

Прогностическое значение субклинического атеросклероза у больных с риском сердечно-сосудистых осложнений по SCORE <5% по данным десятилетнего наблюдения

Смирнова М. Д.¹, Погорелова О. А.¹, Фофанова Т. В.¹, Свирида О. Н.¹, Бланкова З. Н.¹, Трипотень М. И.¹, Тамаева Б. М.¹, Яровая Е. Б.¹, Агеев Ф. Т.¹, Балахонова Т. В.^{1,2}

Цель. Оценить вклад субклинического атеросклероза в стратификацию больных с риском сердечно-сосудистых осложнений (ССО) по SCORE <5% по данным 10-летнего наблюдения.

Материал и методы. В исследование было включено 379 больных с риском ССО по SCORE <5% (82 м/297 ж). В 2009г всем больным проводилось клиническое обследование, ультразвуковое исследование сонных артерий (СА) с определением количества атеросклеротических бляшек (АСБ) в СА, суммарного стеноза СА, толщины комплекса интима-медиа (ТИМ) общей СА (ОСА). Количество АСБ определяли как суммарное количество всех бляшек в 6 сегментах — на протяжении обеих ОСА, обеих бифуркаций ОСА и обеих внутренних СА. Суммарный стеноз рассчитывали как сумму стенозов в 6 сегментах СА в %. В 2019г был проведен телефонный опрос больных, с заполнением опросника, отражающего ССО за прошедшее время: смерть от любых причин, смерть от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), острые инфаркты миокарда (ОИМ), острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), случаи реваскуляризации миокарда, госпитализации по ССЗ, комбинированная конечная точка.

Результаты. Возраст больных исходно составлял от 35 до 67 лет (51,1±7,5 лет). АСБ от 20% до 50% были выявлены у 303 человек (79,94%). За истекшие 10 лет произошло 5 случаев сердечно-сосудистой смерти (1,3%), 7 ОИМ (1,8%), 5 случаев нестабильной стенокардии (1,3%), 12 случаев реваскуляризации миокарда (3,2%), 15 ОНМК (4,0%), 51 госпитализация по ССЗ (13,5%). Доля больных, у которых были зарегистрированы конечные точки (ССО+), составила 22,4% (85 человек). Группы больных ССО+ и не перенесших ССО отличались по уровню систолического артериального давления (АД) и триглицеридов крови, не различались по уровню диастолического АД, показателям липидного профиля, глюкозы, частоты сердечных сокращений, статусу курения, полу, возрасту. В группе ССО+ были выше ТИМ ОСА 0,65 (0,64;0,70) мм vs 0,62 (0,62;0,66) мм, $p<0,05$, суммарный стеноз СА 102,5 (88,1;120,8)% vs 80 (72,5;88,1)%, $p=0,01$, и количество АСБ в СА 4,0 (2,8;3,9) vs 3,0 (2,6;3,1), $p=0,01$, соответственно. Суммарный стеноз СА показал себя независимым предиктором развития ССО при введении поправки на пол, возраст, систолическое АД и диастолическое АД ($\beta=0,149$; $p<0,05$), но не на показатели липидного профиля. В результате ROC-анализа была получена «отрезная точка» для суммарного стеноза СА, составившая 82,5% (AUC=0,598, 95% доверительный интервал 0,5243-0,673, $p<0,05$).

Заключение. Суммарный стеноз СА показал себя независимым предиктором развития ССО у больных с риском по SCORE <5%.

Ключевые слова: атеросклероз, атеросклеротическая бляшка, сонные артерии, ультразвуковое исследование, прогностическое значение, суммарный стеноз.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Чазова Е. И. Минздрава России, Москва; ²ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия.

Смирнова М. Д. — д.м.н., с.н.с. отдела амбулаторных лечебно-диагностических технологий НИИ клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова, ORCID: 0000-0001-6515-3882, Погорелова О. А.* — к.м.н., с.н.с. лаборатории ультразвуковых методов исследования сосудов НИИ клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова, ORCID: 0000-0001-7897-4727, Фофанова Т. В. — д.м.н., с.н.с. отдела амбулаторных лечебно-диагностических технологий НИИ клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова, ORCID: 0000-0002-3321-2902, Свирида О. Н. — к.м.н., н.с. отдела амбулаторных лечебно-диагностических технологий НИИ клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова, ORCID: 0000-0003-1317-036X, Бланкова З. Н. — к.м.н., н.с. отдела амбулаторных лечебно-диагностических технологий НИИ клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова, ORCID: 0000-0002-9858-6956, Трипотень М. И. — с.н.с. к.м.н. лаборатории ультразвуковых методов исследования сосудов НИИ клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова, ORCID: 0000-0003-4462-3894, Тамаева Б. М. — стажер лаборатории нарушений липидного обмена НИИ клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова, ORCID: нет, Яровая Е. Б. — д.ф.м.н., профессор кафедры теории вероятностей Механико-математического факультета, ORCID: 0000-0002-6615-4315, Агеев Ф. Т. — профессор, д.м.н., руководитель отдела амбулаторных лечебно-диагностических технологий НИИ клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова, ORCID: 0000-0003-4369-1393, Балахонова Т. В. — д.м.н., профессор, г.н.с., руководитель лаборатории ультразвуковых методов исследования сосудов НИИ клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова, ORCID: 0000-0002-7273-6979.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

pogorelova.olya@gmail.com

АД — артериальное давление, АСБ — атеросклеротическая бляшка, ВСА — внутренняя сонная артерия, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛВП — липопротеиды высокой плотности, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОСА — общая сонная артерия, ОХС — общий холестерин, ОШ — отношение шансов, СА — сонные артерии, ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ССР — сердечно-сосудистый риск, ССС — сердечно-сосудистая смерть, ТИМ — толщина интима-медиа.

