

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.13.002.2-004.6-055.1

Предикторы изолированных и сочетанных атеросклеротических поражений на субклинической стадии у мужчин среднего возраста и их взаимосвязь с метаболическим синдромом

Т. В. Найден, С. Ю. Бартош-Зеленая,
С. Л. Плавинский, И. А. Евсикова

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Найден Татьяна Викторовна,
ГБОУ ВПО «СЗГМУ им. И. И. Мечникова» Минздрава России,
ул. Кирочная, д. 41, Санкт-Петербург,
Россия, 191015.
Тел./факс: +7(812)275–19–33.
E-mail: kazimir_gizm@mail.ru

Статья поступила в редакцию
13.10.16 и принята к печати 18.01.17.

Резюме

Цель исследования — определить клинические, лабораторные и инструментальные предикторы изолированных и сочетанных атеросклеротических поражений артериального русла у мужчин среднего возраста на субклинической стадии и их взаимосвязь с компонентами метаболического синдрома. **Материалы и методы.** Включено 194 мужчин среднего возраста (44–60 лет, ВОЗ, 2009) с верифицированным субклиническим атеросклеротическим поражением артерий одного и/или более артериальных бассейнов: коронарных артерий (КА), экстракраниальных артерий (ЭКА) и периферических артерий (ПА). Первую подгруппу составили 40 мужчин с изолированным поражением одного из артериальных бассейнов (средний возраст пациентов — $53,6 \pm 4,7$ года), из которых 17 человек имели поражение КА, 9 человек — ЭКА и 14 пациентов — ПА. Вторую подгруппу составили 154 пациента с сочетанным поражением в 2 и более артериальных бассейнах (средний возраст — $52,1 \pm 4,1$ года). Значимых различий по возрасту в рассматриваемых группах выявлено не было ($p > 0,05$). Пациенты с перенесенными острым инфарктом миокарда и острым нарушением мозгового кровообращения в данный анализ не включались. Всем пациентам, помимо общеклинического осмотра, включавшего сбор анамнеза, физикальное обследование, измерение артериального давления (АД), индекса массы тела, проводился комплекс лабораторных (определение липидного спектра, показателей свертываемости крови, воспалительных маркеров), ультразвуковых (дуплексное сканирование сосудов по стандартной методике с использованием режимов энергетического и цветового доплеровского картирования и спектральным анализом кровотока), нагрузочных (стресс-эхокардиография (стресс-ЭхоКГ), тредмил-тестирование) и ангиографических методов обследования. В качестве предполагаемых предикторов субклинического атеросклероза в модели логистической регрессии были проанализированы следующие показатели: уровень систолического и диастолического АД, общего холестерина, холестерина липопротеинов высокой плотности, триглицеридов, базальная концентрация глюкозы, уровень гомоцистеина, фибриногена, С-реактивного белка (СРБ), наличие курения в анамнезе

и сердечно-сосудистых (СС) заболеваний у близких родственников, толщина комплекса интима-медиа (КИМ), общее время нагрузки и потребление кислорода в метаболических единицах при стресс-ЭхоКГ, а также прирост лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) при тредмил-тестировании. **Результаты.** Наиболее значимыми предикторами изолированного поражения КА служат наличие СС заболеваний у близких родственников, увеличение уровня СРБ и толщины КИМ, снижение толерантности к физической нагрузке и прироста глобальной сократимости при проведении стресс-ЭхоКГ; для ЭКА — наличие СС заболеваний в семейном анамнезе, увеличение уровня СРБ, АД и толщины КИМ; для артерий нижних конечностей (АНК) — гипергликемия и снижение прироста ЛПИ при тредмил-тестировании. Сочетанный субклинический атеросклероз наряду с артериальной гипертензией, дислипидемией и увеличением КИМ ассоциирован с отягощенным по СС заболеваниям семейным анамнезом, гипергомоцистеинемией (ГГЦ), увеличением уровня СРБ, снижением общего времени физической нагрузки, потребления кислорода и прироста глобальной сократимости при проведении стресс-ЭхоКГ, а также снижением или отсутствием прироста ЛПИ в тредмил-тесте. Проведенный анализ подтвердил наличие взаимосвязи субклинического сочетанного атеросклероза как с традиционными компонентами метаболического синдрома, так и с дополнительными параметрами — ГГЦ и повышением уровня СРБ. **Выводы.** Помимо известных взаимосвязей субклинического атеросклероза с артериальной гипертензией, дислипидемией и утолщением артериальной стенки, по нашим данным, предикторами изолированного поражения КА являются наличие СС заболеваний у близких родственников, увеличение уровня СРБ, снижение толерантности к физической нагрузке и прироста глобальной сократимости при проведении стресс-ЭхоКГ; поражения АНК — гипергликемия и снижение или отсутствие прироста ЛПИ на фоне физической нагрузки. Наличие одновременного поражения нескольких артериальных бассейнов на субклинической стадии можно предполагать при сочетании ГГЦ и увеличения уровня СРБ со снижением толерантности к физической нагрузке при проведении стресс-ЭхоКГ и тредмил-тестирования.

Ключевые слова: предикторы атеросклероза, артериальная гипертензия, субклинический атеросклероз

Для цитирования: Найден Т. В., Бартош-Зеленая С. Ю., Плавинский С. Л., Евсикова И. А. Предикторы изолированных и сочетанных атеросклеротических поражений на субклинической стадии у мужчин среднего возраста и их взаимосвязь с метаболическим синдромом. Артериальная гипертензия. 2017;23(1):56–68. doi: 10.18705/1607-419X-2017-23-1-56-68.

Predictors of subclinical isolated and combined atherosclerotic lesions in middle-aged men and its correlation with metabolic syndrome

T. V. Nayden, S. Yu. Bartosh-Zelenaya,
S. L. Plavinskij, I. A. Evsikova

North-Western Federal State Medical University named
after I. I. Mechnikov, St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Tatiana V. Nayden,
North-Western State Medical University
named after I. I. Mechnikov,
41 Kirochnaya street, St Petersburg,
191015 Russia.
Phone/Fax: +7(812)275–19–33.
E-mail: kazimir_gizm@mail.ru

Received 13 October 2016;
accepted 18 January 2017.

