453±0,077	0,457±0,098
Ожирение (n=27)	0,499±0,066	0,537±0,155

дечно-сосудистых заболеваний, независимо от веса во взрослом возрасте [7]. Хотя и было показано, что детское ожирение является фактором риска развития ССЗ, нет данных о направлении и характере изменений в сосудах у детей и подростков с ожирением и ответа на вопрос, действительно ли атеросклероз, связанный с ожирением, начинается в детстве.

Для определения ИМТ у пациентов старше 18 лет мы использовали индекс Кетле. Для подростков до 18 лет использовали соответствующие табличные значения индекса Кетле [2]. По индексу массы тела все пациенты были разделены на 3 группы: с нормальной массой тела (ИМТ  $\leq$  25 кг/м²) - 9 пациентов с ИМТ от 19,35 до 24,76 кг/м², с избыточной массой тела (ИМТ от 25 до 30 кг/м²) - 20 пациентов с ИМТ от 24,82 до 29,78 кг/м², с ожирением (ИМТ  $\geq$  30 кг/м²) - 27 пациентов с ИМТ от 29,05 до 50,87 кг/м².

ТИМ ОСА и БА в этих группах достоверно не различалась (табл. 2). Не было выявлено и достоверных отличий этих показателей в зависимости от массы тела (коэффициент корреляции по Спирмену 0,179 при p>0,05).

Таким образом, по нашим данным, в подростковом и молодом возрасте масса тела не оказывает существенного влияниях на такие характеристики состояния сосудистой стенки, как ТИМ ОСА и БА. Наши результаты согласуются с мнением тех исследователей, которые считают, что ИМТ сам по себе не влияет на толщину артериальной стенки сонной и бедренной артерий у некоторых категорий пациентов [11], а более важную роль играют сопровождающие ожирение другие метаболические нарушения. Так, при обследовании 86 женщин от 18 до 31 года было показано, что наиболее значимым фактором, определяющим ТИМ, является выраженность инсулинорезистентности, даже после учета возраста, ИМТ, объема талии, уровня АД, глюкозы и липидов крови [8]. Однако, скорее всего, это относится именно к пациентам подросткового и молодого возраста, так как в старших возрастных группах связь ожирения и ТИМ существует.

## Метаболический синдром

Важным фактором развития атеросклероза у взрослых пациентов является метаболический синдром (МС), в основе которого лежит инсулинорезистентность. ССЗ и инсульты в два раза чаще встречаются у людей с проявлениями МС [15]. Наряду с ожирением и АГ при МС имеется нарушение толерантности к глюкозе и дислипидемия, которые являются основными факторами, влияющими на ТИМ ОСА [1]. По данным американских исследователей, наличие МС или даже отдельных его компонентов (дислипидемии, дисгликемии, ожирения, АГ) оказывает влияние на толщину и жесткость сосудистой стенки [22, 20]. Так, при обследовании па-

циентов без ССЗ и инсультов выяснилось, что у имеющих МС ТИМ ОСА была достоверно выше, чем у людей без проявлений метаболического синдрома (0,747 против 0,704 мм, р < 0,0001) [15]. ТИМ коррелирует с наличием абдоминального ожирения (r=0,33, p<0,05) [19], с уровнем гликемии, с атерогенным липидным профилем [20, 22]. Проявления МС встречаются уже в детском и подростковом возрасте, однако нет точных данных о том, оказывают ли влияние эти метаболические нарушения на ремоделирование сосудистой стенки у юных пациентов

Для оценки этой связи мы провели анализ наличия признаков метаболического синдрома у 46 подростков и лиц молодого возраста. Все пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от выраженности МС: первая группа — 7 пациентов без признаков МС, вторая группа — 26 пациентов с 1 - 2 компонентами МС и третья группа — 13 пациентов с 3 и более компонентами МС. В связи с отсутствием критериев МС в подростковом возрасте, компоненты метаболического синдрома выделялись согласно критериям Adult Treatment Panel III (2001г.):

- 1) абдоминальное ожирение окружность талии >102 см у мужчин и >88 см у женщин,
- 2) гипертриглицеридемия  $\geq 1,69$  ммоль/л (150 мг/дл),
- 3) снижение уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) <1,03 ммоль/л (40 мг/дл) для мужчин, для женщин <1,23 ммоль/л (50 мг/дл),
- 4) артериальная гипертензия АД  $\geq 130/85$  мм рт.ст.,
- 5) гипергликемия натощак  $\geq$  6,1 ммоль/л (110 мг/дл).