Рукопись получена 12.05.2022

Рецензия получена 01.06.2022

Принята к публикации 06.06.2022



Для цитирования: Смирнова М. Д., Погорелова О. А., Фофанова Т. В., Свирида О. Н., Бланкова З. Н., Трипотень М. И., Тамаева Б. М., Яровая Е. Б., Агеев Ф. Т., Балахонова Т. В. Прогностическое значение субклинического атеросклероза у больных с риском сердечно-сосудистых осложнений по SCORE <5% по данным десятилетнего наблюдения. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(6):5057. doi:10.15829/1560-4071-2022-5057. EDN NBCZVA

Prognostic value of subclinical atherosclerosis in patients with a SCORE risk <5%: data from a 10-year follow-up

Smirnova M. D.¹, Pogorelova O. A.¹, Fofanova T. V.¹, Svirida O. N.¹, Blankova Z. N.¹, Tripoten M. I.¹, Tamaeva B. M.¹, Yarovaya E. B.¹, Ageev F. T.¹, Balakhonova T. V.^{1,2}

Aim. To evaluate the contribution of subclinical atherosclerosis to the stratification of patients with a SCORE risk of cardiovascular events (CVEs) <5% based on a 10-year follow-up.

Material and methods. The study included 379 patients with SCORE risk of CVEs <5% (82 men, 297 women). In 2009, all patients underwent clinical examination, carotid artery (CA) ultrasound with the detection of plaques, total CA occlusion, intima-media thickness (IMT) of the common carotid artery (CCA). The plaque number was determined as the total number of all plaques in 6 following segments: both CCAs, both CCA bifurcations and both internal carotid arteries. The total stenosis was calculated as the sum of stenoses in 6 CA segments in %. In 2019, a telephone survey of patients was conducted with a questionnaire assessing the following CVEs: all-cause death, cardiovascular death, myocardial infarction (MI), stroke, myocardial revascularization, cardiovascular hospitalizations, and composite endpoint.

Results. The initial patients' age ranged from 35 to 67 years (51,1±7,5 years). Plaques from 20% to 50% were detected in 303 participants (79,94%). Over the past 10 years, there have been 5 cardiovascular deaths (1,3%), 7 MIs (1,8%), 5 cases of unstable angina (1,3%), 12 cases of myocardial revascularization (3,2%), 15 strokes (4,0%), 51 cardiovascular hospitalizations (13,5%). The proportion of patients with registered endpoints (CVE+) was 22,4% (n=85). The groups of patients with and without CVEs differed in the level of systolic blood pressure (BP) and blood triglycerides, and did not differ in the level of diastolic BP, lipid profile, glucose, heart rate, smoking status, sex, and age. In the CVE+ group, there were higher values of CCA IMT (0,65 (0,64; 0,70) mm vs 0,62 (0,62; 0,66) mm, p<0,05), total CA stenosis (102,5 (88,1; 120,8)% vs 80 (72,5; 88,1)%, p=0,01), and the CA plaque amount (4,0 (2,8; 3,9) vs 3,0 (2,6; 3,1), p=0,01), respectively. Total CA stenosis was an independent predictor of CVEs when adjusted for sex, age, systolic and diastolic BP ($\beta=0,149$; p<0,05), but not for lipid profile. A ROC-analysis revealed a cut-off point for total CA stenosis of 82,5% (AUC=0,598, 95% confidence interval 0,5243-0,673, p<0,05).

Conclusion. The total CA stenosis has shown itself to be an independent predictor of CVEs in patients with a SCORE risk <5%.

Keywords: atherosclerosis, atherosclerotic plaque, carotid arteries, ultrasound, prognostic value, total stenosis.

Relationships and Activities: none.

¹E. I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow; ²I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia.

Smirnova M. D. ORCID: 0000-0001-6515-3882, Pogorelova O. A.* ORCID: 0000-0001-7897-4727, Fofanova T. V. ORCID: 0000-0002-3321-2902, Svirida O. N. ORCID: 0000-0003-1317-036X, Blankova Z. N. ORCID: 0000-0002-9858-6956, Tripoten M. I. ORCID: 0000-0003-4462-3894, Tamaeva B. M. ORCID: none, Yarovaya E. B. ORCID: 0000-0002-6615-4315, Ageev F. T. ORCID: 0000-0003-4369-1393, Balakhonova T. V. ORCID: 0000-0002-7273-6979.

*Corresponding author:
pogorelova.olya@gmail.com

Received: 12.05.2022 **Revision Received:** 01.06.2022 **Accepted:** 06.06.2022

For citation: Smirnova M. D., Pogorelova O. A., Fofanova T. V., Svirida O. N., Blankova Z. N., Tripoten M. I., Tamaeva B. M., Yarovaya E. B., Ageev F. T., Balakhonova T. V. Prognostic value of subclinical atherosclerosis in patients with a SCORE risk <5%: data from a 10-year follow-up. *Russian Journal of Cardiology*. 2022; 27(6):5057. doi:10.15829/1560-4071-2022-5057. EDN NBCZVA

