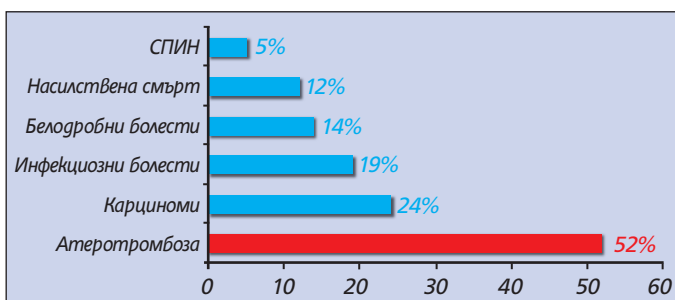


# Ролята на дебелината на интима-медия на каротидните артерии за ранна диагностика и прогнозата на коронарната атеросклероза

Доц. Жанета Георгиева, г-р Бранимир Каназирев, г-р Весела Златкова, г-р Димитър Костов, г-р Мария Костуркова, г-р Мариела Бъчварова, доц. Красимира Ненова  
Катедра по пропедевтика на вътрешните болести, Медицински университет, Варна

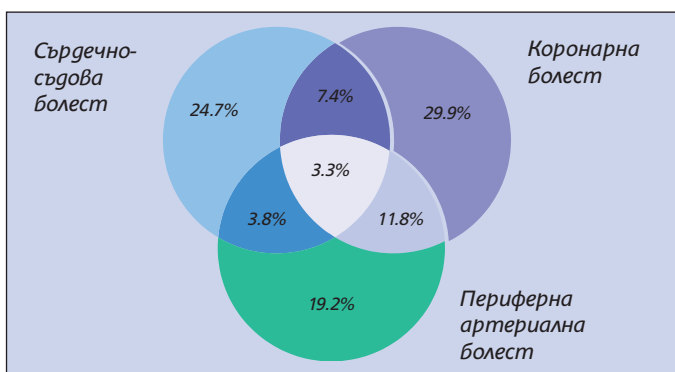
Атеросклерозата е водеща причина за сърдечно-съдови заболявания, включително исхемична болест на сърцето (ИБС), мозъчно-съдова болест (МСБ), периферна артериална недостатъчност на крайниците (ПАНК) и водеща причина за смъртност в световен мащаб с 52% от общата смъртност.



Фиг. 1. Доклад на Световната здравна организация, 2001, Женева

Проявите на атеротромбозата се срещат често в повече от една локализация при един и същи пациент.

Наличието и прогресията на атеросклерозата може да бъде проследявано ултразвуково в най-достъпната за това област – каротидните артерии, чрез измерване на дебелината на интима-медия (ДИМ на КА). Дебелината на интима-медия на общата каротидна артерия (ОКА) се доказва като добър маркер за ранната атеросклероза, както и за нейното разпространение.<sup>6, 9, 24</sup>



Фиг. 2. Проучване CAPRIE (Eur. Heart J.1998, 19 supl.)

Проспективните проучвания показаха положителна корелация между увеличената дебелина на интима-медия на каротидната артерия и риска от съдови инциденти – миокарден инфаркт, мозъчен инсулт и сърдечно-съдова смъртност.<sup>9, 23</sup>

