

ТОЛЩИНА ИНТИМЫ-МЕДИИ СОННЫХ АРТЕРИЙ У ЖЕНЩИН: СВЯЗЬ С ФАКТОРАМИ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

А.Н. Рябиков^{1,2}, Ю.Ю. Уколова², С.К. Малютина^{1,2}¹ ФГБУ «НИИ терапии» СО РАМН,
630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1² ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России
630049, г. Новосибирск, Красный просп., 52

Особенности развития женского атеросклероза менее изучены, чем у мужчин, в том числе и факторы риска субклинических изменений стенки сонных артерий у женщин. С целью обобщения литературных данных о связи толщины интимо-медиадного комплекса (ТИМК) сонных артерий с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у женщин проведен поиск литературных данных по теме за 20 лет (1993–2012) с использованием интернет-ресурса PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>). Обзор дополнен ранее опубликованными крупными исследованиями. Анализ литературных данных показал особенности ассоциаций ТИМК с факторами риска ССЗ у женщин. Выявлены более слабая связь ТИМК с возрастом у женщин до 50 лет и опережающий ежегодный прирост ТИМК в более старшем возрасте по сравнению с мужчинами. Артериальная гипертензия и уровни (преимущественно) систолического артериального давления ассоциируются с увеличением ТИМК одинаково у мужчин и у женщин. Показана прямая связь ТИМК с ожирением у лиц обоего пола. Описана более высокая частота ожирения и метаболического синдрома у женщин в постменопаузе, но в доступной литературе существенных различий в их ассоциациях с ТИМК у мужчин и женщин не обнаружено. Показаны специфические связи с дислипидемией, а именно: различный вклад уровня триглицеридов в увеличение ТИМК у женщин в зависимости от менструального статуса и возраста. Курение ассоциировалось с увеличением ТИМК, и у женщин старше 45 лет являлось самым сильным предиктором атеросклероза независимо от возраста и сроков менопаузы. Отмечен поло-специфический вклад генетических факторов и новых биомаркеров в развитие субклинических признаков атеросклероза. Понимание женских особенностей детерминации увеличения ТИМК сонных артерий может повысить эффективность профилактики атеросклероза на ранней стадии.

Ключевые слова: интима-медия, сонные артерии, атеросклероз, женщины, популяция, факторы риска, сердечно-сосудистые заболевания.

ВВЕДЕНИЕ

Артериальная стенка крупных и средних сосудов – главная мишень атеросклероза. Начальные атеросклеротические изменения появляются преимущественно в интимо-медиадной оболочке артерий [1, 2] и являются маркером

генерализованного атеросклероза [1–4]. Прогностическое значение увеличения толщины интимо-медиадного комплекса (ТИМК) надежно доказано в популяционных исследованиях в США [5–7], в Европе [8–10] и подтверждено на российской популяции в Новосибирске [11].

Рябиков Андрей Николаевич – д-р мед. наук, проф., ведущий научный сотрудник лаборатории клини-ки и этиопатогенеза терапевтических заболеваний, проф. кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии, e-mail: andrew_ryabikov@mail.com

Уколова Юлия Юрьевна – аспирантка кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии, e-mail: ukolova@hotmail.com

Малютина Софья Константиновна – д-р мед. наук, проф., главный научный сотрудник лаборатории клини-ки и этиопатогенеза терапевтических заболеваний, проф. кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии, e-mail: smalyutina@hotmail.com

В настоящее время ТИМК широко используется как субклинический маркер уровня кардиоваскулярного риска [1–11]. Третье значение ТИМК – использование в качестве суррогатной конечной точки при проведении клинических трайлов и интервенционных (профилактических) вмешательств.

Развитие атеросклероза у женщин имеет свои особенности по сравнению с его развитием у мужчин. Это обусловлено, с одной стороны, влиянием женских половых гормонов в период до менопаузы и перестройкой гормонального фона в последующем. С другой стороны, в женской популяции более высока частота эндокринных заболеваний, таких как гипотиреоз, сахарный диабет, метаболический синдром [12]. Факторы, определяющие ранние субклинические изменения стенки сонных артерий у женщин, в частности ТИМК, также остаются менее изученными, чем у мужчин.

В настоящем обзоре обобщены литературные данные о связи структурных изменений стенки сонных артерий и, конкретно, толщины интимо-медиального комплекса с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у женщин.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведен поиск литературных данных по заданной теме за последние 20 лет (1993–2012) с использованием интернет-ресурса базы данных PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>). При поиске использовали следующие ключевые слова: intima-media/интима-медия, carotid artery(ies)/сонные артерии, atherosclerosis/атеросклероз, carotid plaques/каротидные бляшки, women/женщины, population/популяция, risk factors/факторы риска, hypertension/артериальная гипертензия, lipids/липиды, smoking/курение, obesity/ожирение, metabolic syndrome/метаболический синдром, diabetes mellitus/сахарный диабет, menopause/менопауза, age/возраст, cardiovascular diseases/сердечно-сосудистые заболевания. Кроме того, в обзор включены отдельные, ранее опубликованные крупные исследования по данной тематике.

Возраст и ТИМК. По данным многочисленных популяционных и клинических исследований ТИМК сонных артерий существенно увеличивается с возрастом [13, 14, 15–19]. В Национальном Институте долголетия в Японии в рамках проспективного исследования старения (NILS-LSA, 2000) [16] обследованы 979 мужчин и женщин в возрасте от 40 до 79 лет. Исследование показало значительное увеличение ТИМК с возрастом у лиц обоего пола. Среднее зна-

чение ТИМК сонных артерий у женщин было ниже, чем у мужчин, и составило $0,58 \pm 0,14$ мм ($M \pm SD$), против $0,61 \pm 0,15$ мм. В смешанной половой группе выявлен более выраженный рост ТИМК при наличии атеросклеротических бляшек (АСБ) в луковице общей сонной артерии (ОСА), чем у пациентов без бляшек. В частности, ТИМК сонных артерий увеличивалась на 0,06 мм каждые 10 лет у пациентов с АСБ в ОСА и на 0,04 мм – при их отсутствии.

Аналогичные данные были получены в исследовании EAS, 1997 г. [13]. Обследовано 1106 мужчин и женщин Эдинбурга в возрасте 60–80 лет в течение 5 лет. Исследование показало последовательное увеличение ТИМК сонных артерий с возрастом ($p \leq 0,01$). При этом распространенность умеренной и тяжелой атеросклеротической болезни (определяемая как ТИМК сонных артерий > 2 мм) была низкой (1,2 %). Увеличение ТИМК составило 0,012 мм в год у мужчин и 0,010 мм – у женщин.

Исследование АХА в 1998 г. во Франции [14] также продемонстрировало значительную связь ТИМК с возрастом. Обследовано 326 мужчин и 462 женщины в возрасте от 17 до 65 лет. Среднее значение ТИМК у женщин было меньше, чем у мужчин, и составляло $0,556 \pm 0,057$ мм, увеличиваясь в год в среднем на 0,0018 мм ($p < 0,03$).