Одна из причин недостаточной эффективности мер по первичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений (ССО) — сложность своевременной стратификации лиц с высоким индивидуальным сердечно-сосудистым риском (ССР). Имеющиеся у кардиологов шкалы далеки от совершенства. Их общим недостатком является экстраполяция результатов когортных наблюдений на прогнозирование индивидуального риска и ограниченное число учитываемых параметров. С одной стороны, это делает удобным их использование для скрининга, с другой, снижает вероятность совпадений прогнозируемых и реальных событий у конкретного лица. Особенно это актуально в отношении больных, относящихся к группе низкого/умеренного риска. Известно, что у больных низкого/умеренного риска по шкале SCORE часто выявляются признаки субклинического атеросклероза [1-3]. По данным одного из российских исследований [4], 59% лиц с низким и умеренным риском, рассчитанным по шкале SCORE, после дополнительного обследования с учетом признаков субклинической патологии артериальной стенки по шкале актуальных на тот период Рекомендаций ЕОАГ/ЕОК

(2007) должны были быть отнесены к группе высокого риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Согласно рекомендациям по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена (2017, 2020), наличие необструктивной (стеноз 20-49%) атеросклеротической бляшки (АСБ) любой локализации переводит пациента в группу высокого риска, а наличие гемодинамически значимой (стеноз >50%) — в категорию очень высокого риска. Исследования последних лет показали, что АСБ сонных артерий (СА) являются предиктором ишемической болезни сердца (ИБС) и основных сердечно-сосудистых событий [5, 6]. Неоднородность данных о влиянии АСБ на оценку риска во многом обусловлена отсутствием общепринятого подхода к определению АСБ. В попытке стандартизировать характеристику бляшек СА и стратификацию ССР недавно было опубликовано консенсусное заявление Американского общества эхокардиографии [7], в котором говорится о необходимости исследований оценки прогностической значимости характеристик АСБ для прогнозирования будущих сердечно-сосудистых исходов. Исследования, четко показывающие подход к пере-

квалификации риска у пациентов с высоким, умеренным и низким ССР, имеющих гемодинамически незначимые атеросклеротические изменения СА, в настоящее время недостаточны.

Целью нашего исследования стала оценка вклада субклинического атеросклероза в стратификацию больных с риском ССО по SCORE <5% по данным длительного наблюдения.

Материал и методы

В исследование было включено 379 больных с риском ССО по SCORE <5% (82 мужчины и 297 женщин), проходивших обследование в НИИ КК им. А.Л. Мясникова в 2009г в рамках “Программы разработки новых методов и технологий профилактики, диагностики и лечения ССЗ, связанных с атеросклерозом, в лечебных учреждениях Западного административного округа (ЗАО) г. Москвы”. В эту программу включались пациенты 12 поликлиник ЗАО г. Москвы, обратившиеся к участковому терапевту по любому поводу и подписавшие информированное согласие. Критериями исключения были сердечная, почечная, дыхательная и/или печеночная недостаточность, коллагенозы, онкологические, психические, острые инфекционные и воспалительные заболевания. Всем больным перед включением в программу проводили стратификацию риска по шкале SCORE согласно рекомендациям, действующим на момент включения пациентов в исследование. Больным проводилось стандартное клиническое обследование, включавшее осмотр, сбор анамнеза, измерение роста и веса больного с определением индекса массы тела, обхвата талии, офисного артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений, биохимический анализ крови с определением липидного профиля, тредмил-тест с целью исключения ИБС. Всем больным, включенным в исследование, проводилось дуплексное сканирование экстракраниального отдела брахиоцефальных артерий с определением количества АСБ в СА, суммарного стеноза СА, толщины комплекса интима-медиа (ТИМ) общей СА (ОСА). Дуплексное сканирование экстракраниального отдела брахиоцефальных артерий осуществляли на ультразвуковой системе iU-22 (Philips, Нидерланды), оснащенной линейным датчиком 3-9 МГц. АСБ считали локальное образование, выступающее в просвет артерии, как минимум, на 0,5 мм от величины окружающей ТИМ, или на величину, равную 50% от величины окружающей ТИМ, или образование с увеличением ТИМ >1,5 мм согласно Мангеймовскому консенсусу (2011). Выраженность стенозирования СА определяли по критериям ECST (исходный диаметр артерии в месте стеноза / диаметр просвета артерии в месте стеноза × 100%). Количество АСБ определяли как суммарное количество всех бляшек в 6 сегментах — на протя-

жении обеих ОСА, обеих бифуркаций ОСА и обеих внутренних СА (ВСА). Для оценки атеросклеротической нагруженности каротидного бассейна осуществляли расчет суммарного стеноза СА. Показатель суммарного стеноза рассчитывали как сумму стенозов в 6 сегментах СА, выраженную в %. Измерение ТИМ в автоматическом режиме проводили с помощью расширенного модуля количественной оценки 2D изображений QLab (Philips). Измерение ТИМ проводили с обеих сторон в продольном сечении в дистальной трети ОСА на расстоянии 1 см проксимальнее бифуркации. Измеряли ТИМ задней стенки ОСА как расстояние между границей раздела интима-просвет сосуда и границей медиа-адвентиция. ТИМ правой и ТИМ левой ОСА рассчитывали как максимальное значение из 6 средних значений, полученных при трех последовательных измерениях прямым доступом и трех последовательных измерениях латеральным доступом для правой и левой СА, соответственно. Среднюю ТИМ рассчитывали как половину суммы ТИМ правой и ТИМ левой ОСА.