## Ранна атеросклероза.

### Разпространение на атеросклерозата

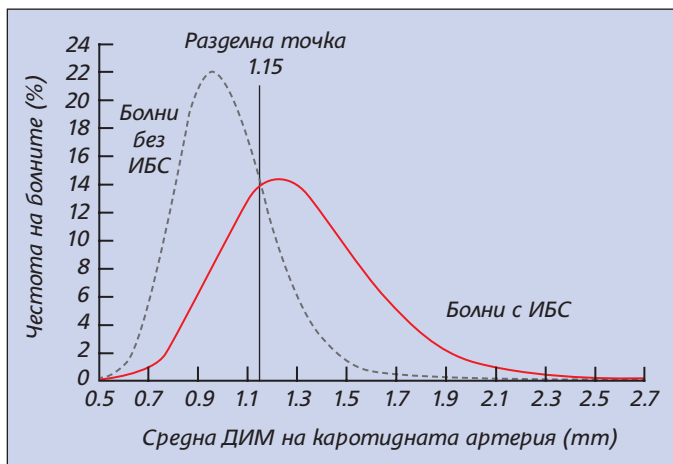
Kamblak-Ziemicka, A. et al. (2004) установяват пропорционална зависимост на ДИМ на каротидната артерия и броя на съдовете с над 50% атеросклероза на СКАГ при 588 пациенти. В същото проучване се установява, че теоретичната пределна (cut-off) стойност над 1.15 mm предсказва в 94% от случаите вероятността за коронарна атеросклероза с чувствителност 65% и специфичност 80%. Пациентите с двуклонова болест са с по-висока ДИМ от пациентите с едноклонова болест и са с по-малка дебелина на интима-медия от тези с триклонова, както по метода на персентилите, така и по метода на средните величини. A Pezzano et al. (2002) изследват 300 пациенти, като количествено степенуват тежестта на коронарната атеросклероза по брой на засегнатите артерии, тежест и степен на разпространение в различните коронарни сегменти и установяват пропорционално задебеляване на ДИМ както спрямо броя, така и спрямо тежестта и разпространението на коронарната атеросклероза. С мултивариабилен дискриминационен анализ установяват четири независими предсказващи фактора за коронарна атеросклероза: възраст, мъжки пол, диабет и каротидна ДИМ.

В проучване на 184 симптоматични пациенти, преценени и със селективна коронарна ангиография, Nowak J. (1998) установява, че диагностичната стойност на ДИМ е сравнима със стрес-тест и вариантна ЕКГ. Velhassen L. et al. (2002) установяват, че ДИМ <0.55 и дебелината на интима-медия на аортата <3 mm, измерена чрез ТЕЕ, са с отлична предсказваща стойност за липса на сигнификантна коронарна атеросклероза.

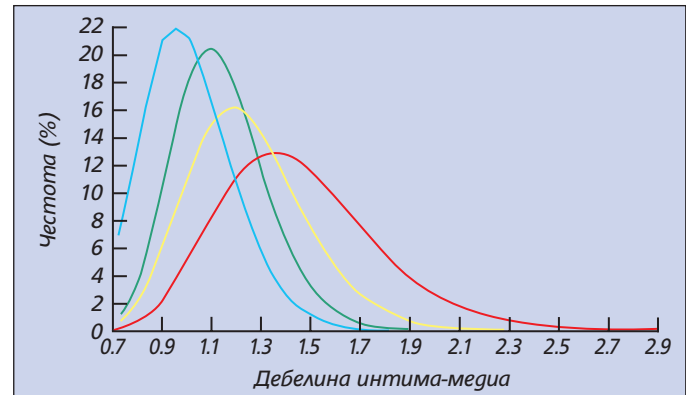
C. Held et al. (2001) установяват, че има увеличена ДИМ на каротидната артерия при пациентите със стабилна ангина пекторис и при тези с големи сърдечно-съдови инциденти и с инвазивни процедури (АКБ и ПТКА). При пациенти със задебеляване на интима-медия на феморалната артерия се увеличава броят на реваскуларизациите.

#### Рискът от сърдечно-съдови инциденти корелира с дебелината интима-медия

В резултатите от Cooperative Cardiovascular Project при повече от 111 000 пациенти, проследени след остър миокарден инфаркт, се установява, че честотата на мозъчния инсулт за шест месеца след инцидента е 2.5%. От друга страна, рискът от миокарден инфаркт и сърдечно-съдова смърт след преходно нарушение на мозъчното кръвообращение и/или исхемичен мозъчен инсулт в системен обзор и мета-анализ от 39 изследвания, включващи 65 996 пациенти, проследени средно за 3.5 години, е около 8%.<sup>16, 28</sup> В проучването The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) дебелината на интима-медия в популация на средна възраст по метода на перцентилния анализ е право пропорционална на разпространението на атеросклерозата както в периферните артериални съдове, така и в коронарните и мозъчните. В същото проучване свързаният с възрастта риск от коронарна болест нараства право пропорционално с увеличаването на ДИМ.<sup>27</sup> Отново по перцентилния метод, при възрастни пациенти ДИМ при 5858 пациенти над 65-годишна възраст е право пропорционална на честотата на миокардните инфаркти и мозъчните инсулти.<sup>2</sup> В обзор за взаимовръзката между ДИМ и сърдечно-съдовите инциденти при асимптомни пациенти във Финландия (KIND study), САЩ (ARIC и CHS) и Холандия (Rotterdam study), проследени от 3 до 9 години, се установява увеличен релативен риск за МИ и/или мозъчен инсулт от 1.9 до 5.5 при задебеляване на ИМ на каротидната артерия над установени референтни стойности.<sup>1</sup> В Rotterdam study връзката между ДИМ в общата сонна арте-