В Новосибирске в рамках факультативных разделов проекта ВОЗ MONICA и Европейского проекта по генетике артериальной гипертензии (ЕРОГН) в работах А.Н. Рябикова и соавт. [20] проведена популяционная оценка возрастнo-половых особенностей ТИМК сонных артерий. Обследовано 658 мужчин и женщин в возрасте 18–64 лет. Средние стандартизованные по возрасту значения ТИМК у мужчин были достоверно выше, чем у женщин ($0,64 \pm 0,007$ против $0,58 \pm 0,012$, $p < 0,001$). Размах значений показателя у женщин составил 0,30–1,3 мм (у мужчин – 0,30–1,70 мм), значения 10%-й и 90%-й отрезных точек пришлись соответственно на 0,40 и 0,80 мм (0,50 и 0,90 мм у мужчин). ТИМК последовательно увеличивалась с возрастом у обоих полов и стабильно преобладала у мужчин ($p < 0,001$). Подекадный прирост средней ТИМК у мужчин и женщин варьировал от 0,05 до 0,17 мм. У мужчин наблюдалась опережающая по сравнению с женщинами степень прироста каротидной ТИМК при переходе в декаду 35–44 года. Интенсивность прироста ТИМК у мужчин с возрастом опережает таковую у женщин вплоть до 55 лет, затем темпы прироста выравниваются в возрасте старше 55 лет у обоих полов [20].

Артериальная гипертензия и ТИМК. Артериальная гипертензия (АГ) также ассоциирована с повышением ТИМК сонных артерий [21–26]. Эта ассоциация подтверждается практически всеми работами по оценке детерминант ТИМК у мужчин и женщин различной расовой принадлежности в широком возрастном диапазоне. По данным изучения каротидного атеросклероза в исследовании мужской популяционной группы в Финляндии, 2000 г., пациенты с АГ имели значительно более высокие показатели толщины интимы-медии, чем лица с нормальным давлением ($0,75 \pm 0,07$ против $0,58 \pm 0,06$ мм, $p < 0,001$) [22].

Проведенное во Франции изучение распространенности атеросклероза у женщин включало 517 человек в возрасте 45–54 лет. Утолщение ТИМК обнаружено в 30,4 % случаев, АСБ обнаружены у 8,7 % обследованных. Результаты показали, что высокий уровень систолического (или диастолического) артериального давления (АД) (САД, ДАД) был значительно и независимо связан с изменениями ТИМК сонных артерий у женщин. В анализ поочередно включали повышение САД и ДАД, их вклад в прогнозирование тяжести атеросклероза сонных артерий не изменялся ($p < 0,0011$) [27] – указана частота АСБ.

K Sutton-Tyrrell et al. [28] определили, что повышение САД (в том числе изолированное повышение) является сильным предиктором стеноза сонных артерий. В исследовании (SHER) по изучению влияния систолической гипертензии у пожилых людей обследованы 190 мужчин и женщин старше 60 лет. Атеросклероз определялся при наличии стеноза внутренней сонной артерии (при дуплексном сканировании) или артерий нижних конечностей (определение плече-лодыжечного индекса). Данная программа продемонстрировала значительное снижение частоты мозгового инсульта и риска коронарных событий среди участников, рандомизированных в группу активного лечения систолической АГ.

Популяционное исследование в Италии, включавшее 630 мужчин и 718 женщин в возрасте 18–99 лет, показало положительную корреляционную связь изменений ТИМК при изменении САД ($p < 0,01$) у лиц обоего пола [29].

В исследовании каротидного атеросклероза и факторов риска у женщин Китая (518 женщин 50–64 лет) среднее значение ТИМК составило $0,76 \pm 0,12$ мм (диапазон 0,53–1,33 мм). 21,8 % обследованных имели по крайней мере одну атеросклеротическую бляшку в сонных артериях. Наблюдалась значимая связь между увеличением ТИМК и повышением САД [30].

По данным ранее указанных новосибирских популяционных исследований 1994–1995 гг. и 2001–2003 гг. проанализированы значения ТИМК сонных артерий у мужчин и женщин 18–64 лет ($n = 674$ человека). Получена прямая ассоциация со средним САД у мужчин и женщин ($p < 0,001$), независимая от вклада других факторов. ТИМК также ассоциировалась с наличием артериальной гипертензии [31].

Таким образом, уровни АД (преимущественно систолического) связаны с увеличением ТИМК у мужчин и женщин без свидетельства каких-либо особенностей для женской популяции.

Сахарный диабет и ТИМК. Сахарный диабет способствует увеличению ТИМК сонных артерий [32–36]. В эпидемиологическом исследовании IRAS (1998 г., США) [36] изучали связь между статусом толерантности к глюкозе и наличием атеросклероза. Было обследовано 1625 латино-, афро-американцев и белых мужчин и женщин с примерно равным числом лиц с нормальной толерантностью к глюкозе, нарушением толерантности к глюкозе и сахарным диабетом (СД) 2-го типа (оцениваемым пероральным тестом на толерантность к глюкозе). Половину группы с диабетом составили лица с впервые выявленным СД 2-го типа. Было продемонстрировано более быстрое прогрессирование увеличения ТИМК сонных артерий у пациентов с установленным СД 2-го типа, чем у лиц с нормальной толерантностью к глюкозе. При этом максимальные показатели ТИМК также были обнаружены у пациентов с СД: толщина интимы-медии составила 0,802, 0,822, 0,831 и 0,896 мм соответственно у лиц с нормальной толерантностью к глюкозе, нарушением толерантности, впервые выявленным СД 2-го типа и установленным ранее СД 2-го типа. Длительность заболевания СД 2-го типа также является важным фактором в отношении увеличения ТИМК сонных артерий.

В другом исследовании [34] наблюдали 287 пациентов обоего пола с СД 2-го типа (средний возраст 61,6 года) без ишемической болезни сердца (ИБС) и мозгового инсульта в анамнезе. Прогрессирование ТИМК составило $0,04 \pm 0,004$ мм/год, что в 10 раз выше по сравнению с исследованием NILS-LSA [37] (лица без СД).

В исследовании ARIC (1994 г., США) были обследованы мужчины и женщины 45–64 лет черной и белой расы. Средние значения ТИМК сонной артерии составили 0,7 мм у женщин ($n = 7956$) и 0,8 мм у мужчин ($n = 6474$). При этом у лиц обоего пола с СД среднее значение

ТИМК составило примерно на 0,07 мм больше, чем у здоровых. У лиц с гипергликемией натощак от 6,4 до 7,7 ммоль/л показатели ТИМК были больше на 0,02 мм, чем у лиц с гликемией натощак <6,4 ммоль/л. Отмечено, что повышение индекса массы тела (ИМТ), отсутствие физической активности и нарушение метаболизма глюкозы положительно связаны ($p < 0,05$) с ТИМК сонных артерий [38]. Уровень гликемии положительно связан с ТИМК. Некоторые данные о более значимом увеличении ТИМК при СД у женщин, вероятно, связаны с более ранним становлением заболевания и более высокой частотой СД.

Дислипидемии и каротидная интима-медия.