В 2019-2020гг нами был проведен телефонный обзор больных, с заполнением опросника телефонного контакта, отражающего ССО за прошедшее время: смерть от любых причин, смерть от ССЗ (сердечно-сосудистой смерти (ССС)), фатальные и не фатальные острые инфаркты миокарда (ОИМ), острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), случаи реваскуляризации миокарда, госпитализации по сердечно-сосудистым причинам, а также комбинированная конечная точка (ССО = СССР + ОИМ + ОНМК + реваскуляризация + госпитализация по сердечно-сосудистым причинам).

Статистический анализ проводился с помощью пакетов статистических программ Statistica 10 и SPSS 20. Непрерывные переменные, распределение которых было близко к нормальному, представлялись как среднее (M) ± стандартное отклонение (σ), при отличии распределения переменной от нормального распределения приводились медиана с 95% доверительным интервалом (ДИ) Ме (-95% ДИ; 95% ДИ). Для проверки гипотез о средних в двух группах применялся t-критерий Стьюдента или его непараметрический аналог — критерий Манна-Уитни. Зависимость признаков в таблице сопряженности 2×2 исследовалась с помощью двустороннего точного критерия Фишера. Для нахождения отрезной точки по исследуемым показателям применялся ROC-анализ. Для анализа корреляции использовался метод Спирмена. Независимый характер связи изученных показателей оценивался в регрессионной модели с использованием многофакторного пошагового анализа. Отношение шансов (ОШ) и соответствующий 95% ДИ вычислялись с помощью модели бинарной логистической регрессии. Уровень значимости для проверки гипотез принимался равным 0,05.

Таблица 1

Исходные клинико-демографические характеристики больных низкого/умеренного риска, перенесших и не перенесших ССО в ходе 10-летнего наблюдения

	ССО+ (n=85)	ССО- (n=294)	p
Возраст, лет	52,1±6,9	50,9±7,7	нд
Мужчины, %	25	23	нд
Курение, %	7,2	5,6	нд
Отягощенный семейный анамнез, %	38,5	34,6	нд
ИМТ, кг/м ²	29,2 (27,9;30,8)	28,5 (28,1;29,2)	нд
ОТ, см	89,7±18,1	92,3±16,1	нд
САД, мм рт.ст.	130,0 (128,9;138,9)	125,0 (124,9;129,7)	p<0,01
ДАД, мм рт.ст.	80,0 (79,9;85,7)	80,0 (80,0;82,3)	нд
ЧСС, уд./мин	71,0 (69,9;72,7)	70 (70,3;72,3)	нд
ОХС, ммоль/л	5,99 (5,73;6,31)	5,89 (5,83;6,11)	нд
ХС ЛНП, ммоль/л	3,60 (3,42;3,93)	3,69 (3,58;3,84)	нд
ХС ЛВП, ммоль/л	1,31 (1,22;1,42)	1,35 (1,35;1,44)	нд
ТГ, ммоль/л	1,67 (1,58;2,01)	1,36 (1,28;1,67)	p<0,05
Глюкоза, ммоль/л	5,26 (5,23;6,22)	5,19 (5,24;5,31)	нд
Креатинин, ммоль/л	69,90 (68,07;77,57)	70,0 (70,39;74,06)	нд

Сокращения: ДАД — диастолическое артериальное давление, ИМТ — индекс массы тела, ОТ — обхват талии, ОХС — общий холестерин, САД — систолическое артериальное давление, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ЧСС — частота сердечных сокращений, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ТГ — триглицериды.

Таблица 2

Результаты ультразвукового исследования СА у больных низкого/умеренного риска, перенесших и не перенесших ССО в ходе 10-летнего наблюдения

	ССО+ (85 человек)	ССО- (294 человек)	p
Наличие АСБ СА, n (%)	74 (87,06%)	229 (77,89%)	0,06*
Количество АСБ в СА	4,0 (2,8;3,9)	3,0 (2,6;3,1)	0,01
Суммарный стеноз СА, %	102,5 (88,1;120,8)	80 (72,5;88,1)	0,01
ТИМ ОСА средняя, мм	0,65 (0,64;0,70)	0,62 (0,62;0,66)	p<0,05

Примечание: * — уровень значимости различия при сравнении с помощью точного критерия Фишера.

Сокращения: АСБ — атеросклеротическая бляшка, ОСА — общая сонная артерия, СА — сонные артерии, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ТИМ — толщина интима-медиа.

Результаты

На момент включения в исследование возраст больных в изучаемой когорте составлял от 35 до 67 лет, средний возраст 51,1±7,5 лет. Артериальной гипертензией страдало 256 участников исследования (67,5%). АСБ от 20% до 50% были выявлены у 303 человек, что составило 79,94% больных.

За 10 лет в изучаемой группе произошло 5 случаев ССС (1,3%), 7 ОИМ (1,8%), 5 случаев нестабильной стенокардии (1,3%), 12 — транскатетеральной баллонной ангиопластики коронарных артерий со стентированием (3,2%), 15 ОНМК (4,0%), 51 госпитализация по сердечно-сосудистым причинам (13,5%). Доля больных, у которых были зарегистрированы те или иные конечные точки (ССО+), составила 22,4% (85 человек).

Основные клинико-демографические характеристики больных, перенесших (ССО+) и не перенес-

ших (ССО-) те или иные ССО, представлены в таблице 1.

При сопоставлении исходных данных было установлено, что группы больных ССО+ и не перенесших ССО (ССО-) отличались по уровню систолического АД (p<0,01) и триглицеридов крови (p<0,05). Уровни диастолического АД, общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛНП) и высокой плотности (ЛВП), глюкозы, частоты сердечных сокращений, статус курения, пол, возраст больных достоверно не различались.