Измерение ТИМ ОСА в этих группах (табл. 3) отчетливо продемонстрировало влияние проявлений метаболического синдрома на утолщение сосудистой

#### Литература

- Белоусов Ю.Б., Несмараев Ж.Н. Эндотелиальная дисфункция как причина атеросклеротического поражения артерий при артериальной гипертензии //Фарматека. 2004, №6 (84), с.62-72
- Диагностика, лечение и профилактика артериальной гипертензии у детей и подростков. Рекомендации ВНОК и Ассоциации детских кардиологов России //Педиатрия. 2003, № 2. Приложение 1. с.1-31.
- Лелюк В.Г., Лелюк С.Э. Ультразвуковая ангиология //Москва. 1999
- Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации ВНОК (второй пересмотр) //Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2004. Приложение, с.1-19
- 2003 European Society of hypertension European Society of cardiology guidelines for the management of arterial hypertension //J. Hypertens. 2003, 21, 1011-1053
- Benetos A., Laurent S., Hoecks A.P.et al. Arterial alterations with aging and high blood pressure. A noninvasive study of carotid and femoral arteries //Atherosclerosis and Trombosis. 1993; 13: 90-97.
- 7. Berenson G.S., Srinavasan S.R., Bao W. et al. Association beetween

Таблица 3
ТИМ ОСА и БА у подростков и лиц молодого возраста с наличием или отсутствием компонентов МС

Выраженность МС	ТИМ ОСА, мм	ТИМ БА, мм
Нет проявлений (n=7)	0,416±0,041	0,481±0,070
1-2 компонента (n=26)	0,479±0,080	0,487±0,108
3 и более компонентов (n=13)	0,505±0,054	0,568±0,210

стенки уже в подростковом возрасте. Так, ТИМ ОСА в первой группе составила  $0.416\pm0.041$  мм, во второй группе —  $0.479\pm0.080$  мм, в третьей —  $0.505\pm0.054$  мм. При этом стенка ОСА у пациентов без метаболических нарушений достоверно тоньше не только по сравнению с подростками с полным МС (p=0,002), но и по сравнению с пациентами, имеющими только один или два компонента МС (p=0,04). Для ТИМ БА подобные закономерности не прослеживались. Это еще раз подтвердило данные о более раннем вовлечении в атеросклеротический процесс именно сонных артерий по сравнению с бедренными артериями.

#### Выводы

- 1. В подростковом и молодом возрасте на ТИМ ОСА влияет наличие АГ, ожирения и метаболического синдрома. Достоверное утолщение ТИМ ОСА по сравнению со здоровыми подростками наблюдается при стабильной АГ и высокой нагрузке АД ( ИВ-САД> 50%) в течение суток, при наличии ожирения с ИМТ≥ 30 кг/м² и сочетании различных метаболических нарушений в рамках метаболического синдрома.
- 2. ТИМ БА не зависит от массы тела, уровня АД и степени выраженности метаболических нарушений в подростковом и молодом возрасте.
- 3. Изменение состояния сосудистой стенки под влиянием факторов риска ССЗ в подростковом и молодом возрасте возникает в сонной артерии раньше, чем в бедренной.
  - multiple cardiovascular risk factors and aterosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart Study //N. Engl. J. Med. 1998;338:1650-1656(F)
- 8. De Pergola G., Ciccone M., Pannacciulli N. et al. Lower insulin sensitivity as an andependent risk faktor for carotid wall thickening in normotensive, non-diabetic, non-smoking normal weight and obese premenopausal women //Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. 2000 Jul; 24 (7): 825-9.
- Eva Lonn. Carotid artery intimamedia thickness a new noninvasive gold standard for assessing the anatomic exetend of aterosclerosis and cardiovascular risk?//Clin. Invest. Med. 1999; 22 (4): 158-60.
- Flenka Mavri, Mojca Stegnar et al. Impact of weight reduction on early carotid atherosclerosis in obese premenopausal women //Obesity Research. 2001; 9: 511-516.
- F.L. Plavnik, S. Ajzen, O. Kohlmann Jr. et al. Intima-media thickness evaluation by B-mode ultrasound. Correlation with blood pressure levels and cardiac structures //Braz. J. Med. Biol. Res., 2000 Jan; vol. 33(1): 55-64.
- Heiss G., Sharrett A.R., Barnes R. et al. Carotid aterosclerosis measured by B-mode ultrasound in populations: associations with car-