По данным многих работ, преимущественно анализировавших мужские группы [15, 19, 37, 39, 40], гиперхолестеринемия связана с увеличением ТИМК сонных артерий. В исследовании PCVME TRA (1995 г., Франция) [19] наблюдали 101 пациента 28–60 лет мужского пола без сердечно-сосудистых факторов риска. Пациенты с гиперхолестеринемией (общий холестерин $\geq 6,2$ ммоль/л) имели значительно большие показатели ТИМК ($p < 0,01$) по сравнению с пациентами с нормальным уровнем холестерина (общий холестерин $< 5,2$ ммоль/л). В другом исследовании [15] у 60 мужчин в возрасте 32–65 лет показатель повышенного содержания холестерина в сыворотке был независимой детерминантой раннего атеросклероза.

В исследовании Н.С. Lassila et al. [41] было включено 200 американских женщин в возрасте 45–60 лет. По данным авторов, средние значения ТИМК составили $0,76 \pm 0,11$ мм. Женщины, у которых выявляли хотя бы одну АСБ (50 % исследуемых), имели большее количество атерогенных факторов риска. Наблюдалась положительная корреляционная связь между утолщением ТИМК и повышением уровней общего холестерина, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и глюкозы крови, уровнем АД, отрицательная корреляция с уровнем липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) [41].

В исследовании MARS у женщин 42–50 лет в пременопаузальном статусе показана ассоциация уровня общего холестерина крови с прогрессированием увеличения ТИМК [42]. Интересные результаты получены в ходе исследования когорты Framingham. В этой работе отмечено, что в период пременопаузы уровень триглицеридов крови у женщин был независимо связан с увеличением толщины ТИМК, а в период менопаузы эта связь отсутствовала [41].

В исследовании распространенности атеросклероза у женщин в возрасте 45–54 лет во

Франции также не было найдено существенных ассоциаций между уровнем триглицеридов и атеросклерозом сонных артерий в возрастном диапазоне, характерном для менопаузы [27].

Популяционное исследование в Италии смешанной по полу группы в возрасте 18–99 лет показало отрицательную корреляционную связь ТИМК с уровнем липопротеинов высокой плотности ($p < 0,037$) [29].

Интересно, что имеются свидетельства особенного влияния уровня триглицеридов натощак или постпрандиально на риск ССЗ у женщин. Для определения ассоциации уровня триглицеридов (натощак/после еды) с риском сердечно-сосудистых заболеваний в США было проведено проспективное исследование 26 509 изначально здоровых женщин в рамках Women's Health Study [43]. Отмечено, что повышенный постпрандиальный уровень триглицеридов тесно связан с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний независимо от наличия факторов риска, уровней других липидов и маркеров резистентности к инсулину в отличие от уровня триглицеридов натощак, которые не показали ассоциаций с ССЗ [43].

Подобные результаты получены и в проспективном исследовании когорты 7587 женщин и 6394 мужчин из общей популяции в Копенгагене, Дания, в возрасте от 20 до 93 лет. Выявлено, что повышение постпрандиального уровня триглицеридов связано с повышенным риском инфаркта миокарда, ИБС и смерти у мужчин и женщин [44].

Ожирение, метаболический синдром и ТИМК.

Известно, что ожирение связано с наличием или с повышенным риском возникновения ССЗ [45–47] и может являться пусковым механизмом ряда других детерминант атеросклероза (АГ, гиперлипидемии, инсулинорезистентности, сахарного диабета). В базовых руководствах по диагностике и лечению ожирения используется оценка индекса массы тела (ИМТ), или индекса Кетле (ВОЗ, 1997). По данным ряда крупных когортных исследований [48–52], значения ИМТ достоверно коррелируют с количеством жировой ткани, а также с общей и сердечно-сосудистой смертностью. Кроме того, повышенный риск СД, АГ, ССЗ определяется уже при избыточной массе тела – ИМТ выше 25 кг/м². Принципиальное значение имеет не только факт наличия ожирения и его степени, но и характер распределения жировых депо. По признаку распределения жира ожирение подразделяют на абдоминальное (висцеральное, андроидное), когда основная масса жира расположена в брюшной полости, на передней брюшной стенке, тулови-

ще, шея и лицо, и гиноидное (глутеофemorальное) с преимущественным отложением жира на ягодицах и бедрах. Наиболее простыми критериями распределения жира являются определение окружности талии (ОТ) и отношение окружности талии к окружности бедер (ОТ/ОБ). У женщин при наличии абдоминального ожирения ОТ превышает 80 см [53]. Именно абдоминальный тип ожирения чаще сопровождается сердечно-сосудистыми заболеваниями и сахарным диабетом 2-го типа [54–57]. Согласно рекомендациям экспертов ВНОК (2007 г.) абдоминальный тип ожирения является основным критерием в диагностике метаболического синдрома [58].

В исследовании R. Kawamoto и соавт. [59], изучена связь увеличения ТИМК с общим и висцеральным ожирением в смешанной популяционной группе среднего и старшего возраста. Обследовано 623 мужчины в возрасте 73 ± 10 ($M \pm SD$) лет и 835 женщин в возрасте 76 ± 10 лет. Выявлена достоверная и независимая ассоциация между общим и висцеральным ожирением с толщиной ТИМК у пациентов старше 50 лет и с ИМТ >23 кг/м². При этом не было существенных различий в характере связей ожирения и ТИМК у мужчин и женщин.

В популяционной работе в Италии, 2002 г. (в рамках проспективного исследования этиологии сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний женского населения, The Progetto ATENA study), изучалась связь ожирения и ТИМК. Обследовано 310 женщин в возрасте 30–69 лет. Средние максимальные значения ТИМК у женщин с низким ИМТ составили $0,94 \pm 0,01$ мм и были ниже по сравнению с пациентками с избыточным весом ($0,98 \pm 0,01$ мм) и ожирением ($1,02 \pm 0,02$ мм), $p < 0,005$. У женщин с ИМТ более 30 кг/м² получен более высокий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний [60].

В Финляндии в 2006 г. проведено популяционное исследование по изучению связи метаболического синдрома и увеличения ТИМК у женщин пожилого возраста. В 12-летнее проспективное исследование была включена выборка из 101 женщины (в возрасте 60–70 лет на начало исследования). Все переменные были измерены в исходном состоянии и через 12 лет. Распространенность метаболического синдрома увеличилась с 13 % в начале исследования до 46 % после 12 лет наблюдения ($p < 0,001$). Наличие метаболического синдрома независимо ассоциировалось с ускоренным прогрессированием ТИМК сонных артерий у пожилых женщин [61].

Поло-зависимую особенность представляет описанная более высокая частота метаболичес-

кого синдрома у женщин в старшем возрасте (в постменопаузе) [12]. Взаимоотношения частоты ожирения с полом варьируют в разных этнических группах и популяциях. Применительно к теме данного обзора в доступной литературе мы не обнаружили свидетельств существенных различий в ассоциациях ожирения и метаболического синдрома с ТИМК у мужчин и женщин.

Курение и ТИМК. В исследовании MARS, 1989 г. [42] (включавшем популяционную выборку из 2138 женщин среднего возраста от 42 до 50 лет в пременопаузальном статусе) авторы выявили, что курение наряду с уровнем холестерина крови и индексом массы тела являются наиболее значимыми предикторами ежегодного прогрессирования ТИМК сонных артерий ($p < 0,05$). В ряде работ показано, что курение ведет к увеличению ТИМК независимо от других факторов риска [62–66]. В широком популяционном исследовании 1995 г. [62], состоящем из 2073 человек среднего возраста мужского и женского пола (жители Вашингтона, штат Мэриленд), самое низкое среднее значение ТИМК определялось у лиц, никогда не куривших и не подвергавшихся воздействию табачного дыма ($0,706 \pm 0,013$ мм). Влияние пассивного курения приводило к увеличению ТИМК сонных артерий ($0,734 \pm 0,012$); наибольшее значение ТИМК определялось у активных курильщиков ($0,807 \pm 0,009$ мм). Существуют также свидетельства количественной связи увеличения ТИМК сонных артерий с продолжительностью и количеством выкуриваемых сигарет [63, 67].

