

# Маркеры субклинического атеросклероза в оценке десятилетнего риска развития сердечно-сосудистых событий

П.В.Бовтюшко<sup>1</sup>, С.Л.Гришаев<sup>1</sup>, А.Е.Филиппов<sup>2</sup>, А.Г.Обрезан<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБВОУ ВПО Военно-медицинская академия им. С.М.Кирова Минобороны России. 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6;

<sup>2</sup>ФГБВОУ ВПО Санкт-Петербургский государственный университет. 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9

Исследована информативность модели SCORE в оценке суммарного 10-летнего сердечно-сосудистого риска в изолированной выборке 207 лиц мужского пола, не имевших клинических проявлений атеросклероза. Выявлено, что большую часть наблюдений из числа лиц, достигших на протяжении данного периода времени комбинированной конечной точки, модели классифицируют неверно, что совершенно не удовлетворяет требованиям индивидуальной оценки риска в анализируемой ограниченной выборке. Показано, что включение маркеров субклинического атеросклероза в модель SCORE позволяет значительно улучшить ее чувствительность. В то же время в группу неблагоприятного прогноза попадает значительное количество наблюдений для лиц, свободных от сердечно-сосудистых событий, в связи с высокой вероятностью ложноположительного ответа.

**Ключевые слова:** атеросклероз, сердечно-сосудистые события, комбинированная конечная точка, модель SCORE, атеросклеротическая бляшка, толщина комплекса интима–медиа.

✉cardioclinik@list.ru

**Для цитирования:** Бовтюшко П.В., Гришаев С.Л., Филиппов А.Е., Обрезан А.Г. Маркеры субклинического атеросклероза в оценке десятилетнего риска развития сердечно-сосудистых событий. КардиоСоматика. 2015; 6 (4): 12–16.

## Markers of subclinical atherosclerosis in the ten-year risk estimation of cardiovascular events

P.V.Bovtyushko<sup>1</sup>, S.L.Grishaev<sup>1</sup>, A.Ye.Filippov<sup>2</sup>, A.G.Obrezan<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Medico-military academy named after Kirov. 194044, Russian Federation, Saint Petersburg, ul. Akademika Lebedeva, d. 6;

<sup>2</sup>Saint-Petersburg State University. 199034, Russian Federation, Saint Petersburg, Universitetskaia nab., d. 7/9

The information content of SCORE model in the evaluation of the total ten-year cardiovascular risk in an isolated sample of 207 males without clinical manifestations of atherosclerosis was investigated. It was revealed that the most of the observations from persons who had attained over a 10-year period of the combined end point, the model qualified incorrectly, which didn't meet the requirements of individual risk assessment in a limited sample group of males. It is shown that the inclusion of subclinical atherosclerosis markers in SCORE model can significantly improve its sensitivity. At the same time, a group of poor prognosis gets a significant number of observations for individuals free of cardiovascular events due to the high probability of false positive response.

**Key words:** atherosclerosis, cardiovascular events, combined endpoint, SCORE model, atheroma, arterial intima–media thickness.

✉cardioclinik@list.ru

**For citation:** Bovtyushko P.V., Grishaev S.L., Filippov A.Ye., Obrezan A.G. Markers of subclinical atherosclerosis in the ten-year risk estimation of cardiovascular events. Cardiosomatics. 2015; 6 (4): 12–16.

Связанная с атеросклерозом сердечно-сосудистая патология с середины XX в. стала одной из ведущих причин заболеваемости и смертности населения и приобрела характер эпидемии. В результате сформировался эпидемиологический подход к изучению этой группы заболеваний, что привело к разработке принципиально новых методов их профилактики и лечения. Многочисленные эпидемиологические и популяционные исследования, проведенные в течение последнего полувека, вполне справедливо концентрировались на изучении факторов риска атеросклероза и его клинических осложнений, в первую очередь ишемической болезни сердца [1]. Результатом этих исследований явилась разработка известных систем стратификации, основанная на концепции «больших» факторов риска (Фремингемская модель, модели PROCAM, SCORE). Все отмечен-

ные системы оценки сердечно-сосудистого риска в первую очередь ориентированы на выделение когорты больных высокого риска, поскольку именно в этой группе больных медикаментозная коррекция факторов риска наиболее эффективно предотвращает сердечно-сосудистую смертность [2]. В тех случаях, когда риск развития осложнений атеросклероза считается низким, рекомендуется консервативная тактика, основанная на мероприятиях по изменению образа жизни.