- diovascular risc factors in the ARIC Study //Am. J. Epidemiol. 1991; 134: 250-6
- June Stevens, Juhaeri, Jianven Cai et al. Impact of body mass index on changes in common carotid artery wall thickness //Obesity Research. 2002; 10: 1000-1007
- Kim S.K., Kim H.J., Hur K.Y. et al. Visceral fat thickness measured by ultrasonography can estimate not only visceral obesity but also risks of cardiovascular and metabolic diseases //Am. J. Clin. Nutr. 2004 Apr; 79 (4): 593-9.
- McNeill A.M., Rosamond W.D., Girman C.J. et al. Prevalence of coronary heart disease and arterial thickening in patient with metabolic syndrom (The ARIC Study) //Am. J. Cardiol. 2004 Nov 15; 94 (10): 1249-54.
- O'Leary D.H., Polak J.F., Kronmal R.A. et al. Carotid-artery intima and media thickness as a risk faktor for myocardial infarction and stroke in older adults //N. Engl. J. Med. 1999; 340: 14-2
- 17. Pignoli P., Tremoli E., Poli A. et al. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging //Circulation. 1986; 74(6): 1399-406

- Plavnic F., Ajzen S., Kohlmann Jr. et al. Intima media thickness evaluation by B-mode ultrasound. Correlation with blood pressure levels and cardiac structures //Braz. J. Med. Biol. Res. 2002; 33(1):55-64
- Salonen R., Nyyssonen K., Porkkala E. et al. Kupio Atherosclerosis Prevention Study (KAPS). A population-based primary preventive trial of the effect of LDL lowering on atherosclerotic progression in carotid and femoral arteries //Circulation. 1995; 92:1758-64.
- Scuteri A., Najjar S.S., Muller D.C. et al. Metabolic syndrome amplifies the age-associated increases in vascular thickness and stiffness //J. Am. Coll. Cardiol. 2004 Apr 21; 43 (8): 1388-95.
- The Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents //Pediatrics. 2004, 114 (2), Supplement, 555-576.
- 22.. Thomas G.N., Chook P., Qiao M. et al. Deleterious impact of "high normal" glucose levels and other metabolic syndrome components on arterial endothelial function and intima-media thickness in apparently healthy Chinese subjects: the CATHAY study //Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2004 Apr; 24 (4): 739-43.

#### **Abstract**

The study is devoted to high-definition ultrasound assessment of intima-media thickness (IMT), for identifying anatomic atherosclerosis manifestation in adolescents and young people. In total, 65 patients (10 females and 46 males) were examined. Analyzing the influence of various cardiovascular risk factors on common carotid and femoral artery IMT, the authors demonstrated that these factors were associated with increased IMT, especially for common carotid artery, as early as in adolescence. IMT was significantly greater in adolescents and young people with stable hypertension, obesity, or metabolic disturbances typical for metabolic syndrome, than in healthy participants.

**Keywords:** intima-meida thickness, common carotid and femoral arteries, correlation with cardiovascular risk factors, young age.

Поступила 27/04-2005