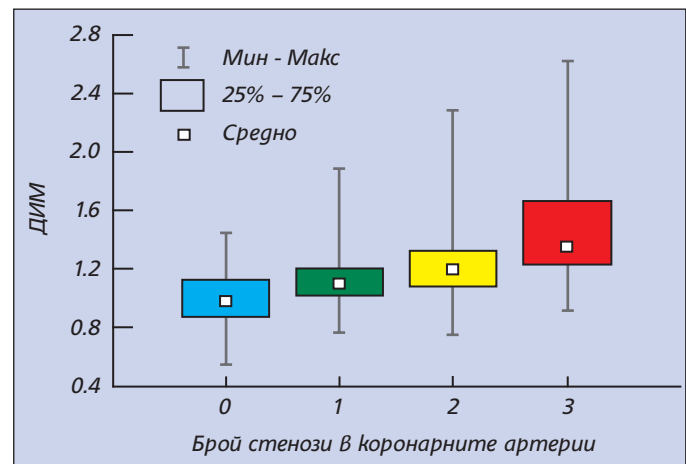
Фиг. 3. Логаритмично разпределение на дебелината интима-медия при пациенти със и без коронарна атеросклероза; разделителната стойност е на пресечната точка на кривите. Kablak-Ziembicka, A et al. Heart 2004;90:1286-1290



Фиг. 4. Теоретично логаритмично разпределение на дебелината на интима-медия при пациенти без и с едно-, дву- и три-клонова коронарна атеросклероза. Разделителните стойности не са посочени поради голямо припокриване на резултатите. Kablak-Ziembicka, A et al. Heart 2004;90:1286-1290

рия и рискът от първи инсулт и/или МИ е също право пропорционална.<sup>10</sup> Финландското<sup>3</sup> и шотландското<sup>23</sup> проучване дават нормални стойности за дебелината на каротидната ИМ за възрастни 0.36-0.90 mm, при което подчертават, че на една и съща възраст ДИМ при мъже е по-голяма отколкото при жени. Дебелината на ИМ нараства линейно с възрастта със скорост около 0.08 mm годишно.

При проследяване на 2374 пациенти с доказана атеросклероза, включени в кохортното проучване SMART (Second Manifestations of ARterial disease), средно за 2.8 години, Joke M., Dijk et al. (1978) установяват, че съобразеното с възрастта и пола увеличаване на ДИМ на общата каротидна артерия с 1 SD (0.32 mm) е свързано с увеличаване на съдовите инциденти, най-вече исхемичен мозъчен инсулт, при пациенти с манифестна атеросклероза, но без да е в зависимост от наличието на плаки в каротидните артерии.<sup>14</sup> M. Lorenz et al. (2006) намират, че и при млади пациенти под 45 години в CAPS (Carotid Atherosclerosis Progression Study), 5056 пациенти за 4-годишен период на проследяване след отчитане на рисковите фактори, предсказващата стойност на дебелината на ИМ на каро-



Фиг. 5. Групите без и с едно-, дву- и три-клонова коронарна атеросклероза са показани по метода на перцентилите, средната, минималната и максималната стойност. Kablak-Ziembicka, A et al. Heart 2004;90:1286-1290