Одним из основных ограничений подхода с позиций «высокого риска» является его относительно небольшое влияние на распространенность определенного заболевания в популяции в целом. В то же время наибольшее абсолютное число случаев развития осложнений атеросклероза отмечается у лиц с низким риском, при котором определяются относи-

тельно нормальные концентрации холестерина в крови и уровни артериального давления [3]. В целом примерно 75% осложнений атеросклероза в популяции приходится на лиц с низким и средним риском [4] или, иными словами, на лиц с бессимптомным атеросклерозом. Таким образом, понятие низкого риска не означает его полное отсутствие. И, поскольку лиц с бессимптомным атеросклерозом очень много, именно они определяют развитие сердечно-сосудистых осложнений в популяции в целом.

Цель исследования: изучить информативность маркеров субклинического атеросклероза в оценке риска развития сердечно-сосудистых осложнений по результатам 10-летнего наблюдения за изолированной выборкой мужчин.

### Материалы и методы

Работа основана на результатах комплексного обследования состояния здоровья социально однородной группы мужчин без клинических проявлений атеросклероза, находящихся на динамическом наблюдении в обусловленные протоколом исследования сроки. Общее число обследованных мужчин – 207, средний возраст при первичном обследовании – 45,6 года, количество валидных наблюдений – 2414 (за 10 лет). Каждый пациент проходил углубленное медицинское обследование, включавшее сбор жалоб, врачебный осмотр, общеклинические анализы крови и мочи, биохимическое исследование крови, регистрацию электрокардиограммы, ультразвуковое исследование (УЗИ) сердца, консультации специалистов (кардиолога, эндокринолога и сосудистого хирурга) не реже 2 раз в год.

Для оценки структурно-морфологических признаков субклинического атеросклероза использовалось УЗИ общих сонных (ОСА) и бедренных артерий (БА). Диагностика проводилась по очереди 2 специалистами на аппарате Logiq 400 (США). Атеросклеротическая бляшка определялась как фокальная структура, выступающая в просвет артерии не менее чем на 0,5 мм или на 50% от толщины комплекса интима–медиа (ТКИМ) прилегающих участков. По величине ТКИМ факт субклинического атеросклероза устанавливался в том случае, если ее величина была равна или превышала среднее ее значение в 75-м перцентиле с коррекцией по возрасту и полу [5, 6]. Из «больших» факторов риска наиболее распространенными по частоте выявления были нарушения липидного обмена (86%). Артериальная гипертензия 1–2-й степени была диагностирована у 1/4 мужчин, 1/3 из них была активными курильщиками.

На протяжении 10 лет была получена достоверная информация обо всех случаях болезней, которые укладывались в понятие «комбинированная конечная точка» (ККТ). Общее количество этих событий составило 20 (9,7%): инфаркт миокарда – 4, стенокардия – 10, стенозирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей – 3 и острое нарушение мозгового кровообращения (ишемический инсульт) – 3 (табл. 1).

**Таблица 1. Сердечно-сосудистые события, включая эквиваленты ишемической болезни сердца, за 10-летний период наблюдения**

Конечные точки исследования	Абс.	%
Сердечно-сосудистая смерть	–	–
Инфаркт миокарда (нефатальный)	4	1,93
Стабильная стенокардия	10	4,83
Облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей	3	1,45
Острые нарушения мозгового кровообращения	3	1,45
Итого	20	9,66

Сердечно-сосудистых событий с фатальным исходом за отмеченный период времени не было. Общее количество наблюдений за отмеченными больными составило 506 (1-я группа). Вторую группу составили 187 пациентов, свободных от сердечно-сосудистых событий (общее количество наблюдений – 1908).