В исследовании H.C. Lassila et al., 1997 г. (200 женщин в возрасте 45–60 лет), самым сильным предиктором атеросклероза у женщин независимо от возраста и времени наступления менопаузы являлось курение [41].

Менструальный статус и ТИМК. Как показано в ряде исследований, у женщин переход от благоприятных к неблагоприятным метаболическим показателям связан в большей степени не с возрастом, а с угасанием функции яичников [68–71]. Это позволяет расценивать менопаузу как уникальный «женский» фактор риска заболеваний сердечно-сосудистой системы. Еще в 1976 г. во Фрамингемском исследовании получены данные о том, что у женщин в постменопаузе в 2,6 раза увеличивается частота развития осложнений ССЗ по сравнению с женщинами того же возраста, но в пременопаузе [72]. По некоторым данным, повышенный риск развития ИБС после хирургической менопаузы в 2,7 раза выше, чем у женщин того же возраста в пременопаузе [73], и в 2,2 раза выше, чем у женщин с естественной менопаузой.

В настоящее время считается, что защитное действие эстрогенов обусловлено их положительным влиянием на липидный обмен, проявляющимся ускорением катаболизма ЛПНП, увеличением продукции желчных кислот, замедлением распада ЛПВП, снижением уровня общего холестерина и аполипопротеина В [74, 75]. Тормозя окисление ЛПНП, что замедляет ранний атерогенез, эстрогены ведут себя как естественные антиоксиданты.

Наступление менопаузы связано с увеличением сердечно-сосудистых факторов риска. Тем не менее имеется мало информации о связи ТИМК с менструальным статусом. В исследовании, проведенном в США в 2010 г., целью было изучение зависимости прогрессии ТИМК от статуса менопаузы и скорости ее наступления. Обследованы 203 женщины в возрасте 45–60 лет без наличия ранее диагностированных сердечно-сосудистых заболеваний. Проведено три повторных измерения ТИМК в качестве маркера доклинических сердечно-сосудистых заболеваний в течение 3 лет. Статус менопаузы устанавливался при каждом визите на основе оценки менструального цикла и параметров репродуктивного гормонального профиля. По результатам наблюдения скорость прогрессирования ТИМК у женщин в пременопаузе, переходном периоде и в постменопаузе не различалась. Тем не менее быстрота наступления менопаузы была связана с ТИМК: женщины с быстрым наступлением менопаузы в течение 3-летнего периода имели более высокую скорость прогрессии ТИМК по сравнению с женщинами с более медленным переходом менструального статуса [76].

ТИМК сонных артерий и другие биомаркеры.

Описаны связи ТИМК с целым рядом «новых» биологических факторов риска. Наиболее обсуждаемые включают маркеры воспаления (такие как С-реактивный белок (СРБ)), маркеры фибринолитической и гемостатической функции (фибриноген, активатор тканевого плазминогена, ингибитор активатора плазминогена-I, липопротеин(a), гомоцистеин).

Высокий уровень липопротеина(a) (Лп(a)) связывают с повышенным риском ишемических сердечно-сосудистых событий. В популяционном исследовании в Испании 2012 г. рассматривалась связь уровня Лп(a) в плазме крови и развитие раннего атеросклероза путем измерения ТИМК у смешанной группы ($n = 172$) без симптомов ССЗ. Средние значения ТИМК существенно не различались у лиц с Лп(a) > 300 мг/л и у лиц с Лп(a) < 300 мг/л. Эти результаты позволили предположить, что увеличение уровня Лп(a) не

способствует развитию раннего атеросклероза (индикатором которого является увеличение ТИМК), а, скорее, повышает восприимчивость к тромбообразованию, что и ведет к повышению сердечно-сосудистого риска [77]. Имеются и противоположные данные, полученные японскими учеными, исследовавшими 65 женщин (средний возраст 60 лет) с уровнем Лп(a) < 30 мг/дл. Средний уровень Лп(a) составил 18,6 мг/дл, среднее значение ТИМК – 0,8 мм. В этой работе получена существенная обратная корреляционная связь между уровнем Лп(a) и ТИМК ($p \leq 0,05$) [78].

Накопленные на сегодня данные свидетельствуют о том, что повышенный уровень гомоцистеина плазмы крови (Гци) распространен у больных АГ, влияет на окислительный/антиоксидантный баланс организма и связан с развитием атеросклероза, воспалением и повреждением эндотелия. Результаты польского исследования (2012 г.) показали, что Гци увеличивает ТИМК за счет сокращения количества эндотелиальных клеток-предшественниц и влияния на антиоксидантный статус [79].

Гци все чаще рассматривается как фактор риска для атеротромботических заболеваний артерий. В рамках исследования по применению антиоксидантов в предупреждении атеросклероза (ASAP, Финляндия, 1998 г.) изучена связь между плазменной концентрацией общего Гци и изменением ТИМК. Исследовано 513 мужчин и женщин в возрасте 45–69 лет. Среднее значение ТИМК составило 1,12 мм у мужчин с повышенной концентрацией Гци плазмы (более 11,5 мкмоль/л) и 1,02 мм у мужчин с концентрацией в плазме крови Гци ниже 11,5 мкмоль/л ($p = 0,029$). У женщин не обнаружено существенных различий в ТИМК в зависимости от уровня Гци [80].

Популяционное исследование в рамках Bogalusa Heart Study (США, 2011 г.), включавшее 839 человек в возрасте 24–43 лет (70 % белых, 58 % женщин), показало независимую прямую ассоциацию повышенного уровня СРБ и прогрессии ТИМК, не связанную с расовой и половой принадлежностью [81].

В популяционном исследовании 135 мужчин и женщин (Испания, 2003 г.) обнаружена прямая ассоциация между уровнем фибриногена плазмы и ТИМК сонных артерий ($p < 0,01$). Фибриноген также положительно коррелировал с возрастом, ИМТ, САД, уровнем холестерина, курением, СРБ и фактором Виллебранда ($p < 0,01$) [82]. Некоторые исследования связывают повышение концентрации фибриногена плазмы и ингибитора активатора плазминогена (РАI-1) с повышен-

ным риском сердечно-сосудистых заболеваний. В рамках исследования NHLBI Family Heart Study (США, 1998 г.) изучались члены семей с высоким риском возникновения ИБС и без такового. Различий в концентрациях фибриногена и PAI-1 между данными семейными группами не наблюдалось. Но с поправкой на возраст и тип семьи уровни фибриногена и PAI-1 были положительно связаны с ТИМК [83].

По данным итальянских ученых, проводивших мета-анализ исследований в этой области за 1990–2006 гг., получена достоверная положительная связь между плазменным уровнем СРБ, фибриногена и ТИМК. Для всех других маркеров в данном мета-анализе получены разнородные результаты, не имевшие оснований для четких выводов [84].