Ультразвуковые параметры атеросклероза СА представлены в таблице 2. В группе ССО+ были выше ТИМ ОСА 0,65 (0,64;0,70) мм vs 0,62 (0,62;0,66) мм, p<0,05, суммарный стеноз СА 102,5 (88,1;120,8)% vs 80 (72,5;88,1)%, p=0,01, и количество АСБ в СА 4,0 (2,8;3,9) vs 3,0 (2,6;3,1), p=0,01, соответственно. При проведении корреляционного анализа Спирмена

Таблица 3

Взаимосвязь между числом ССО по данным 10-летнего наблюдения и атеросклерозом СА

	№	Spearman	t(N-2)	p
ССО — стеноз правой ВСА	379	0,108	1,887	0,060
ССО — стеноз бифуркации правой ОСА	379	0,167	2,954	0,003
ССО — стеноз левой ОСА	379	0,129	2,254	0,025
ССО — стеноз левой ВСА	379	0,121	2,119	0,035
ССО — стеноз бифуркации левой ОСА	379	0,180	3,184	0,002
ССО — суммарный стеноз СА	379	0,154	2,720	0,007
ССО — число АСБ	379	0,142	2,487	0,013
ССО — ТИМ ОСА	379	0,113	2,074	0,039

Сокращения: АСБ — атеросклеротическая бляшка, ВСА — внутренняя сонная артерия, ОСА — общая сонная артерия, СА — сонные артерии, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ТИМ — толщина интима-медиа.

Таблица 4

Параметры, детерминирующие возникновение ССО.
Результаты многофакторного регрессионного анализа

	n	p	β	ДИ -95,00%	ДИ +95,00%
Возраст на момент включения	379	0,14	0,113	-0,002	0,015
Пол	379	0,29	-0,078	-0,203	0,060
САД	379	0,14	0,181	-0,001	0,010
ДАД	379	0,37	-0,110	-0,013	0,006
Суммарный стеноз СА	379	0,038	0,149	0,00005	0,0019

Сокращения: ДАД — диастолическое артериальное давление, ДИ — доверительный интервал, СА — сонные артерии, САД — систолическое артериальное давление.

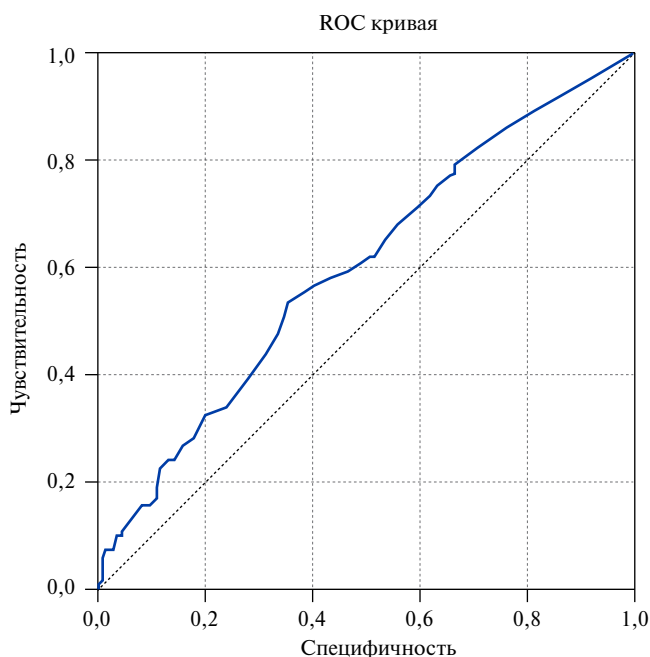


Рис. 1. ROC-кривая модели "Суммарный стеноз СА — ССО".

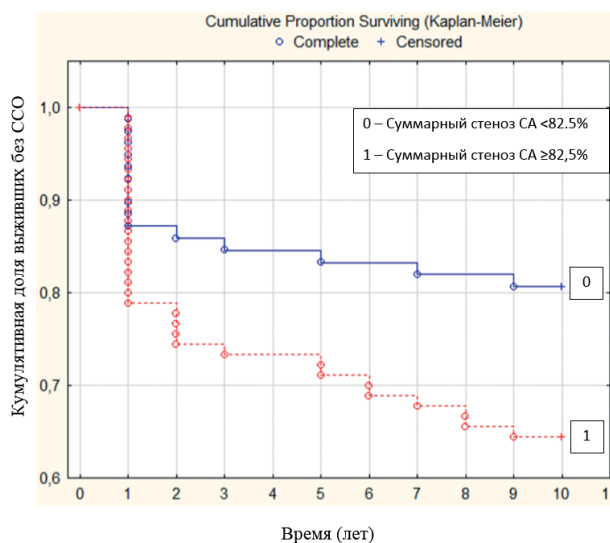


Рис. 2. Кумулятивный риск развития ССО у больных низкого/умеренного риска в зависимости от выраженности атеросклероза СА (кривая Каплана-Мейера).

Примечание: 0 (сплошная линия) — суммарный стеноз СА <82,5%; 1 (пунктирная линия) — суммарный стеноз СА ≥82,5% ($p=0,01$).

Сокращения: СА — сонные артерии, ССО — сердечно-сосудистые осложнения.

были выявлены слабые, но статистически значимые корреляции между выраженностью атеросклероза СА и числом ССО (табл. 3). Выявлена слабая статистически значимая отрицательная корреляция между

суммарным стенозом СА и уровнем ЛВП ($r=-0,122$, $p=0,036$). Не было выявлено достоверных корреляций этого показателя с возрастом, уровнем АД, ОХС, ЛНП, курением.