Математическая обработка результатов исследования проводилась с помощью пакета прикладных статистических программ CCS Statistica for Windows v.6.0.437.0 (2002 г.).

### Результаты и обсуждение

Оценка риска по модели SCORE за весь 10-летний период наблюдения показала, что он оценивался в исследуемой выборке как низкий и средний (45,8 и 34,4%). Высокий риск за весь период наблюдения выявлялся в 19,9% случаев. Среднестатистический абсолютный 10-летний риск клинических осложнений атеросклероза по модели SCORE [7] в группе больных, достигших ККТ, как при первичном обследовании, так и на всем протяжении исследования расценивался как средний (от 11,2 до 14,1%). Во 2-й группе (без событий) средняя величина риска была значимо ниже и составляла 8,1% при первичном обследовании и 7,8% к окончанию периода наблюдения ( $p < 0,05$ ). Из 20 документально доказанных исходов к категории высокого/очень высокого 10-летнего риска развития ишемической болезни сердца и ее эквивалентов были отнесены: при исходном обследовании – 9 (45%) больных, во все последующие годы наблюдения – от 7 до 8 (35–40%) больных.

Последующее тестирование модели SCORE по признаку «благоприятный или неблагоприятный исход» для всей матрицы наблюдений ( $n=2414$ ) показало (табл. 2), что из 506 наблюдений за лицами, достигшими ККТ, правильно были классифицированы 216. Из 1908 наблюдений за лицами, не достигшими ККТ, были правильно классифицированы 1644.

Чувствительность модели в 10-летней оценке риска по всем наблюдениям составила 42,7%, специфичность – 86,1%. Данный факт означает, что более 57% наблюдений оценивались моделью SCORE неверно, и обследованные лица не рассматривались в качестве кандидатов для активной тактики вмешательства.

Неинвазивные технологии для диагностики субклинического атеросклероза включают УЗИ ТКИМ ОСА и БА, компьютерную томографию (уровень ко-

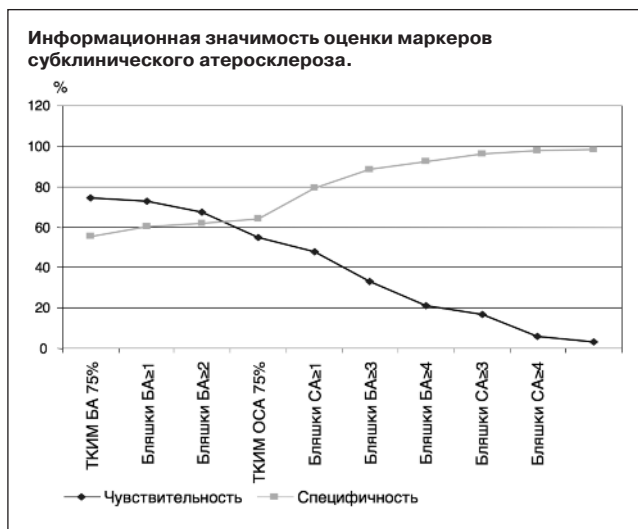
**Таблица 2. Классификация больных по признаку «благоприятный или неблагоприятный исход» по величине риска по модели SCORE (менее 15%, 15% и более)\***

	Риск менее 15%	Риск 15% и более	Всего в опыте
Благоприятный исход	1644	264	1908
Неблагоприятный исход	290	216	506
Всего	1934	480	2414

\*Модель SCORE в редакции [7].