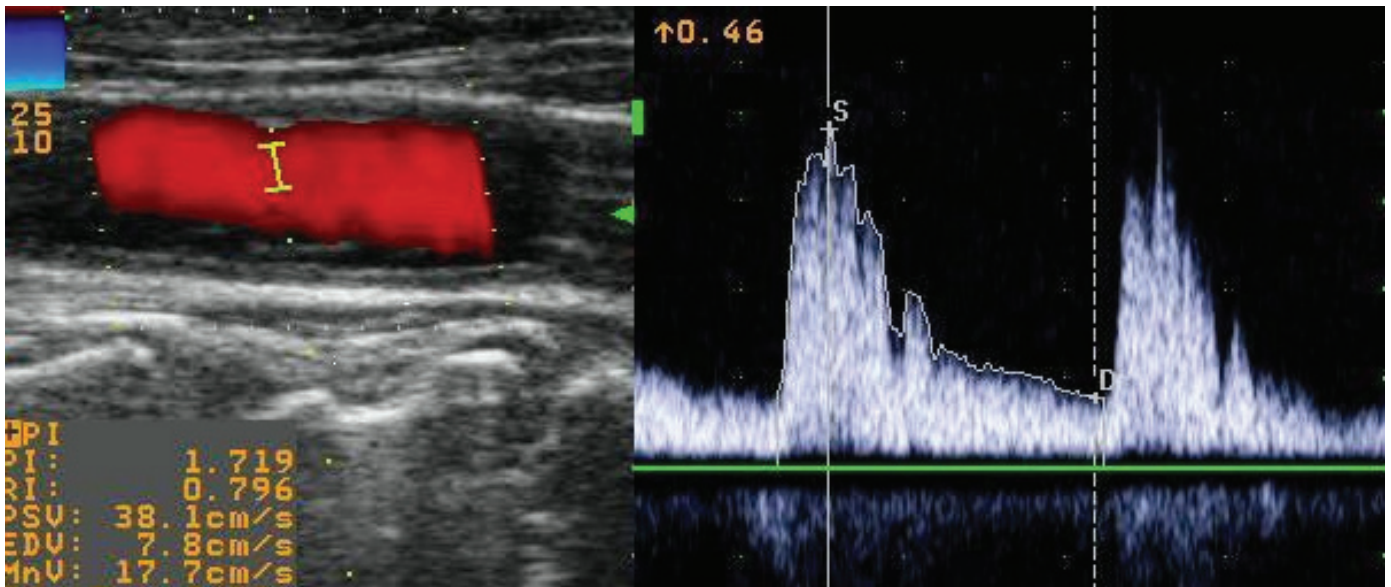
тигната артерия е независим прогностичен фактор.<sup>17</sup> Гръцки колектив през 2006 г. установява, че увеличената дебелина на ІМ на общата каротидна артерия е свързана с по-висок риск от повторен исхемичен инсулт при 238 пациенти за период на проследяване от 28.9 месеца.<sup>29</sup> Vots и сътр. (2005) заключават, че рискът от ОМИ за осемгодишен период на проследяване е свързан с дебелината на интима-медия на общата каротидна артерия, а луменът на каротидните артерии и отношението ДИМ/лумен отразява по-скоро ремоделирането на артериалната стена, отколкото риска за бъдещи съдови инциденти.<sup>4</sup> Staub и сътр. (2006) установяват, че резистивният индекс (RI) на каротидния кръвоток на вътрешната каротидна артерия (изчислен по формулата на Pourcelot:  $RI = 1 - V_{diast} / V_{syst}$ ) корелира със степента на атеросклероза толкова добре, колкото и ДИМ, и е предсказващ фактор за сърдечно-съдова смъртност и заболяемост по същия начин.<sup>25</sup> RI отразява разтегли-

востта на стената и съдовата резистентност и има пряка връзка между увеличаване на RI стойностите, рисковите фактори и проявите на атеросклерозата.