ТИМК сонных артерий и генетические маркеры ССЗ. Известные данные о внутрисемейной агрегации ТИМК и преобладающем вкладе материнских факторов в вариабельность ТИМК у потомков [85] позволяют предположить, что в реализации генетического, эпигенетического компонента влияет материнский приоритет либо ранние средовые влияния на данный фенотип, связанные именно с матерью.

На современном этапе активно изучается связь полиморфизма генов-кандидатов ССЗ с развитием субклинического поражения сонных артерий, включая увеличение ТИМК. В ряде работ получены свидетельства ассоциации ТИМК с полиморфизмом генов [86–90]. По данным обзора исследований в этой области, опубликованном Т.А. Manolio 2004 г., только один генетический вариант, связанный с атеросклерозом или клинически выраженными сердечно-сосудистыми заболеваниями, матричная металлопротеиназа-3 (*MMP3*), показал достоверные положительные ассоциации с изменениями ТИМК, хотя он и не был широко изучен. Другие маркеры, полиморфизм L55M и Q192R в гене параоксоназы-1 (*PON1*) показали слабую связь в немногочисленных исследованиях. Исследования взаимоотношений полиморфизма генов аполиipoproteина E (*APOE*) и метилентетрагидрофолатредуктазы (*MTHFR*) с ТИМК показали неоднозначные результаты [88].

S.-H. Juo (2009 г.) считает, что в этом аспекте наиболее изучены полиморфизм гена *APOE*, эпсилон (ε2ε3ε4) и инсерционно-делеционный I/D-полиморфизм ангиотензин-конвертирующего фермента (*ACE*). Мета-анализ показал, что аллель ε4 гена *APOE* и аллель D гена *ACE* были связаны с увеличением ТИМК [89].

R.L. Pollex и R.A. Hegele (Канада, 2006 г.) изучали генетические детерминанты атероскле-

роза. Для ТИМК достоверные ассоциации найдены с полиморфизмом генов фактора некроза опухоли рецептор-взаимодействующей серинтреонин киназы (*TNFRSF*) 1A R92Q и гамма-рецептор-активируемого пролифератора пероксисом (*PPARG*) P12A [90].

В сибирской популяции в работах А.Н. Рябикова и Е.В. Маздоровой [86, 87] у мужчин обнаружена ассоциация каротидного атеросклероза с носительством гомозиготного генотипа 5A5A гена *MMP3* (OR = 13,1; $p = 0,04$) и гомозиготного генотипа Glu298/Glu298 гена эндотелиальной NO синтазы (*eNOS*) при наличии ИБС ($p = 0,034$). Выявлена контекст-зависимая от курения и мужского пола ассоциация атеросклеротического поражения стенки сонных артерий с носительством аллеля ε4 гена *APOE* ($p = 0,048$). Показано увеличение ТИМК у женщин, носителей аллеля 4a гена *eNOS* ($p = 0,005$) и носителей аллелей ε2 и ε4 гена *APOE* ($p = 0,008$ и $p = 0,029$ соответственно). Выявлена отрицательная связь атеросклеротических изменений стенки сонных артерий с носительством аллеля D гена *alpha2B* адренорецептора *ADRA2B* (OR = 0,18; $p = 0,045$) у женщин, что может свидетельствовать о его протективном эффекте. В семейной выборке мужчин и женщин 18–60 лет не было обнаружено ассоциации изучаемого фенотипа с полиморфизмом генов матричной металлопротеиназы-9 *MMP9* (C1562T) и *MTHFR* (C677T) [86, 87].

Полученные к настоящему времени результаты по вкладу ряда генетических маркеров в развитие атеросклероза противоречивы и требуют дополнительных исследований в различных популяциях. В то же время определенно показаны поло-специфические связи ТИМК с генетическим полиморфизмом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, согласно накопленным литературным данным ТИМК сонных артерий ассоциируется с основными факторами риска ССЗ (артериальной гипертензией, дислипидемией, ожирением, сахарным диабетом и нарушением резистентности к инсулину, курением), с возрастом, рядом поведенческих факторов, «новых» биологических маркеров (гомоцистеин, С-реактивный белок, фибриноген, тканевой активатор плазминогена и др.), а также рядом генетических детерминант.

Большинство ассоциаций ТИМК с факторами риска ССЗ у мужчин и женщин достаточно схожи (артериальная гипертензия, курение). Одновременно показаны особенности вклада опре-

деленных факторов риска в увеличение ТИМК у женщин. Так, выявлены более слабая связь ТИМК с возрастом у женщин до 50 лет и опережающий ежегодный прирост ТИМК в более старшем возрасте по сравнению с мужчинами, специфические связи с дислипидемией, а именно различный вклад уровня триглицеридов в увеличение ТИМК у женщин в зависимости от менструального статуса и возраста, поло-специфические связи с генетическими маркерами.