**Таблица 3. Частота выявления маркеров субклинического атеросклероза в неоднородных по исходам группах наблюдений с коррекцией по возрасту**

Показатель	1-я группа	2-я группа	Достоверность различий (p)
ТКИМ ОСА (75-й перцентиль)	55,1±6,58	35,6±3,81	<0,01
ТКИМ БА (75-й перцентиль)	74,4±5,60	44,7±4,22	<0,01
Бляшки СА≥1, %	47,7±6,43	20,5±3,34	<0,01
Бляшки СА≥2, %	33,3±5,97	11,4±2,64	<0,01
Бляшки БА≥1, %	67,4±6,01	38,2±4,01	<0,01
Бляшки БА≥2, %	60,0±6,01	27,4±3,28	<0,01



ронарного кальция), магнитно-резонансную томографию, оценку лодыжечно-плечевого индекса и эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии в тесте с реактивной гиперемией. Наиболее доступным методом как для научных исследований, так и для первичной оценки наличия и выраженности субклинического атеросклероза (в том числе для скрининга) является УЗИ сосудов мышечно-эластического типа, доступных эхолокации [8].

Средние значения ТКИМ ОСА и БА в 1-й группе наблюдений составили 0,82 и 0,96 мм, во 2-й группе – 0,91 и 1,10 мм соответственно ( $p < 0,01$ ). Увеличение ТКИМ более 75-го перцентиля в группе наблюдений за лицами, достигшими ККТ, наблюдалось значимо чаще, чем во 2-й группе (55,1 и 74,4% против 35,6 и 44,7%,  $p < 0,01$ , табл. 3). Частота выявления единичных и множественных атеросклеротических бляшек (АБ) в 1-й группе наблюдений была также значимо выше (с коррекцией по возрасту).

С целью предварительной оценки информативности отмеченных показателей мы их проанализировали по двум основным характеристикам – чувствительности и специфичности, используя таблицы сопряженности признаков. Полученный результат можно видеть в табл. 3 и на рисунке, из которых хорошо видно, что возможности классификации наблюдений по признаку определившегося исхода существенно различаются в зависимости от выбранного маркера.

Наибольшую чувствительность (вероятность правильного отнесения больного к группе больных) имел один показатель – ТКИМ БА в 75-м перцентиле (74,5%). Наибольшей специфичностью (вероятность правильного отнесения здорового к группе здоровых) имели признаки, характеризующие системность атеросклеротического поражения, а именно – наличие множественных (от 2 и более) АБ в бассейнах ОСА и БА.

**Таблица 4. Информационная значимость определения ТКИМ и АБ в бассейнах ОСА и БА**

	Чувствительность	Специфичность
ТКИМ ОСА 75%	55,1	64,3
ТКИМ БА 75%	74,5	55,2
Бляшки СА≥1, %	47,7	79,4
Бляшки СА≥2, %	33,3	88,5
Бляшки СА≥3, %	5,8	97,6
Бляшки СА≥4, %	3,3	98,5
Бляшки БА≥1, %	67,4	61,7
Бляшки БА≥2, %	60,1	72,5
Бляшки БА≥3, %	21,3	92,5
Бляшки БА≥4, %	16,8	96,2

Таким образом, можно думать, что анализ именно этих сочетаний будет определять классификационные возможности маркеров субклинического атеросклероза по отношению к определившемуся исходу. Данная задача была решена посредством многофакторного регрессионного анализа. Он был осуществлен пошаговым методом в двух направлениях: с включением переменных (при  $p < 0,05$ ) и исключением переменных (при  $p > 0,1$ ) с одинаковым результатом.

При анализе в первом варианте (Forward Stepwise – поочередное включение в модель наиболее значимых переменных) из 10 признаков (табл. 4) в регрессионную модель было включено 6. В результате поочередного исключения из полной модели наименее значимых эффектов конечный вариант модели включал 3 переменных (в порядке значимости): ТКИМ БА в 75-м перцентиле, количество АБ в ОСА, количество АБ в БА. Модель была значима и достоверна ( $F = 48,8$ ,  $p < 0,001$ ). Свободный член (константа) и коэффициенты регрессии (В) также имели высокую статистическую значимость:  $t$  от 3,8 до 5,5 ( $p < 0,0001$ ).