Abstract

Objective. To determine clinical, laboratory and instrumental predictors of subclinical isolated and combined atherosclerotic lesions in middle-aged men and its association with metabolic syndrome. **Design and methods.** We examined 194 middle-aged men (44–60 years, WHO, 2009) with subclinical atherosclerotic arterial lesions: coronary artery (CA), extracranial artery (ECA) and peripheral artery (PA). The 1st subgroup included 40 men with isolated lesion in one arterial region (mean age — $53,6 \pm 4,7$ years): 17 subjects had CA lesion, 9 had ECA involvement, and 14 patients had PA lesion. The 2nd subgroup included 154 patients with combined lesions of 2 or more vascular pools (mean age — $52,1 \pm 4,1$ years). Both groups were comparable by age. Past acute myocardial infarction and stroke were exclusion criteria. All subjects underwent general clinical examination (medical history, physical examination, blood pressure (BP) and body mass index assessment), blood tests (lipids, coagulogram, inflammatory markers), ultrasonography (duplex scanning, power and color Doppler and spectral analysis of blood flow), stress-testing (stress-echocardiography, treadmill-test) and angiographic methods. The following parameters were analyzed in a logistic regression model as predictors of subclinical atherosclerosis: systolic and diastolic BP, total cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol, triglycerides, basal and postprandial glucose level, homocysteine, fibrinogen, C-reactive protein (CRP), smoking and cardiovascular (CV) heredity factors, intima-media (IMT) thickness, total duration of exercise test and oxygen intake (MET) at stress-echocardiography, and change of the ankle-brachial index (ABI) at treadmill-test. **Results.** The most significant predictors of isolated CA atherosclerosis are the following: cardiovascular disease in close relatives, increased CRP and IMT, decreased exercise tolerance and increment of ejection fraction during stress-echocardiography, ECA — family CV history, increased CRP and IMT, for PA — hyperglycemia and reduction in ABI increase at the peak exercise. Combined subclinical atherosclerotic lesions were associated with family CV history, hyperhomocysteinemia, increased CRP, decrease of the total duration of stress-test, oxygen intake and increment of ejection fraction during stress-echocardiography, as well as decreased ABI elevation at the treadmill test. Combined subclinical atherosclerosis is also associated with traditional and additional components of metabolic syndrome (hyperhomocysteinemia and increased CRP). **Conclusions.** Besides to the known association with arterial hypertension, dyslipidemia, vascular wall thickening, the following predictors of isolated arterial lesions were found: for CA — with family CV history, increased CRP, decreased exercise tolerance, and increment of ejection fraction at stress-echocardiography, for ECA — family CV history, increased CRP, for PA — hyperglycemia and decreased ABI elevation at the peak exercise. Subclinical multifocal atherosclerosis is closely associated with hyperhomocysteinemia, increased CRP and reduced exercise tolerance at stress-tests.

Key words: predictors of atherosclerotic lesion, arterial hypertension, subclinical atherosclerosis

For citation: Nayden TV, Bartosh-Zelenaya SYu, Plavinskij SL, Evsikova IA. Predictors of subclinical isolated and combined atherosclerotic lesions in middle-aged men and its correlation with metabolic syndrome. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2017;23(1):56–68. doi: 10.18705/1607-419X-2017-23-1-56-68.

Введение

Атеросклеротическое поражение артерий, даже значительно выраженное, может долгое время протекать бессимптомно. Клиническая манифестация заболевания, как правило, связана с декомпенсацией механизмов коллатерального кровообращения и/или формированием нестабильных атеросклеротических бляшек (АСБ). Однако даже при отсутствии клинических проявлений наличие атеросклероза связано с увеличением риска сердечно-сосудистых (СС) осложнений. Более того, по данным эпидемиологических исследований, наибольшее число СС осложнений отмечалось именно у бессимптомных лиц [1].

В современной литературе большое внимание уделяется методам раннего выявления атеросклеротических изменений на субклинической стадии для стратификации СС риска, внедрения превентивных

мероприятий и оптимизации тактики лечения. При этом известные сегодня прогностические модели не учитывают наличие субклинического атеросклероза [2–4].

В настоящее время известно более 200 факторов риска развития и прогрессирования атеросклеротического процесса. Для комплексного учета их влияния и возможных взаимодействий широкое распространение получила стратегия оценки суммарного СС риска. Наиболее часто в клинической практике используются Фрамингемская шкала риска и европейская шкала риска SCORE [5]. В то же время за последние 10 лет появилось большое количество сообщений о недостаточной прогностической ценности приведенных шкал [6]. Данный факт авторы связывают, во-первых, с весьма ограниченным набором факторов риска, использованных в обеих моделях, во-вторых, со снижением предсказатель-

ной способности в различных этнических группах, в-третьих, с недостаточным количеством конечных точек, включенных в модели оценки СС риска (шкалы предназначены для оценки риска нефатального инфаркта миокарда и смерти от ишемической болезни сердца, в ней не учтены другие СС осложнения). Применение существующих алгоритмов оценки СС риска, основанных на выявлении традиционных факторов риска, среди мужчин среднего возраста приводит к выделению обширного контингента лиц промежуточного риска, куда ошибочно могут быть отнесены пациенты высокого риска, требующие комплексного дифференцированного подхода к лечению [2].

Сложность оценки СС риска во многом определяется патофизиологическими особенностями острых СС катастроф: чаще всего они развиваются вследствие нарушения целостности АСБ на фоне гемодинамически незначимых поражений, сопровождающихся адаптивным ремоделированием артерии («феномен Glagov»), что снижает прогностическую ценность нагрузочных тестов, позволяющих выявить функционально значимые стенозирующие процессы.