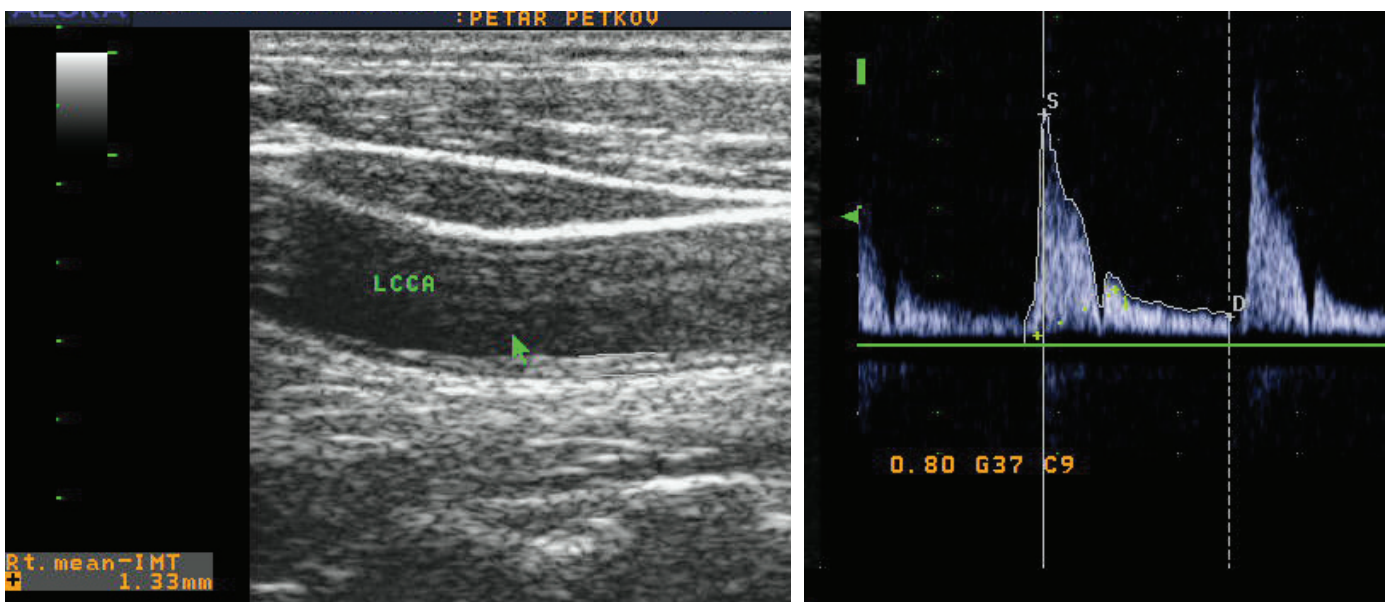
### Метогука

#### Генетика, адипонектин и ДИМ

През 2000 г. Vionnet et al. установяват чувствителен локус за втори тип диабет и метаболитен синдром на хромозома 3q27.<sup>30</sup> Така нареченият ген ADIPOQ е локализиран на позиция 3q27 и кодира белтъка адипонектин. Абдоминалната мастна тъкан понастоящем се смята за важен ендокринен орган, секретиращ различни адипокини и групи регулаторни пептиди или хормони. Синтезата се регулира от промотора на гена ADIPOQ. Смята се, че адипонектин е маркер за инсулинова чувствителност и глюкозен метаболизъм, а също така участва във възпалителните процеси. Понижени нива на циркулиращия адипонектин са установени при сърдечно-



Фиг. 6. Пациент с едноклонова болест, ІМТ 0.866 cm и RI -0,796

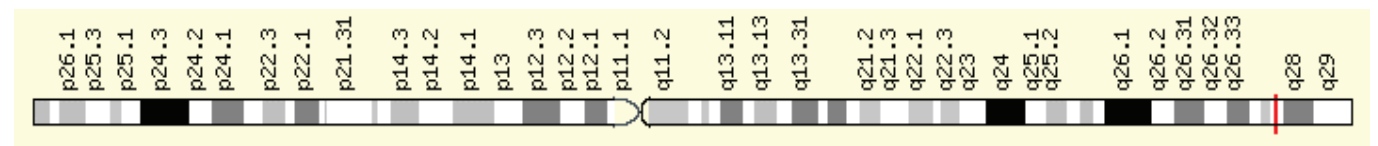
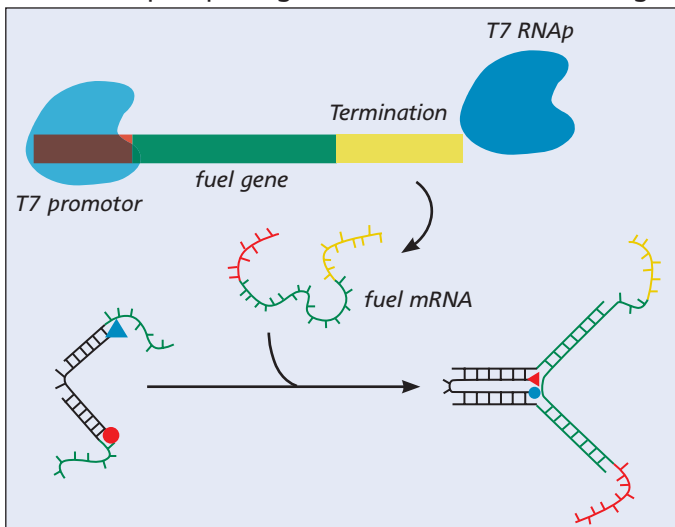