В целом, убедительно показанные ассоциации ТИМК с факторами риска ССЗ предполагают их взаимодействие на ранних стадиях поражения артериальной стенки и развития ССЗ. Эти данные наряду с доказанным прогностическим значением увеличения ТИМК определили важное место ультразвуковой оценки ТИМК для стратификации сердечно-сосудистого риска. Понимание поло-специфических особенностей детерминант увеличения ТИМК позволит повысить эффективность профилактики атеросклероза на ранней стадии.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РГНФ № 12-06-00878.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вихерт А.М., Жданов В.С., Матова Е.Е. и др. Географическая патология атеросклероза. М., 1981.
2. Stary H.C., Chandler A.B., Dinsmore R.E. et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1995. Vol. 15, N 9. P. 1512–1531.
3. Оганов Р.Г. Факторы риска и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний // *Качество жизни. Медицина.* 2003. № 2. С. 10–15.
4. Rosendaal F.R. Intima-media thickness measurements in the carotid and femoral artery as an indicator of symptomatic coronary atherosclerosis // <http://hdl.handle.net/1887/1613>, 2001.
5. O'Leary D.H., Polak J.F., Kronmal R.A. et al. Distribution and correlates of sonographically detected carotid artery disease in the Cardiovascular Health Study // *Stroke.* 1992. Vol. 23. P. 1752–1760.
6. Buchanan D.N., Lindenmaier T., McKay S. et al. The Relationship of Carotid Three-Dimensional Ultrasound Vessel Wall Volume with Age and Sex: Comparison to Carotid Intima-Media Thickness // *Ultrasound in Medicine & Biology.* 2012. Vol. 38, N 7. P. 1145–1153.
7. Hermann D.M., Gronewold J., Lehmann N. et al. Intima-media thickness predicts stroke risk in the Heinz Nixdorf Recall study in association with vascular risk factors, age and gender // *Atherosclerosis.* 2012. Vol. 224, N 1. P. 84–89.
8. Bots M.L., Hofman A., Grobbee D.E. Common carotid intima-media thickness and lower extremity arterial atherosclerosis. The Rotterdam Study // *Arterioscler. Thromb.* 1994. Vol. 14. P. 1885–1891.
9. Gepner A.D., Keevil J.G., Wyman R. A. et al. Use of Carotid Intima-Media Thickness and Vascular Age to Modify Cardiovascular Risk Prediction // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2006. Vol. 19, N 9. P. 1170–1174.
10. Ebrahim S., Papacosta O., Whincup P. et al. Carotid plaque, intima media thickness, cardiovascular risk factors and prevalent cardiovascular disease in men and women: the British Regional Heart Study // *Stroke.* 1999. Vol. 30, N 4. P. 841–850.
11. Рябиков А.Н. Структурные изменения артериальной стенки и миокарда в популяции по данным ультразвукового исследования: методологические аспекты, детерминанты и прогностическое значение: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Новосибирск, 2006.
12. Гайнулин Ш.М., Лазебник Л.Б., Дроздов В.Н. Частота повышенного индекса массы тела при проведении целевой диспансеризации по выявлению сердечно-сосудистых заболеваний у населения г. Москвы // *Рос. кардиол. журн.* 2006. № 3 (59). С. 30–34.
13. Allan P.L., Mowbray P.I., Lee A.J., Fowkes F.G. Relationship between carotid intima-media thickness and symptomatic and asymptomatic peripheral arterial disease. The Edinburgh Artery Study // *Stroke.* 1997. Vol. 28. P. 348–353.
14. Gariepy J., Salomon J., Denarie N. et al. Sex and topographic differences in associations between large-artery wall thickness and coronary risk profile in a French working cohort: the AXA Study // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1998. Vol. 18. P. 584–590.
15. Joensuu T., Salonen R., Winblad I. et al. Determinants of femoral and carotid artery atherosclerosis // *J. Intern. Med.* 1994. Vol. 236. P. 79–84.
16. Ando F., Takekuma K., Niino N., Shimokata H. Ultrasonic evaluation of common carotid intima-media thickness (IMT)—influence of local plaque on the relationship between IMT and age // *J. Epidemiol.* 2000. Vol. 10. P. 10–17.
17. Depairon M., Tutta P., van Melle G. et al. Reference values of intima-medial thickness of carotid and femoral arteries in subjects aged 20 to 60 years and without cardiovascular risk factors // *Arch. Mal. Coeur. Vaiss.* 2000. Vol. 93. P. 721–726.
18. Salonen J.T., Salonen R. Ultrasound B-mode imaging in observational studies of atherosclerotic progression // *Circulation.* 1993. Vol. 87. P. 56–65.
19. Gariepy J., Simon A., Massonneau M. et al. Wall thickening of carotid and femoral arteries in male subjects with isolated hypercholesterolemia // *Atherosclerosis.* 1995. Vol. 113. P. 141–151.
20. Рябиков А.Н., Рябиков М.Н., Малютина С.К. Возрастная динамика и гендерные особенности интимо-медиального комплекса артериальной стенки // *Вопросы атерогенеза / Ред. Ю.П. Никитин.* Новосибирск, 2005. С. 216–225.
21. Pauletto P., Palatini P., Da R.S. et al. Factors underlying the increase in carotid intima-media thickness in borderline hypertensives // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1999. Vol. 19. P. 1231–1237.
22. Toikka J.O., Laine H., Ahotupa M. et al. Increased arterial intima-media thickness and in vivo LDL oxida-

- tion in young men with borderline hypertension // *Hypertension*. 2000. Vol. 36. P. 929–933.
23. **Zanchetti A., Bond M.G., Hennig M. et al.** Risk factors associated with alterations in carotid intima-media thickness in hypertension: baseline data from the European Lacidipine Study on Atherosclerosis // *J. Hypertens.* 1998. Vol. 16. P. 949–961.
 24. **Zanchetti A., Crepaldi G., Bond M.G. et al.** Systolic and pulse blood pressures (but not diastolic blood pressure and serum cholesterol) are associated with alterations in carotid intima-media thickness in the moderately hypercholesterolaemic hypertensive patients of the Plaque Hypertension Lipid Lowering Italian Study. PHYLLIS study group // *J. Hypertens.* 2001. Vol. 19. P. 79–88.
 25. **Rafael H., Pierrejean T., Honorio S. et al.** Increase of Intima-Media thickness of the Common Carotid Artery is associated with combined hypertension // *Am. J. Hyper.* 2005. Vol. 18, N 5. P. 149–149.
 26. **Tartiere, J.M., Kesri L., Safar H. et al.** Association between pulse pressure, carotid intima-media thickness and carotid and/or iliofemoral plaque in hypertensive // *J. Hum. Hypertens.* 2004. Vol. 18, N 5. P. 325–331.
 27. **Bonithon-Kopp C., Scarabin P.Y., Taquet A. et al.** Risk factors for early carotid atherosclerosis in middle-aged French women // *Arterioscler. Thromb.* 1991. Vol. 11. P. 966–972.
 28. **Sutton-Tyrrell K., Alcorn H.G., Herzog H. et al.** Morbidity, mortality and antihypertensive treatment effects by extent of atherosclerosis in older adults with isolated systolic hypertension // *Stroke*. 1995. Vol. 26. P. 1319–1324.
 29. **Prati P., Vanuzzo D., Casaroli M. et al.** Prevalence and determinants of carotid atherosclerosis in a general population // *Stroke*. 1992. Vol. 23. P. 1705–1711.
 30. **Yu R.H.Y., Ho S.C., Ho S.S.Y. et al.** Carotid atherosclerosis and the risk factors in early postmenopausal Chinese women // *Maturitas*. 2009. Vol. 63, N 3. P. 233–239.
 31. **Aminbakhsh A., Mancini G.B.** Carotid intima-media thickness measurements: what defines an abnormality? A systematic review // *Clin. Invest. Med.* 1999. Vol. 22, N 4. P. 149–157.
 32. **Taniwaki H., Kawagishi T., Emoto M. et al.** Correlation between the intima-media thickness of the carotid artery and aortic pulse-wave velocity in patients with type 2 diabetes. Vessel wall properties in type 2 diabetes // *Diabetes Care*. 1999. Vol. 22. P. 1851–1857.
 33. **Fukudome Y., Fujii K., Abe I. et al.** Ultrasonographic assessment of regional differences in atherosclerotic lesions in patients with hypertension, diabetes mellitus, or both // *Hypertens. Res.* 1997. Vol. 20. P. 175–181.
 34. **Yamasaki Y., Kodama M., Nishizawa H. et al.** Carotid intima-media thickness in Japanese type 2 diabetic subjects: predictors of progression and relationship with incident coronary heart disease // *Diabetes Care*. 2000. Vol. 23. P. 1310–1315.
 35. **Guvener N., Tutuncu N.B., Oto A., Erbas T.** Major determinants of the carotid intima-media thickness in type 2 diabetic patients: age and body mass index // *Endocr. J.* 2000. Vol. 47. P. 525–533.
 36. **Wagenknecht L.E., D'Agostino R.B. Jr., Haffner S.M. et al.** Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes, and carotid wall thickness: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study // *Diabetes Care*. 1998. Vol. 21. P. 1812–1818.
 37. **Wendelhag I., Wiklund O., Wikstrand J.** Atherosclerotic changes in the femoral and carotid arteries in familial hypercholesterolemia. Ultrasonographic assessment of intima-media thickness and plaque occurrence // *Arterioscler. Thromb.* 1993. Vol. 13. P. 1404–1411.
 38. **Folsom A.R., Eckfeldt J.H., Weitzman S. et al.** for the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators. Relation of carotid artery wall thickness to diabetes mellitus, fasting glucose and insulin, body size, and physical activity // *Stroke*. 1994. Vol. 25. P. 66–73.
 39. **Wittekoek M.E., de Groot E., Prins M.H. et al.** Differences in intima-media thickness in the carotid and femoral arteries in familial hypercholesterolemic heterozygotes with and without clinical manifestations of cardiovascular disease // *Atherosclerosis*. 1999. Vol. 146. P. 271–279.
 40. **Gnasso A., Puja A., Irace C., Mattioli P.L.** Increased carotid arterial wall thickness in common hyperlipidemia // *Coron. Artery. Dis.* 1995. Vol. 6. P. 57–63.
 41. **Lassila, H.C., Tyrrell K.S., Matthews K.A. et al.** Prevalence and determinants of carotid atherosclerosis in healthy postmenopausal women // *Stroke*. 1997. Vol. 28, N 3. P. 513–517.
 42. **Markus R.A., Mack W.J., Azen S.P., Hodis H.N.** Influence of lifestyle modification on atherosclerotic progression determined by ultrasonographic change in the common carotid intima-media thickness // *Am. J. Clin. Nutr.* 1997. Vol. 65. P. 1000–1004.
 43. **Bansal S., Buring S., Rifai N. et al.** Fasting compared nonfasting triglycerides and risk cardiovascular events in women // *JAMA*. 2007. Vol. 298, N 3. P. 309–316.
 44. **Nordestgaard B.G., Benn M., Schnohr P., Tybjaerg-Hansen A.** Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women // *Ibid.* P. 299–308.
 45. **Балкаров И.М.** Ожирение и артериальная гипертензия // *Врач*. 2003. № 9. С. 22–26.
 46. **Кисляк О.А., Мальшева Н.В.** Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний в развитие болезней, связанных с атеросклерозом // *Клиническая геронтология: Научно-практический журнал. Медико-технологическое предприятие Ньюдиамед*. 2008. Т. 14, № 3. С. 3–11.
 47. **Hubert H.B., Feinleib M., McNamara P.M., Castelli W.P.** Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study // *Circulation*. 1983. Vol. 67. P. 968–977.
 48. **Flegal K.M., Graubard B.I., Williamson D.F., Gail M.H.** Excess deaths associated with underweight, overweight, and obesity // *JAMA*. 2005. Vol. 293. P. 1861–1867.
 49. **McGee D.L.** The Diverse Populations Collaboration. Body mass index and mortality: A meta-analysis based on person-level data from twenty-six observational studies // *Ann. Epidemiol.* 2004. Vol. 15. P. 87–97.