Данные о распространенности субклинического атеросклероза в различных популяциях и этнических группах в настоящее время отсутствуют. Ряд авторов указывают частоту встречаемости субклинического атеросклероза среди взрослого населения в пределах от 35 до 41 % [5, 6]. При этом изолированное атеросклеротическое поражение одного анатомо-функционального артериального бассейна встречается в 2 раза реже, нежели сочетанное поражение нескольких бассейнов. По данным отечественных авторов, сочетание поражения коронарного русла и экстракраниальных артерий (ЭКА) головного мозга связано с повышением смертности, как от инфаркта миокарда, так и от острого нарушения мозгового кровообращения [7]. Это определяет необходимость выявления не только изолированных, но и сочетанных поражений на субклинической стадии.

Традиционно возраст отнесен к числу независимых предикторов генерализации атеросклероза. Однако, по данным отечественных авторов, среди пациентов моложе 60 лет поражение двух и более артериальных бассейнов выявлено в 27,5 % случаев, то есть в 1,5 раза чаще, чем у пациентов всех возрастов в регистре REACH, в том числе его российской ветви [5]. Безусловно, раннее выявление СС патологии, связанной с атеросклерозом, у лиц среднего возраста представляет собой важную медико-социальную задачу и позволит сохранить трудоспособность данной категории населения.

Механизмы развития атеросклеротического поражения в целом едины, что позволяет предположить наличие единых предикторов, определяющих формирование поражения в одном или одновременно в нескольких артериальных бассейнах.

Известные биомаркеры атеросклероза условно разделяют на «циркулирующие» и «визуализируемые». К так называемым «циркулирующим» маркерам относят биохимические, а также анамнестические показатели; к «визуализируемым» — наличие анатомически значимых, но еще доклинических атеросклеротических изменений, что соответствует диагностике собственно атеросклеротического процесса только на субклинической стадии. Использование последнего подхода представляется наиболее перспективным [8]. По мнению Den Ruijter H. R. и соавторов (2012) и Yeboah J. и соавторов (2012), циркулирующие маркеры крайне вариабельны при однократных измерениях, в то время как визуализируемые маркеры наиболее полно отражают кумулятивный эффект воздействия различных факторов риска атеросклероза [9, 10]. К «визуализируемым» маркерам в современной клинической практике относят скорость распространения пульсовой волны, сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (CAVI), толщину комплекса интима-медиа (КИМ) и лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ).

Однако использование перечисленных маркеров имеет противоречивую доказательную базу и различную экономическую эффективность, в связи с чем в настоящий момент четкие рекомендации по их применению отсутствуют [11]. В то же время выявление предикторов субклинического атеросклероза в скрининговом порядке не только требует применения высокочувствительных и специфичных методов диагностики, но и должно быть доступным и недорогим.

Все вышеперечисленное определяет актуальность изучения наиболее ранних маркеров формирования атеросклеротического процесса, как при изолированном, так и при сочетанном поражении у мужчин среднего возраста.

Целью данной работы явилось определение клинических, лабораторных и инструментальных предикторов изолированных и сочетанных атеросклеротических поражений артериального русла у мужчин среднего возраста и их взаимосвязи с компонентами метаболического синдрома.

Материалы и методы

В результате скрининга 565 лиц мужского пола среднего возраста (44–60 лет, ВОЗ) с подозрением на наличие атеросклеротического поражения арте-

риального русла в основную группу были отобраны 194 мужчины с субклиническим поражением артерий различных бассейнов. Для отбора пациентов использовались следующие критерии: отсутствие клинических симптомов атеросклеротического поражения всех артериальных бассейнов, наличие факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (артериальная гипертензия, отягощенный по СС заболеваниям семейный анамнез, курение, ожирение), лабораторного (липидограмма) и инструментального подтверждения атеросклеротического процесса (ультразвуковое ангиосканирование ЭКА и периферических артерий (ПА), ангиографическое исследование коронарных артерий (КА)).

Были использованы следующие критерии исключения: наличие врожденных и приобретенных пороков сердца, хронической сердечной недостаточности IV функционального класса, инфаркта миокарда и инсульта в анамнезе, сахарного диабета 1-го и 2-го типов, морбидного ожирения, вторичной артериальной гипертензии, хронической и острой почечной и печеночной недостаточности, B_{12} - и железодефицитной анемии, заболеваний надпочечников, системных заболеваний соединительной ткани, патологии органов дыхания с дыхательной недостаточностью, онкологических заболеваний, гипо- и гипертиреоза, гемодинамически значимых стенозирующих поражений ($> 50\%$) и артериальных деформаций, по данным ультразвукового исследования.

Контрольная группа численностью 50 человек была сформирована в результате аналогичного обследования 126 мужчин 44–60 лет без атеросклеротического поражения артерий. По возрасту пациентов в группах значимых различий выявлено не было ($p = 0,94$, $p < 0,001$).

У всех пациентов был проанализирован анамнез заболевания, наличие факторов риска СС заболеваний, в том числе вредные привычки. К категории курящих относили лиц, выкуривающих более 1 сигареты в сутки. Оценивались антропометрические показатели (рост, масса тела, окружности талии и бедер, а также индекс массы тела, который рассчитывался как отношение массы тела в килограммах к росту в метрах, возведенному в квадрат; для измерения роста и массы тела использовали ростомер РЭП (Россия) и весы ВМЭН-150).

Измерение уровня систолического артериального давления (САД) и диастолического артериального давления (ДАД) в покое проводилось в положении пациента сидя на правой и левой руке с помощью сфигмоманометра Рива-Роччи трехкратно с последующим расчетом среднего значения. При увеличении артериального давления более 140/90 мм рт. ст.

диагностировали наличие артериальной гипертензии, степень которой определялась в соответствии с действующими рекомендациями Европейского общества по гипертензии [13].