При проведении многофакторного регрессионного анализа суммарный стеноз СА показал себя независимым предиктором развития ССО при введении поправки на пол, возраст, систолическое АД и диастолическое АД ($\beta=0,149$; $p=0,038$), но не на показатели липидного профиля (табл. 4).

В результате ROC-анализа была получена “отрезная точка” для суммарного стеноза СА, составившая 82,5%. Площадь под кривой составила $AUC=0,598$, $Std\ Error=0,038$, 95% ДИ 0,524-0,673, $p<0,05$, что является показателем хорошего качества исследуемой модели (рис. 1).

С помощью модели бинарной логистической регрессии было показано, что суммарный стеноз СА $>82,5\%$ увеличивает риск ССО на 79% (ОШ 1,79 (1,103-3,125)). На рисунке 2 показан кумулятивный риск развития ССО у больных низкого/умеренного риска в зависимости от выраженности атеросклероза СА. Кривые Каплана-Мейера, отражающие время, свободное от осложнений, начали расходиться уже через год наблюдения ($p=0,01$).

Обсуждение

Исследуемая когорта больных с расчетным низким и умеренным риском оказалась неоднородной. Уже на начальном этапе исследования обращала на себя внимание большая доля пациентов с субклиническим атеросклерозом СА различной степени выраженности. Частота обнаружения АСБ от 20% до 50% в нашем исследовании у лиц в возрасте от 35 и до 67 лет ($51,1\pm 7,5$ лет) составила $\sim 80\%$. Наличие или отсутствие АСБ у наших больных не определялось выраженностью “классических” факторов риска. Не было выявлено достоверных корреляций с возрастом, уровнем АД, ОХС, ЛНП, курением, выявлена только слабая обратная корреляция с уровнем ЛВП. Исследования российских и зарубежных авторов о распространенности бессимптомного каротидного атеросклероза у лиц, не имеющих клинических проявлений атеросклероза, подтверждают высокий процент обнаружения АСБ в СА [2-4]. По данным исследования MESA, в котором принимало участие 6779 мужчин и женщин в возрасте от 45 до 84 лет (средний возраст 62 года) без клинических проявлений атеросклероза, частота выявления АСБ в СА составила 47% [2]. В исследовании PESA в когорте 4184 мужчин и женщин среднего возраста (средний возраст 46 лет) субклинический атеросклероз был выявлен у 63% участников по результатам обследования нескольких сосудистых бассейнов, АСБ в СА обнаруживали у 36% мужчин и у 24% женщин. При этом большинство участников исследования имели низкий риск по шкале SCORE [3]. В исследовании High Risk Plaque BioImage study, в которое вошли 6101 асимптомных лиц в возрасте от 55 до 80 лет (средний возраст 68,8 лет), большинство пациентов имели низкий и сред-

ний риск по Фрамингемской шкале. С помощью нового трехмерного ультразвукового подхода (Volume Plaque Quantification) Sillisen H, et al. выявили 78% АСБ в СА, больше, чем в предыдущих исследованиях [8]. В работе Генкель В. В. и др. каротидные АСБ были выявлены в 73,6% у лиц в возрасте 40-75 лет различного кардиоваскулярного риска, направленных лечащим врачом на дуплексное сканирование артерий каротидного бассейна с целью уточнения риска и/или скрининга гемодинамически значимого поражения СА [9].

Важным вопросом представляется прогностическая ценность выявленных изменений. Исследования последних лет доказали роль выявления наличия АСБ в СА в значимом увеличении ССР [10, 11]. Для практического врача вопрос формулируется так: является ли поводом для назначения статинов выявление по результатам ультразвукового исследования СА АСБ от 20 до 50%? Следует ли этих больных автоматически переносить в группу высокого риска? При наличии у пациента значимой АСБ, под которой понимают стеноз СА $>50\%$, его риск должен быть расценен как очень высокий, о чем свидетельствуют клинические рекомендации последних лет. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов по профилактике ССЗ 2021г, обнаружение АСБ по данным ультразвукового исследования СА может рассматриваться как модификатор риска у пациентов с промежуточным риском, когда невозможна оценка коронарного кальциевого индекса [12]. Данных о том, как именно переквалифицируется риск у больных со стенозами от 20% до 50%, недостаточно.

По нашим данным наличие любой АСБ СА в группе больных с ССО по данным 10-летнего наблюдения составило 87%, что было выше, чем у пациентов без ССО и составило 67% ($p=0,06$). Однако факт наличия АСБ в СА также не приводил к значимому увеличению ССР, что может быть связано с недостаточной выборкой пациентов низкого/умеренного риска в нашем исследовании (379 человек). Также, как в нашей работе, в исследовании CAFES-CAVE (2001) оценивали вероятность развития ССО у исходно здоровых лиц низкого риска ($n=13221$) по наличию субклинического атеросклероза в бифуркациях СА и бедренных артерий. Было показано, что риск ССО за 10 лет возрастал на 9% при увеличении ТИМ, на 39% при наличии гемодинамически незначимой АСБ ($<50\%$) и на 81% при наличии клинически значимой АСБ ($\geq 70\%$) [13]. Cournot M, et al. (2009) в своем исследовании получили доказательства увеличения относительного риска ССО в 2,8 раза при наличии АСБ в СА [14]. В дальнейшем метаанализ Den Ruijter HM, et al. (2012) показал, что определение ТИМ не добавляет дополнительной точности прогнозу ССО [15]. Наличие бляшек в СА увеличивало риск смерти

от ССЗ в 2–4 раза у лиц со средним и низким риском в исследовании MONICA [16]. Аналогично, в крупном исследовании MESA, наличие АСБ в СА увеличивало риск возникновения инсульта или переходящего нарушения мозгового обращения в 1,4 раза и риск возникновения ИБС в 1,8 раза в многонациональной группе исходно асимптомных пациентов (средняя продолжительность наблюдения составила 9,5 лет) [2].