Полученное уравнение линейной регрессии для 10-летнего прогноза исхода имело следующий вид:

$$Y = 0,1 + 0,17 \text{ ТКИМ БА } 75\% + 0,07 \text{ БЛ ОСА} + 0,06 \text{ БЛ ОБА}, \text{ где:}$$

- Y – ККТ, включающая нефатальные клинические осложнения атеросклероза: стенокардию, инфаркт миокарда, ишемический инсульт и облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей;
- ТКИМ БА 75% – значение ТКИМ БА (75-го и более перцентиля – 1, менее 75-го перцентиля – 0);
- Бляшки ОСА и ОБА – количество выявляемых при УЗИ АБ в бассейнах ОСА и БА.

Наиболее оптимальной величиной разделяющего значения Y, определяющего вероятность развития сердечно-сосудистого события, была принята величина, равная 0,29 (медиана прогнозируемых значений Y по 3 исследуемым показателям). Расчет основных показателей информативности модели показал, что ее чувствительность составляет 83,4%,

специфичность – 48,7%, вероятность ложноотрицательного ответа (ошибки 1-го рода) – 16,5% и вероятность ложноположительного ответа (ошибка 2-го рода) – 51,3%.

### Вывод

Включение маркеров субклинического атеросклероза в модель SCORE позволяет значительно улучшить ее чувствительность. В то же время в группу неблагоприятного прогноза попадает значительное количество наблюдений для лиц, свободных от сердечно-сосудистых событий, в связи с высокой вероятностью ложноположительного ответа, что необоснованно расширяет группу высокого риска (в рамках изолированной выборки).

### Литература/References

1. *European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J* 2003; 24: 1601–10.
2. *Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA* 2001; 285: 2486–97.
3. *Rodgers A, Ezzati M, Vander Hoorn S et al. Distribution of major health risks: findings from the Global Burden of Disease study. PLoS Med* 2004; 1: e27.
4. *Ajani UA, Ford ES. Has the risk for coronary heart disease changed among US adults? J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 1177–82.
5. *Рогоза А.Н. и др. Современные методы оценки состояния сосудов у больных артериальной гипертензией. М.: РКНПК, 2008. / Rogoza AN. i dr. Sovremennyye metody otsenki sostoianiya sosudov u bol'nykh arterial'noi gipertoniei. M.: RKNPK, 2008. [in Russian]*
6. *Stein JS, Korcarz CE, Post WS. Use of Carotid Ultrasound to Identify Subclinical Vascular Disease and Evaluate Cardiovascular Disease Risk: Summary and Discussion of the American Society of Echocardiography Consensus Statement. Prevent Cardiol* 2009; p. 34–8.
7. *Catapano AL, Reiner Z, De Backer G et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society. Atherosclerosis* 2011; 217S: S1–S44.
8. *Taylor A, Merz C, Udelson J. Executive Summary – Can Atherosclerosis Imaging Techniques Improve the Detection of Patients at Risk for Ischemic Heart Disease? J Am Coll Cardiol* 2003; 41 (11): 31–7.

### Сведения об авторах

**Бовтюшко Павел Васильевич** – д-р мед. наук, преподаватель каф. военно-морской госпитальной терапии ФГБВОУ ВПО ВМА им. С.М.Кирова

**Гришаев Сергей Леонидович** – зам. начальника каф. военно-морской госпитальной терапии ФГБВОУ ВПО ВМА им. С.М.Кирова

**Филиппов Александр Евгеньевич** – д-р мед. наук, проф. каф. госпитальной терапии медицинского фак-та ФГБОУ ВПО СПбГУ

**Обрезан Андрей Григорьевич** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. госпитальной терапии медицинского фак-та ФГБОУ ВПО СПбГУ

— \* —