Углеводный обмен оценивали по концентрации глюкозы в плазме венозной крови натощак и с помощью перорального глюкозотолерантного теста. Уровень гликемии натощак определяли глюкозо-оксидазным методом с помощью биохимического анализатора Screen Master Plus (Швейцария) утром после 12-часового голодания. С целью выявления нарушенной толерантности к глюкозе измерение ее концентрации в плазме крови проводили дважды: натощак и через 2 часа после приема 75 г безводной глюкозы, растворенной в 250–300 мл воды, которую следовало выпить в течение 5 минут. Перед проведением теста все пациенты находились на свободной диете (содержание углеводов в пище не менее 150 г в сутки) и сохраняли обычную физическую активность. Для оценки уровня гликемии и толерантности к глюкозе были использованы критерии, предложенные Комитетом экспертов ВОЗ (1999–2006).

Анализ липидного спектра сыворотки крови включал определение уровня общего холестерина (ХС), ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и ХС липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), триглицеридов (ТГ) стандартным набором реактивов с помощью биохимического анализатора фирмы Olympus AU-400 (Япония) и расчет коэффициента атерогенности, характеризующего соотношение атерогенных и антиатерогенных фракций ХС. Дислипидемические нарушения диагностировали в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов, Европейского общества по атеросклерозу (2012) при значениях общего ХС $> 4,9$ ммоль/л, ХС ЛПНП $> 3,0$ ммоль/л, ХС ЛПВП $< 1,0$ ммоль/л и ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л.

Уровень гомоцистеина (ГЦ) определяли иммуноферментным методом на автоматическом анализаторе AxSYM (Abbot Laboratories, США). Пороговый уровень ГЦ, рассчитанный в группе контроля, составил 12,1 мкмоль/л.

Сывороточную концентрацию С-реактивного белка (СРБ) определяли высокочувствительным иммуноферментным методом с помощью тест-систем фирмы Bio Vendor на биохимическом анализаторе Asys (Австрия). В группе контроля пороговое значение концентрации СРБ составило 3,6 мг/мл.

Уровень фибриногена в цитратной плазме определяли стандартным хронометрическим методом по Clauss. Пороговое значение содержания фибриногена, рассчитанное в группе контроля, составило 4 г/л.

Диагностика метаболического синдрома проводилась в соответствии с рекомендациями Международной диабетической ассоциации (IDF, 2005–2009).

Всем пациентам выполнялся ряд инструментальных исследований: 1) ультразвуковое дуплексное сканирование ЭКА и артерий нижних конечностей (АНК) с определением ЛПИ; 2) трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ); 3) нагрузочные тестирования (велозергометрия, тредмил-тестирование, стресс-эхокардиография (стресс-ЭхоКГ) с физической нагрузкой).

Ультразвуковое исследование ЭКА и ПА проводилось на ультразвуковом сканере Vivid 7 Pro (GE, USA) с использованием линейного датчика с частотой 7,5 МГц, а также конвексного датчика 3,0–5,0 МГц. Исследование выполнялось по стандартной методике в В-режиме с использованием режимов энергетического и цветового доплеровского картирования со спектральным анализом кровотока. Обследование включало определение толщины КИМ общей сонной артерии и общей бедренной артерии (ОБА), выявление АСБ и признаков их нестабильности, оценку степени стенозирования с использованием критериев и нормативов, разработанных применительно к каждому исследуемому отделу артериальной системы [14].

Значение толщины КИМ рассчитывалось как расстояние между двумя линиями раздела сред: от границы раздела между интимой и просветом сосуда до границы между медией и адвентицией артерии [15]. При наличии бляшки в зоне измерений толщины КИМ оценка производилась на участке, ближайшем к целевому сегменту и свободном от АСБ.

При обнаружении в ходе исследования локального утолщения стенки артерии, превышающего на 50 % и более толщину прилегающего неизмененного КИМ, выступающего в просвет сосуда и отличающегося по структуре от неизменной стенки артерии и/или увеличения толщины КИМ более 1,5 мм, констатировали наличие АСБ [16]. Оценивались количество, локализация и структурные характеристики АСБ в сонных артериях на участках, доступных визуализации.

При исследовании АНК в покое и на пике физической нагрузки определяли ЛПИ, который рассчитывался как отношение артериального давления, измеренного доплерографически в правой и левой задней большеберцовой артериях и артериях тыла стопы, к артериальному давлению в правой и левой плечевой артериях.

Необходимо отметить, что у 37 (19 %) пациентов основной группы, в соответствии с их желани-

ем и возможностями лечебного учреждения, для верификации наличия и степени атеросклеротического поражения некоронарных артерий выполнена неинвазивная КТ-ангиография.

Трансторакальная ЭхоКГ выполнялась с целью оценки размеров и объемов камер сердца, массы миокарда левого желудочка (ЛЖ), глобальной и локальной сократимости миокарда в соответствии с международными рекомендациями Американского общества по эхокардиографии и Европейской ассоциации по сердечно-сосудистой визуализации (ASE/EACVI, 2015). Исследование систолической функции ЛЖ включало визуальную оценку его сократительной способности и определение фракции выброса, характеризующей глобальную сократимость ЛЖ, по модифицированному методу Simpson.

Стресс-ЭхоКГ с физической нагрузкой проводилась всем пациентам при сомнительном и отрицательном результатах велозергометрии на горизонтальном велозергометре. Величина начальной нагрузки составляла 50 ватт, с последовательным увеличением на 25 ватт каждые 2 минуты до достижения общепринятых критериев прекращения пробы. Во время пробы производилась непрерывная регистрация электрокардиограммы в 12 стандартных отведениях, оценивались артериальное давление и частота сердечных сокращений. Производили анализ локальной сократимости ЛЖ полуколичественным методом с расчетом индекса локальной сократимости и определением бассейна пораженной КА, согласно 16-сегментной модели ЛЖ [17]. Для оценки прироста глобальной сократимости рассчитывали разность значений фракции выброса в покое и на высоте нагрузки.