Выраженность атеросклероза или атеросклеротическая нагруженность СА может играть важную роль в стратификации ССР [11, 17]. Ультразвуковые параметры, количественно отражающие атеросклеротическую нагруженность СА, были изучены во многих исследованиях — это количество АСБ в СА, суммарная высота АСБ, максимальный стеноз, общая площадь АСБ, общий объем АСБ, а также максимальная высота АСБ. Впервые измерение общего объема бляшки было предложено Spence D в 1990г. В 2002г Spence D, et al. в исследовании с участием 1686 лиц с ранним развитием каротидного атеросклероза или ОНМК в анамнезе при проспективном наблюдении показали, что суммарная площадь АСБ, соответствующая верхнему квартилю, ассоциируется с повышением риска ОИМ, ОНМК или ССС в ближайшие 2,5 года в 3,5 раза независимо от основных факторов риска ССЗ. Эти результаты были подтверждены в крупном норвежском исследовании Tromsø (2007, 2011гг). В популяционной выборке >6 тыс. исходно здоровых лиц в возрасте от 55 до 74 лет была выявлена прямая связь между величиной суммарной площади бляшек в СА и возникновением инфаркта миокарда и инсульта, медиана наблюдения составила 10,8 лет. В первой российской работе АТЕРОГЕН-Иваново [18] атеросклеротическая нагруженность СА определялась количеством АСБ, максимальным стенозом, суммарным стенозом СА. В исследование вошли 1100 пациентов преимущественно низкого и умеренного риска (28,2% и 54,8%, соответственно), однако значительная часть имела высокий и очень высокий риск, медиана наблюдения составила 3,8 года. Авторы статьи пришли к выводу, что достаточно оценивать только максимальный стеноз и количество АСБ. У мужчин значимым является наличие хотя бы одной АСБ со стенозом $\geq 25\%$, а у женщин прогностически неблагоприятна любая АСБ. Наличие АСБ в СА в 8,5 раз увеличивало риск ССО в популяции.

В исследовании BioImage, в котором участвовали >6 тыс. асимптомных лиц со средним периодом наблюдения 3 года, было показано, что общая площадь бляшки, оцененная с помощью трёхмерного ультра-

тразвукового исследования и программного модуля VPQ (Volume Plaque Quantification), показала те же результаты, что и максимальная высота АСБ. А именно, увеличение максимальной толщины каротидной бляшки было связано с почти двукратным увеличением первичных серьезных сердечно-сосудистых событий (отношение рисков = 1,96; $p=0,015$) и более чем 3-кратным увеличением вторичных сердечно-сосудистых событий (отношение рисков = 3,13; $p<0,001$) [19]. Кроме того, BioImage показало, что атеросклеротическая нагруженность в СА является таким же прогностическим фактором будущих сердечно-сосудистых событий, как и коронарный кальциевый индекс.

Суммарный стеноз, рассмотренный в нашей работе, отражает косвенно суммарную максимальную высоту АСБ, выраженную в процентах, и является простым методом измерения атеросклеротической нагруженности. Мы рассматривали количество бляшек в 6-ти сегментах СА — ОСА, область бифуркации, ВСА справа и слева и оценивали суммарный стеноз АСБ на этих участках. В подгруппе пациентов, перенесших ССО в течение 10-летнего наблюдения, достоверно выше были количество АСБ в изучаемых сегментах СА — 4 vs 3 ($p<0,01$) и суммарный стеноз 102,5% vs 80% ($p<0,01$), а также ТИМ ОСА 0,65 мм vs 0,62 мм ($p<0,05$) по сравнению с лицами без ССО. По результатам проведенного нами регрессионного анализа было показано, что суммарный стеноз СА $>82,5\%$ почти в 2 раза увеличивает риск ССО у пациентов низкого/умеренного риска по данным 10-летнего наблюдения (ОШ 1,79, 95% ДИ 1,103–3,125). По нашим данным суммарный стеноз СА имеет большую предсказательную ценность, чем наличие АСБ, количество сегментов с АСБ и ТИМ ОСА, поскольку только этот ультразвуковой показатель был независимым предиктором развития ССО у наших больных по данным 10-летнего наблюдения.