50. **Rimm E.B., Stampfer M.J., Giovannucci E. et al.** Body size and fat distribution as predictors of coronary heart disease among middle-aged and older US men // *Am. J. Epidemiol.* 1995. Vol. 141. P. 1117–1127.
51. **Stevens J., Cai J., Pamuk E.R. et al.** The effect of age on the association between body-mass index and mortality // *N. Engl. J. Med.* 1998. Vol. 338. P. 1–7.
52. **Wilson P.W.F., D'Agostino R.B., Sullivan L. et al.** Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk: The Framingham experience // *Arch. Intern. Med.* 2002. Vol. 162. P. 1867–1872.
53. **Гинзбург М.М., Козуница Г.С.** Значение распределения жира при ожирении // *Пробл. эндокринологии.* 1996. Т. 42, № 6. С. 30–34.
54. **Александров А.А., Кухоренко С.С., Беликова О.А. и др.** Распределение жира в организме: с чем связаны его прогностические свойства в отношении сердечно-сосудистой заболеваемости // *Кардиология.* 1995. Т. 35, № 8. С. 4–8.
55. **Бутрова С.А.** Синдром ИР при абдоминальном ожирении // *Леч. врач.* 1999. № 7. С. 26–29.
56. **Bjorntorp P.** Metabolic implications of body fat distribution // *Diabetes Care.* 1991. Vol. 14. P. 1132–1143.
57. **Han T., Van L.E., Seidell J., Lean M.** Waist Circumference Abdominal Saggital Diameter. Best Simple Antropometric Indexes of Abdominal Visceral Adipose Tissue Accumulation and Related Cardiovascular Risk in men and women // *Am. J. Cardiol.* 1994. Vol. 73. P. 460–468.
58. **Диагностика и лечение метаболического синдрома. Рекомендации ВНОК, 2007** // *Кардиоваск. терапия и профилактика.* 2007. № 6 (6), прил. 2.
59. **Kawamoto R., Ohtsuka N., Ninomiya D., Nakamura S.** Association of obesity and visceral fat distribution with intima-media thickness of carotid arteries in middle-aged and older person // *Int. Medicine.* 2008. Vol. 47, N 3. P. 143–149.
60. **de Michele M., Panico S., Iannuzzi A. et al.** Association of Obesity and Central Fat Distribution With Carotid Artery Wall Thickening in Middle-Aged Women // *Stroke.* 2002. Vol. 33. P. 2923.
61. **Hassinen M., Komulainen P., Lakka T.A. et al.** Metabolic syndrome and the progression of carotid intima-media thickness in elderly women // *Archives of Internal Medicine.* 2006. Vol. 166, N 4. P. 444–449.
62. **Diez-Roux A.V., Nieto F.J., Comstock G.W. et al.** The relationship of active and passive smoking to carotid atherosclerosis 12–14 years later // *Prev. Med.* 1995. Vol. 24. P. 48–55.
63. **Poredos P., Orehek M., Tratnik E.** Smoking is associated with dose-related increase of intima-media thickness and endothelial dysfunction // *Angiology.* 1999. Vol. 50. P. 201–208.
64. **Garipey J., Denarie N., Chironi G. et al.** Gender difference in the influence of smoking on arterial wall thickness // *Atherosclerosis.* 2000. Vol. 153. P. 139–145.
65. **van den Berkmortel F.W., Smilde T.J., Wollersheim H. et al.** Intima-media thickness of peripheral arteries in asymptomatic cigarette smokers // *Atherosclerosis.* 2000. Vol. 150. P. 397–401.
66. **de Waart F.G., Smilde T.J., Wollersheim H. et al.** Smoking characteristics, antioxidant vitamins, and carotid artery wall thickness among life-long smokers // *J. Clin. Epidemiol.* 2000. Vol. 53. P. 707–714.
67. **Mowbray P.I., Lee A.J., Fowkes G.R., Allan P.L.** Cardiovascular risk factors for early carotid atherosclerosis in the general population: the Edinburgh Artery Study // *J. Cardiovasc. Risk.* 1997. Vol. 4. P. 357–362.
68. **Измайлова Н.В., Андреев А.Н., Липченко А.А. и др.** Диастолическая дисфункция в перименопаузе // *Сердечная недостаточность.* 2005. Т. 6, № 2 (30). С. 69–71.
69. **Подзолкова Н.М., Подзолков В.И., Можаров Л.Г., Хомицкая Ю.В.** Гормональный континуум женского здоровья: эволюция сердечно-сосудистого риска от менархе до менопаузы // *Сердце.* 2004. Т. 3, № 6. С. 276–279.
70. **Hsia J., Margolis K.L., Eaton Ch.B. et al.** Prehypertension and cardiovascular disease risk in the Women's Health Initiative // *Circulation.* 2007. Vol. 155. P. 855–860.
71. **Sluman M.A., Verhaar M.C., van der Wall E.E., Westerveld H.E.** Women and cardiovascular disease // *Ned. Tijdschr. Geneesk.* 2006. Vol. 150, N 37. P. 2018–2022.
72. **Kannel W.B., Hjortland M.C., McNamara P.M. et al.** Menopause and risk of cardiovascular disease: the Framingham study // *Ann. Intern. Med.* 1976. Vol. 85, N 4. P. 447–452.
73. **Gordon T., Kannel W.B., Hjortland M.C. et al.** Menopause and coronary heart disease. The Framingham study // *Ann. Intern. Med.* 1978. Vol. 89, N 2. P. 157–161.
74. **Сметник В.П.** Защитное влияние эстрогенов на сердечно-сосудистую систему // *Consilium medicum. (экстравыпуск).* 2002. С. 3–6.
75. **Mendelsohn M.E., Karas R.H.** The protective effects of estrogen on the cardiovascular system // *N. Engl. J. Med.* 1999. Vol. 340, N 23. P. 1801–1811.
76. **Johnson B.D., Dwyer K.M., Stanczyk F.Z. et al.** The relationship of menopausal status and rapid menopausal transition with carotid intima-media thickness progression in women: a report from the Los Angeles Atherosclerosis Study // *JCEM.* 2010. Vol. 95, N 9. P. 4432–4440.
77. **Calmarza P., Trejo J., Lapresta C. Lopez P.** Relationship between lipoprotein(a) concentrations and intima-media thickness: a healthy population study // *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2012. Vol. 19, N 6. P. 1290–1295.
78. **Kotani K., Sakane N.** Carotid Intima-Media Thickness in Asymptomatic Subjects With Low Lipoprotein(a) Levels // *JCMR.* 2012. Vol. 4, N 2. P. 130–134.
79. **Bogdanski P., Miller-Kasprzak E., Papek-Musialik D. et al.** Plasma total homocysteine is a determinant of carotid intima-media thickness and circulating endothelial progenitor cells in patients with newly diagnosed hypertension // *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine: CCLM/FESCC.* 2012. Vol. 50, N 6. P. 1107–1113.
80. **Voutilainen S., Alftan G., Nyssunen K. et al.** Association between elevated plasma total homocysteine and increased common carotid artery wall thickness // *Annals of Medicine.* 1998. Vol. 30, N 3. P. 300–306.
81. **Toprak A., Kandavar R., Toprak D. et al.** C-reactive protein is an independent predictor for carotid artery intima-media thickness progression in asymptoma-