Тредмил-тестирование проводили всем пациентам с целью определения степени функционального ограничения кровотока в бассейне АНК по протоколу Gardner–Skinner (1991), который предусматривает постоянную скорость движения 3,2 км/ч со ступенчатым увеличением мощности нагрузки на 2 % каждые 2 минуты до достижения критериев прекращения пробы (слабости, усталости, дискомфорта в ногах, вынуждающих пациента остановиться). В ходе тестирования оценивали общее время и дистанцию ходьбы, изменение ЛПИ.

Рентгеноконтрастная ангиография выполнялась на ангиографических установках Advantix LCV (GE, США) по стандартной методике с введением контрастных йодсодержащих веществ Omnipaque (Nicomed, Норвегия). По данным ангиографии оценивалось количество пораженных артерий, а также локализация и значимость стеноза [18]. Исследование было проведено у 136 пациентов, в том числе

17 мужчин (12,5%) с изолированным поражением коронарного бассейна и 119 человек (87,5%) с поражением 2 бассейнов и более. В каждом случае показания к проведению коронарной ангиографии определялись лечащим врачом индивидуально с учетом современных рекомендаций Европейского кардиологического общества по стратификации коронарного риска [19] на основании одного и/или более из представленных критериев: наличие депрессии сегмента ST ишемического типа на электрокардиограмме покоя, а также по данным суточного мониторирования электрокардиограммы в сочетании с отрицательным результатом стресс-ЭхоКГ и факторами сердечно-сосудистого риска (44 пациента, 32%); сомнительный результат стресс-ЭхоКГ (выявление нарушений локальной сократимости в 1–2 сегментах); в случае затрудненной визуализации при проведении стресс-ЭхоКГ у пациентов высокого СС риска (8 пациентов, 6%); наличие всех составляющих метаболического синдрома как важнейшего кластера факторов риска СС заболеваний в сочетании с неспецифическими изменениями сегмента ST на электрокардиограмме покоя (102 пациента, 75%). Наряду с перечисленными показаниями дополнительным основанием для проведения коронарной ангиографии в ряде случаев служили отягощенный наследственный анамнез (раннее начало ишемической болезни сердца у ближайших родственников: инфаркт миокарда или внезапная смерть у мужчин < 55 лет, у женщин < 65 лет; 112 человек, 82%); собственное желание пациента получить объективную информацию о состоянии своего здоровья и прогнозе (19 пациентов, 14%); занятость пациента в сферах деятельности, в которых ухудшение состояния здоровья может повлиять на общественную безопасность (24 пациента, 18%).

При отсутствии перечисленных показаний ангиографическая верификация субклинического атеросклероза КА не проводилась. В соответствии с целью настоящей работы при определении наиболее специфических предикторов субклинического атеросклероза у таких пациентов коронарный бас-

сейн считали интактным. Таким образом, основная группа мужчин была разделена на следующие подгруппы: 1 — с изолированным поражением КА, подтвержденным ангиографически ($n = 17$); 2 — с изолированным поражением ЭКА ($n = 9$); 3 — с изолированным поражением АНК ($n = 14$); 4 — с поражением двух и/или более бассейнов ($n = 154$), в том числе 42 человека с поражением КА и ЭКА, 38 человек с поражением КА и АНК, 35 человек с поражением ЭКА и АНК, 39 человек с поражением всех трех рассматриваемых бассейнов (табл. 1).

С целью раннего выявления изолированных и сочетанных форм атеросклероза в качестве предполагаемых предикторов субклинического процесса в модели логистической регрессии был проанализирован ряд факторов, связанных с атеросклерозом, по данным других исследователей, а именно: уровень САД и ДАД, общего ХС, ХС ЛПВП, ТГ, базальная и постнагрузочная концентрация глюкозы, уровень ГЦ, фибриногена, СРБ, наличие курения в анамнезе, наличие СС катастроф у близких родственников, толщина КИМ общей сонной артерии, общее время нагрузки при стресс-ЭхоКГ, величина потребления кислорода в метаболических единицах и прирост фракции выброса на высоте нагрузки, а также снижение или отсутствие прироста ЛПИ в ходе тредмил-тестирования [20].

Статистическая обработка полученных данных была проведена с помощью пакетов программ статистического анализа информации Statistica 10.0, SPSS Statistics 17.0 (США). В связи с тем, что большинство полученных данных имели распределение, отличное от нормального, основными методами анализа служили методы непараметрической статистики. Эти данные представлены в виде медианы и квартилей (Me [LQ; UQ]). Для сравнения групп по качественным и бинарным признакам использовали критерий χ^2 с поправкой Йетса для малых выборок, по количественным признакам — U-критерий Манна-Уитни. Суммарное влияние факторов оценивали с помощью логистического регрессионного анализа.

Таблица 1

ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУПП ОБСЛЕДОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ

	Основная группа (n = 194)				Контроль
	Изолированное поражение			Сочетанное поражение (2 и более бассейнов)	
	КА	ЭКА	АНК		
Численность	17	9	14	154	50
Средний возраст, годы	52,8 ± 3,8	53,4 ± 3,2	52,2 ± 4,5	52,1 ± 4,1	52,6 ± 4,4

Примечание: КА — коронарные артерии; ЭКА — экстракраниальные артерии; АНК — артерии нижних конечностей.

Сравнение проводилось с использованием теста Краскела–Уоллеса. Для решения проблемы множественных сравнений использована поправка Бонферрони. Таким образом, исходя из попарного сравнения трех групп (1 — с изолированным поражением одного бассейна; 2 — с сочетанным поражением двух и более бассейнов; 3 — контрольной) уровень критической значимости (p) был принят равным 0,017.

Результаты и их обсуждение

При сравнении пациентов основной и контрольной групп значимые различия выявлены по всем приведенным показателям, что доказывает их роль в атерогенезе, в том числе и на ранних стадиях. Средние значения проанализированных показателей по группам приведены в таблице 2.