Заключение

Наличие субклинического атеросклероза вносит дополнительный вклад в определение риска ССО, делая его больше расчетного, что необходимо учитывать при разработке стратегии первичной профилактики. Суммарный стеноз СА показал себя независимым предиктором развития ССО у больных с риском по SCORE $<5\%$.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Boytsov SA, Kukharchuk VV, Karpov YuA, et al. Subclinical atherosclerosis as a risk factor for cardiovascular complications. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2012;11(3):82-6. (In Russ.) Бойцов С.А., Кухарчук В.В., Карпов Ю.А. и др. Субклинический атеросклероз как фактор риска сердечно-сосудистых осложнений. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2012;11(3):82-6. doi:10.15829/1728-8800-2012-3-82-86.
- Gepner AD, Young R, Delaney JA, et al. Comparison of coronary artery calcium presence, carotid plaque presence, and carotid intima-media thickness for cardiovascular disease prediction in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2015;8:e002262. doi:10.1161/CIRCIMAGING.114.002262.
- Fernández-Friera L, Peñalvo JL, Fernández-Ortiz A, et al. Prevalence, Vascular Distribution, and Multiterritorial Extent of Subclinical Atherosclerosis in a Middle-Aged Cohort: The PESA (Progression of Early Subclinical Atherosclerosis) Study. *Circulation*. 2015;131:2104-13. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014310.
- Urazalina SZh, Yarovaya EB, Boytsov SA, et al. Algorithm for screening patients for carotid artery duplex ultrasound imaging to detect subclinical atherosclerosis. *Profilakticheskaya Meditsina*. 2012;15(5):29-35. (In Russ.) Уразалина С.Ж., Яровая Е.Б., Бойцов С.А. и др. Алгоритм отбора пациентов на дуплексное сканирование сонных артерий для выявления субклинического атеросклероза. *Профилактическая медицина*. 2012;15(5):29-35.
- Inaba Y, Chen JA, Bergmann SR, et al. Carotid plaque, compared with carotid intima-media thickness, more accurately predicts coronary artery disease events: a meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2012;220:128-33. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2011.06.044.
- Grubic N, Colledanchise KN, Liblik K, et al. The role of carotid and femoral plaque burden in the diagnosis of coronary artery disease. *Curr Cardiol Rep*. 2020;22:121. doi:10.1007/s11886-020-01375-1.
- Johri AM, Nambi V, Naqvi TZ, et al. Recommendations for the assessment of carotid arterial plaque by ultrasound for the characterization of atherosclerosis and evaluation of cardiovascular risk: from the american society of echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2020;33:917-33. doi:10.1016/j.echo.2020.04.021.
- Sillesen H, Muntendam P, Adourian A, et al. Carotid plaque burden as a measure of subclinical atherosclerosis: comparison with other tests for subclinical arterial disease in the High Risk Plaque BioImage study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2012;5:681-9. doi:10.1016/j.jcmg.2012.03.013.
- Genkel VV, Kuznetsova AS, Lebedev EV, et al. Factors associated with atherosclerotic plaque echogenicity in patients aged 40-64 with carotid atherosclerosis. *Kardiologiya*. 2021;61(6):35-40. (In Russ.) Генкель В.В., Кузнецова А.С., Лебедев Е.В. и др. Факторы, связанные с наличием прогностически неблагоприятного каротидного атеросклероза у мужчин и женщин старше 40 лет. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2021;61(6):35-40. doi:10.18087/cardio.2021.6.n1536.
- Paraskevas KI, Sillesen HH. Carotid atherosclerosis markers and adverse cardiovascular events. *Int J Cardiol*. 2020;307:178. doi:10.1016/j.ijcard.2019.10.047.
- Ershova AI, Balakhonova TV, Ivanova AA, et al. The problem of cardiovascular risk stratification depending on the severity of carotid and femoral artery atherosclerosis. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(2):2441. (In Russ.) Ершова А.И., Балахонова Т.В., Иванова А.А. и др. Проблема стратификации сердечно-сосудистого риска в зависимости от выраженности атеросклероза сонных и бедренных артерий. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(2):2441. doi:10.15829/1728-8800-2020-2441.
- Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European Heart Journal*. 2021;42:3227-337. doi:10.1093/eurheartj/ehab484.
- Belcaro G, Nicolaidis AN, Ramaswami G, et al. Carotid and femoral ultrasound morphology screening and cardiovascular events in low risk subjects: a 10-year follow-up study (the CAFES-CAVE study(1)). *Atherosclerosis*. 2001;156:379-87. doi:10.1016/s0021-9150(00)00665-1.
- Cournot M, Taraszkiwicz D, Cambou J, et al. Additional Prognostic Value of Three Tests for Coronary Risk Assessment: Results. *Am Heart J*. 2009;158:845-51. doi:10.1016/j.ahj.2009.08.017.
- Den Ruijter HM, Peters SA, Anderson TJ, et al. Common carotid intima-media thickness measurements in cardiovascular risk prediction: a meta-analysis. *JAMA*. 2012;308(8):796-803. doi:10.1001/jama.2012.9630.
- Sehestedt T, Jeppesen J, Hansen TW, et al. Risk prediction is improved by adding markers of subclinical organ damage to SCORE. *Eur Heart J*. 2010;31:883-91. doi:10.1093/eurheartj/ehp546.
- Johri AM, Behl P, Héty M-F, et al. Carotid ultrasound maximum plaque height-a sensitive imaging biomarker for the assessment of significant coronary artery disease. *Echocardiography*. 2016;33:281-9. doi:10.1111/echo.13007.
- Ershova AI, Meshkov AN, Deev AD, et al. Atherosclerotic plaque in carotid arteries as a risk marker for cardiovascular events risk in middle aged population. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2018;17(4):34-9. (In Russ.) Ершова А.И., Мешков А.Н., Деев А.Д. и др. Атеросклеротическая бляшка в сонных артериях как маркер риска сердечно-сосудистых событий в популяции среднего возраста. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2018;17(4):34-9. doi:10.15829/1728-8800-2018-4-34-39.
- Sillesen H, Sartori S, Sandholt B, et al. Carotid plaque thickness and carotid plaque burden predict future cardiovascular events in asymptomatic adult Americans. *Eur. Heart. J. Cardiovasc. Imaging*. 2018;19(9):1042-50. doi:10.1093/ehjci/jex239.