Фиг. 7. Пациент с триклонова болест, ІМТ 1,33 cm и RI -0,882

съдови болести, затлъстяване и диабет. Адипонектин потиска трансформацията на макрофагите в пенести клетки, а ниските му стойности са свързани с ендотелна дисфункция и ускоряват забеляването на интима-медия, докато високите му плазмени нива са свързани с намаление на риска от миокарден инфаркт. През 2007 г. немски колектив доказва, че адипонектин е ендотел-независим хуморален вазодилататор, действащ чрез отваряне на K(v)-канални и е различен от т. нар. adipocyte derived relaxing factor (ADRF).<sup>5</sup> Предшествващи проучвания са доказали обратна корелация между нивата на адипонектин, инсулиновата резистентност и CRP.<sup>18</sup>

В няколко скринингови проучвания се установява, че нивата на адипонектин са обратнопропорционални на дебелината на каротидната интима-медия както при млади пациенти с наднормено тегло, така и при здрави лица от двата пола на средна възраст.<sup>22, 12</sup> В японско проучване с контролна група се установява, че хипоадипонектинемията се свързва с увеличената честота на коронарна болест при мъже, както и с нивата на CRP.<sup>16</sup> В други проучвания, след корекция на рисковите фактори като обиколка на талията, диастолно АН, HDL-холестерол, HbA<sub>1c</sub>, корелацията с дебелината на интима-медия става незначителна.<sup>18</sup> Тези резултати показват, че традиционните рискови фактори, свързани с наднормено тегло и дисметаболически синдром, могат да повлияят взаимовръзката между адипонектин и дебелината на интима-медия.

Европейската група за инсулинова резистентност (EGIR, European Group for Insulin Resistance) докладва резултати от проучването RISC (Relationship between Insulin Sensitivity and Cardiovascular disease), в които генен полиморфизъм в промотора на гена ADIPOQ корелира с дебелината на интима-медия



Фиг. 8. Дългото рамо q на 3 хромозома, 27 лента, мястото на гена **ADIPOQ**, контролиращ синтеза на адипонектин и неговия промотор T7 с генния си полиморфизъм на единични нуклеотиди, които се разпределят в населението по законите на популяционната генетика

на каротидната артерия при здрави, независимо от нивата на циркулиращия адипонектин.<sup>20</sup> Това е в противоречие с данните, че плазмените нива на адипонектин са свързани с риска от миокарден инфаркт, а също така, че са независим предиктивен фактор за развитие на коронарна болест в 10-годишно проспективно проучване на възрастни мъже в Швеция.<sup>7</sup> Дали адипонектин и неговите генетични регулатори могат да се използват за предсказването на дебелината на каротидната интима-медия и на коронарната болест ще се реши от предстоящите скрийнинггови и проспективни проучвания.

### Дебелина на интима-медия и биомаркери

При възрастни пациенти увеличението на CRP при тези от тях с ултразвуково установена атеросклероза на каротидните артерии рискът от коронарна болест и увеличена смъртност се повишава незначително, когато се вземат предвид и останалите рискови фактори.<sup>13</sup>

### Заклучение

1. Ултразвуковото измерване на ДИМ може да се разглежда като индикатор за генерализирана атеросклероза и кратко- и средно-срочен прогностичен фактор за съдова болестност и смъртност, при което каротидните артерии могат да бъдат считани за „прозорец“ към коронарното съдово русло.

2. ДИМ има силна правопрпорционална връзка с различните рискови фактори за атеросклероза.

3. Измерването на ДИМ има висока прогностична стойност за сърдечно-съдови инциденти – мозъчен инсулт и миокарден инфаркт.

4. ДИМ е добър маркер за ефикасността на антиатерогенното лечение.

5. Висока чувствителност за стратификация на пациентите с висок риск за сърдечно-съдово заболяване.

Според V Конференция на АНА „Отвъд вторичната превенция: Идентифициране на високорисковите пациенти за първична превенция“ при асимптомни пациенти над 45 години внимателно извършеното ултразвуково изследване може да добави значима допълнителна информация към традиционното определяне на рисковите фактори.

### Книгопис

1. Allan PL et al. Age and IMT in EAS: Edinburgh Artery Study. *Stroke* 1997; 128: 348
2. Belhassen L. et al. Step-wise strategy for exclusion of CAD in patients *J Am Col Cardiol* 2002; 39:1139-1144.

Пълната библиографска справка е на разположение в издателството и може да бъде представена при поискване.