Как следует из таблицы 2, частота выявления отягощенного по СС заболевания семейного анамнеза была значимо выше в группе мужчин с сочетанным атеросклерозом по сравнению с группой с изолированным поражением КА, ЭКА и АНК и группой контроля (68 %, 48 % и 0 % соответственно, $p = 0,001$). Выявленная взаимосвязь сочетанного атеросклероза с отягощенным семейным анамнезом по СС заболеваниям подтверждает концепцию наследственной предрасположенности к развитию атеросклеротического поражения и его генерализации. Вполне вероятно, что данная предрасположенность реализуется за счет определенных аллелей генов апополипротеинов, липопротеиновых рецепторов и ключевых ферментов липопротеинового метаболизма [20].

Помимо наследственности, несомненное влияние на формирование ассоциированных с атеросклерозом гемодинамических и метаболических нарушений оказывают и модифицируемые факторы, в том числе курение [21]. Более того, было подтверждено бассейнспецифичное влияние факта курения в анамнезе на преимущественное поражение бассейна АНК, что согласуется с другими источниками [7, 8]. В целом, курящие пациенты преобладали в группе с изолированным атеросклерозом различных бассейнов (60 против 35 %, $p = 0,012$), на основании чего можно предполагать, что множественность поражения артериального русла связана скорее с эндогенными, нежели экзогенными факторами риска.

Внутри основной группы при сравнении данных пациентов с изолированным атеросклерозом КА, ЭКА, АНК и сочетанным поражением (4 группы; уровень критической значимости — 0,013) значимые различия получены для уровня общего ХС ($p < 0,001$), ГЦ ($p = 0,007$), СРБ ($p = 0,005$) с преоб-

ладанием перечисленных показателей в группе лиц с сочетанным поражением артерий нескольких бассейнов, а также значимое снижение общего времени физической нагрузки ($p = 0,009$) и потребления кислорода при стресс-ЭхоКГ ($p = 0,010$), прироста фракции выброса и ЛПИ на высоте нагрузки ($p = 0,006$ и $0,005$ соответственно). Полученное преобладание уровня ГЦ и СРБ в группе с сочетанным поражением свидетельствует о роли других патогенетических механизмов развития мультифокального атеросклеротического процесса, таких как нарушение функции эндотелия и провоспалительного статуса [21, 22].

В настоящем исследовании с наличием изолированного поражения всех рассматриваемых артериальных бассейнов были ассоциированы уровень САД (коэффициент регрессии $R = 0,014$, $p = 0,004$), ДАД ($R = 0,18$, $p < 0,001$), общего ХС ($R = 0,046$, $p = 0,033$), ХС ЛПВП ($R = 0,075$, $p = 0,002$), ТГ ($R = 0,32$, $p = 0,001$), наличие курения в анамнезе ($R = 0,08$, $p = 0,044$) и толщина КИМ ($R = 0,23$, $p = 0,007$).

Обращает внимание взаимосвязь гипертриглицеридемии с изолированным коронарным атеросклерозом, в то время как даже при многососудистом поражении уровень ТГ был ниже. Однако у всех пациентов основной группы концентрация ТГ значимо не различалась ($p = 0,024$) и могла быть классифицирована как высокая (ВНОК, 2009). Это определяет тактику ведения пациентов с атеросклерозом указанных локализаций и свидетельствует в пользу участия генетических факторов наряду с сопутствующей патологией (абдоминальное ожирение, метаболический синдром) в патогенезе основного заболевания.

В ходе многочисленных исследований доказано, что толщина КИМ может служить неинвазивным маркером атеросклероза, что было подтверждено в настоящей работе. Увеличение толщины КИМ на 0,1 мм связано с увеличением риска развития инфаркта миокарда на 10–15 %, церебрального инсульта — на 13–18 %. В то же время было показано, что данный маркер является предиктором инфаркта миокарда только при сочетании с наличием бляшек сонных артерий. Это может быть связано с тем, что площадь АСБ увеличивается в 2,4 раза быстрее, нежели возрастает толщина КИМ [17]. Таким образом, ультразвуковое измерение толщины КИМ наряду с выявлением АСБ может служить эффективным способом первичной стратификации риска при мультифокальном атеросклерозе.

В работах большинства отечественных и зарубежных авторов установлено наличие взаимосвязи субклинического атеросклероза с артериальной гипертензией, дислипидемией, нарушенной гликемией,

Таблица 2

СРЕДНИЕ ЗНАЧЕНИЯ КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПАРАМЕТРОВ В ГРУППАХ