- tic younger adults (from the Bogalusa Heart Study) BMC // Cardiovascular Disorders. 2011. Vol. 11, N 1. P. 78.
82. **Martínez-Vila E., Páramo J.A., Beloqui O. et al.** Independent association of fibrinogen with carotid intima-media thickness in asymptomatic subjects // Cerebrovascular Diseases. 2003. Vol. 16, N 4. P. 356–362.
83. **Folsom A.R., Pankow J.S., Williams R.R. et al.** Fibrinogen, plasminogen activator inhibitor-1, and carotid intima-media wall thickness in the NHLBI Family Heart Study // Thrombosis and Haemostasis. 1998. Vol. 79, N 2. P. 400–404.
84. **Baldassarre D., De Jong A., Amato M. et al.** Carotid intima-media thickness and markers of inflammation, endothelial damage and hemostasis // Annals of Medicine. 2008. Vol. 40, N 1. P. 21–44.
85. **Ryabikov A., Malyutina S., Ryabikov M., Kuznetsova T., Staessen J.A., Nikitin Yu.** Intrafamilial Correlations of Carotid Intima-Media Thickness and Flow-Mediated Dilatation in a Siberian Population // Am. J. Hypertens. 2007. Vol. 20. P. 248–254.
86. **Ryabikov A., Malyutina S., Shakhtshneider E., Maximov V., Mazdorova E., Voevoda M., Kuznetsova T., Staessen J.A., Nikitin Yu.** Carotid atherosclerosis: analysis of association with polymorphism of several candidate genes // Eur. Heart. J. 2009. Vol. 30 (Suppl. Abstract European Society of Cardiology Congress 2009, Barcelona, Spain). P. 642 (P3940).
87. **Маздорова Е.В., Рябиков А.Н., Максимов В.Н., Малютина С.К., Воевода М.И., Никитин Ю.П.** Связь каротидного атеросклероза с полиморфизмом 5а/6а матричной металлопротеиназы-3 // Бюл. СО РАМН. 2010. Т. 30, № 6. С. 49–51.
88. **Manolio T.A., Boerwinkle E., O'Donnell C.J., Wilson A.F.** Genetics of ultrasonographic carotid atherosclerosis // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2004. Vol. 24, N 9. P. 1567–1577.
89. **Juo S.-H.H.** Genetics of carotid atherosclerosis // Frontiers in bioscience: a journal and virtual library. 2009. Vol. 14. P. 4525–4534.
90. **Pollex R.L., Hegele R.A.** Genetic determinants of carotid ultrasound traits // Current Atherosclerosis Reports. 2006. Vol. 8, N 3. P. 206–215.

THE THICKNESS OF THE INTIMA-MEDIA OF THE CAROTID ARTERIES IN WOMEN: RELATIONSHIP TO RISK FACTORS OF CARDIOVASCULAR DISEASES

A.N. Ryabikov, Yu.Yu. Ukolova, S.K. Malyutina

The specific features of the development of atherosclerosis in women and determinants of subclinical changes of carotid artery are less investigated than in men. The purpose of review is to summarize the findings from published studies of the association between carotid intima-media thickness (CIMT) and risk factors of cardiovascular diseases (CVD) in women. We performed a systematic PubMed literature search for 20 years (1993–2012) on this subject (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>). In addition, some early published major studies were included in the review. Despite heterogeneity of the results presented in literature, their analysis showed specific features of the associations between CIMT and CVD risk factors in women. For instance, weak association was revealed between CIMT and age in women under 50 years old and the faster annual progression of CIMT was shown at older age compared to men. Hypertension and blood pressure (predominantly systolic) are associated with CIMT increase similarly in men and women. Direct association between CIMT and obesity was also shown in both sexes. The higher prevalence of obesity and metabolic syndrome was reported among women in menopausal age than in men, but we failed to find out the evidence of different associations between these factors and CIMT in men and women in available literature. Specific associations was found with dyslipidemia, namely, the different impact of triglycerides level on CIMT in women depending on menstrual status and age. The smoking was associated with CIMT, and in women above 45 years old smoking was the most powerful predictor of atherosclerosis independently from menstrual status and age. Sex-specific effect of genetic factors and new biomarkers on the development of subclinical atherosclerosis was observed although the data accumulated in this area are controversial and require further research. The understanding of female peculiarities in the determination of carotid intima-media thickening might improve the efficiency of atherosclerosis prevention at early stage.

Keywords: intima-media, carotid arteries, atherosclerosis, women, population, risk factors, cardiovascular diseases.

Статья поступила 2 апреля 2013 г.