Независимый фактор	Изолированное поражение			Сочетанное поражение (n = 154)	Контроль (n = 50)	Статистическая значимость, p
	КА (n = 17)	ЭКА (n = 9)	АНК (n = 14)			
Курение, %	46	52	76	35 [#]	16	0,012
ССК у родственников, %	41	78	36	68 [#]	0	0,001
САД, мм рт. ст.	145 [141; 156]	154 [144; 165]	143 [140; 153]	148 [#] [144; 166]	122 [118; 128]	0,018
ДАД, мм рт. ст.	92 [84; 97]	97 [89; 102]	79 [73; 92]	95 [#] [89; 108]	74 [66; 76]	0,022
ИМТ, кг/м ²	29,1 [24,2; 34,1]	28,3 [26,1; 34,2]	25,8 [23,9; 26,3]	26,2 ^{**} [22,9; 27,2]	22,3 [20,5; 24,6]	0,016
Общий ХС, ммоль/л	6,6 [5,9; 8,2]	6,9 [6,0; 7,9]	6,8 [6,1; 7,5]	7,8 ^{**} [6,6; 8,2]	4,5 [4,2; 4,7]	< 0,001
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,22 [1,01; 1,29]	1,15 [0,92; 1,32]	1,24 [1,06; 1,29]	1,21 [#] [0,88; 1,26]	2,23 [1,74; 2,66]	0,021
ТГ, ммоль/л	3,46 [3,23; 4,02]	2,91 [2,67; 3,81]	2,39 [2,19; 3,42]	3,02 [#] [2,96; 4,01]	1,34 [1,11; 1,62]	0,024
Глюкоза натощак, ммоль/л	5,9 [5,5; 6,6]	5,2 [4,7; 6,6]	6,3 [6,0; 6,9]	5,9 [#] [5,4; 6,9]	5,1 [4,4; 5,6]	0,019
Глюкоза после ППТ, ммоль/л	8,5 [7,2; 9,9]	8,6 [7,1; 10,2]	9,7 [8,5; 10,9]	8,9 [#] [7,1; 9,1]	7,3 [6,9; 7,6]	0,031
ГЦ, мкмоль/л	12,5 [8,2; 19,9]	14,2 [8,9; 22,9]	14,5 [9,2; 20,6]	18,6 ^{**} [10,0; 26,9]	8,1 [6,2; 9,7]	0,007
СРБ, мг/мл	4,8 [3,5; 6,1]	5,2 [4,0; 6,5]	3,6 [3,0; 5,8]	6,4 ^{**} [5,2; 9,9]	2,7 [1,2; 2,9]	0,005
Фибриноген, г/л	2,8 [1,6; 3,9]	2,5 [1,4; 3,9]	3,2 [1,6; 3,8]	4,1 [#] [3,2; 4,9]	2,7 [1,3; 3,2]	0,018
Толщина КИМ общей сонной артерии, мм	1,2 [1,03; 1,39]	1,2 [1,14; 1,27]	1,1 [0,96; 1,29]	1,2 [#] [1,06; 1,38]	0,86 [0,82; 0,89]	0,022
Время нагрузки при стресс-ЭхоКГ, мин	5,9 [4,2; 7,6]	9,5 [6,2; 9,9]	7,3 [5,5; 8,5]	6,0 ^{**} [4,1; 6,9]	12,3 [9,2; 15,8]	0,009
Потребление кислорода при стресс-ЭхоКГ, МЕГ	4,8 [3,1; 6,2]	7,1 [5,2; 7,9]	5,9 [4,2; 7,8]	4,2 ^{**} [2,9; 6,0]	8,4 [7,2; 11,9]	0,010
Прирост фракции выброса при стресс-ЭхоКГ, %	5,6 [3,3; 9,8]	9,4 [7,2; 9,9]	7,9 [6,8; 9,5]	2,7 ^{**} [-0,7; 4,7]	12,8 [9,2; 18,9]	0,006
Прирост ЛПИ, %	18,6 [13,3; 25,8]	19,4 [14,2; 24,9]	5,9 [2,8; 9,3]	3,6 ^{**} [1,3; 4,9]	24,8 [20,2; 28,3]	0,005

Примечание: КА — коронарные артерии; ЭКА — экстракраниальные артерии; АНК — артерии нижних конечностей; ССК — сердечно-сосудистые катастрофы; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ИМТ — индекс массы тела; ХС — холестерин; ЛПВП — липопротеины высокой плотности; ТГ — триглицериды; ППТ — пероральный глюкозотолерантный тест; ГЦ — гомоцистеин; СРБ — С-реактивный белок; КИМ — комплекс интима-медиа; стресс-ЭхоКГ — стресс-эхокардиография; МЕГ — метаболическая единица; ЛПИ — лодыженно-плечевой индекс; * — $p < 0,017$ при сравнении пациентов с сочетанным поражением 2 и более артериальных бассейнов и изолированным поражением одного бассейна; # — $p < 0,017$ при сравнении пациентов с сочетанным поражением 2 и более артериальных бассейнов и группой контроля.

ожирением и курением [7]. Помимо перечисленных показателей, изолированный субклинический атеросклероз КА и ЭКА был ассоциирован с уровнем СРБ ($R = 0,22$ и $0,16$, $p < 0,001$) и толщиной КИМ ($R = 0,12$ и $0,19$, $p < 0,001$), поражение только КА — с гипертриглицеридемией, со временем нагрузки при проведении стресс-ЭхоКГ ($R = 0,24$, $p = 0,035$) и потреблением кислорода в метаболических единицах соответственно ($R = 0,18$, $p = 0,029$), а также величиной прироста фракции выброса на высоте нагрузки ($R = 0,14$, $p = 0,033$), поражение АНК — с гипергликемией ($R = 0,27$, $p = 0,002$), нарушением толерантности к глюкозе ($R = 0,19$, $p = 0,026$) и снижением или отсутствием прироста ЛПИ при тредмил-тестировании ($R = 0,023$, $p = 0,006$).

Необходимо отметить, что средняя величина прироста фракции выброса на высоте нагрузки была закономерно ниже при изолированном поражении КА, однако превышала 5% (величина, определяющая достаточный контрактильный резерв миокарда), тогда как при сочетанном поражении наблюдался значимо более низкий прирост глобальной сократимости ($p = 0,006$).

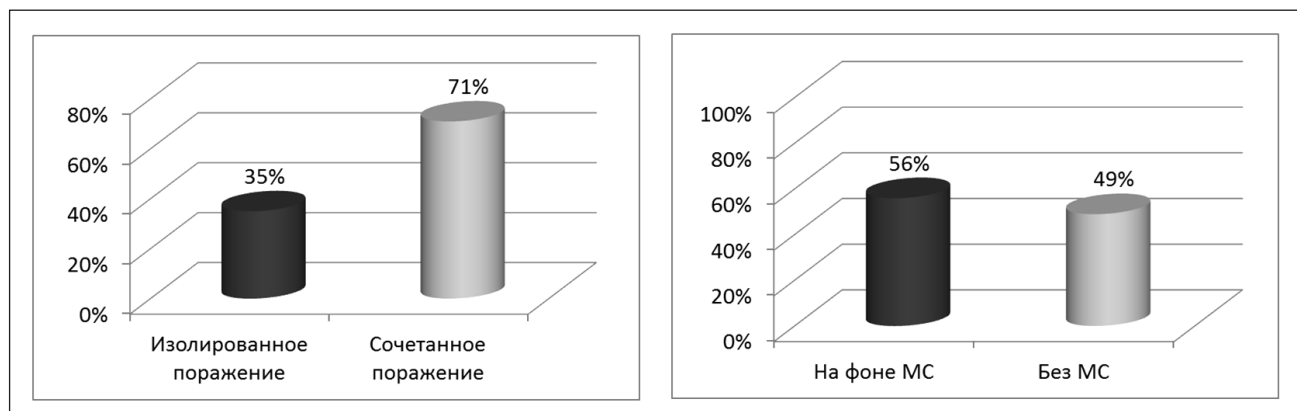
Предикторами сочетанного субклинического атеросклероза наряду с АГ и дислипидемией являлись отягощенный по СС заболеваниям семейный анамнез ($R = 0,31$, $p = 0,001$), гипергомоцистеинемия (ГГЦ) ($R = 0,092$, $p = 0,004$), увеличение уровня СРБ ($R = 0,093$, $p = 0,008$), снижение общего времени физической нагрузки ($R = 0,29$, $p = 0,001$), потребления кислорода ($R = 0,21$, $p = 0,002$); прироста фракции выброса ($R = 0,15$, $p = 0,024$), а также снижение или отсутствие прироста ЛПИ ($R = 0,023$, $p = 0,015$) при проведении нагрузочных тестов. Выявленные связи метаболических нарушений и воспалительных механизмов с наличием мультифокального субклинического атеросклероза соответствуют современным концепциям атерогенеза [10].

Проведенный анализ подтвердил наличие взаимосвязи субклинического сочетанного атеросклероза с традиционными компонентами метаболического синдрома. По мнению исследователей Национальной липидной ассоциации США (FNLA, 2012), в определение метаболического синдрома не входят некоторые факторы риска, которым, по современным представлениям, отводится важная роль в патогенезе атеросклероза и ассоциированных с ним заболеваний. Согласно ряду исследований, ГГЦ является независимым фактором инсулинорезистентности и СС осложнений и по прогностической ценности не уступает компонентам, входящим в структуру метаболического синдрома [18]. Так, в исследовании Zhang C. с соавторами (2011) доказана роль ГГЦ в увеличении кардиоваскулярного риска, однако не выявлено связи уровня гомоцистеина с компонентами метаболического синдрома [22]. Экспериментальным путем установлены механизмы данных влияний, связанные с повреждением сосудистой стенки, нарушением эндотелийзависимых процессов вазодилатации, а также гемостаза [22]. В другом исследовании отрицательная прогностическая роль ГГЦ в отношении СС риска не была подтверждена [21].

В работе Guven A. и Inanc F. (2004) выявлена более высокая частота встречаемости ГГЦ у пациентов с метаболическим синдромом по сравнению со здоровыми лицами, однако наличие взаимосвязи уровня ГГЦ с компонентами метаболического синдрома не было подтверждено. Данные о частоте выявления ГГЦ при атеросклерозе на фоне метаболического синдрома и при его отсутствии представлены на рисунке.

Согласно ряду исследований, ГГЦ, эндотелиальная дисфункция и воспаление являются независимыми факторами инсулинорезистентности и СС осложнений и по прогностической ценности

Рисунок. Частота выявления гипергомоцистеинемии у пациентов основной группы



Примечание: МС — метаболический синдром.

Таблица 3

**ВЗАИМОСВЯЗЬ ГОМОЦИСТЕИНЕМИИ
И КОМПОНЕНТОВ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА**

Независимые показатели	ОШ (95 % ДИ)	р
Абдоминальное ожирение	0,96 (0,94; 0,99)	0,0007
Артериальная гипертензия	0,94 (0,89; 0,99)	0,01
Гипергликемия натощак	0,96 (0,93; 0,99)	0,02
Атерогенная дислипидемия	1,05 (1,03; 1,08)	< 0,0001

Примечание: ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал.

Таблица 4

**ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ КОМПОНЕНТЫ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА
У ПАЦИЕНТОВ С ИЗОЛИРОВАННЫМ И СОЧЕТАННЫМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ**

Независимый показатель	Изолированное поражение (n = 40)	Сочетанное поражение (n = 154)	р
СРБ, мг/мл	4,5 (2,3; 4,9)	6,4 (3,2; 7,6)	0,033
ГЦ, мкмоль/л	13,7 (11,2; 14,2)	18,6 (15,8; 26,8)	0,004
Фибриноген, г/л	2,8 (2,6; 4,6)	4,1 (3,2; 4,9)	нз

Примечание: СРБ — С-реактивный белок; ГЦ — гомоцистеин; р — уровень статистической значимости различий между группой с изолированным и сочетанным атеросклерозом; нз — различия не значимы.

не уступают компонентам, входящим в структуру метаболического синдрома [21]. В настоящем исследовании ГГЦ не была ассоциирована с наличием традиционных компонентов метаболического синдрома (табл. 3), тогда как прослеживалась сильная связь с уровнем СРБ ($r = 0,73$) (табл. 4).

Особое внимание следует уделить результатам нагрузочных проб в группах обследованных мужчин. Значимое снижение толерантности к физической нагрузке выявлено в группе с изолированным поражением КА и в группе с сочетанным атеросклерозом 2 и более бассейнов. Эти явления, скорее всего, не связаны непосредственно с ишемией миокарда на фоне субклинического атеросклероза, однако могут иметь единую с ним этиологию: артериолосклероз, гипертоническая ангиопатия, поражение микроциркуляторного русла, ангиодистонические нарушения, коронарораспизм, дисфункция эндотелия, метаболические изменения в миокарде. Динамика фракции выброса ЛЖ на фоне физической нагрузки может служить дополнительным параметром оценки сократимости миокарда в ходе стресс-теста, учитывая известные ограничения полуколичественной оценки с помощью индекса локальной сократимости. Помимо имеющихся данных о прогностической ценности данного показателя для диагностики многососудистых поражений КА [23], в настоящей работе

выявлено его значение также для прогнозирования генерализованного субклинического атеросклероза.

Исходя из неоспоримой предпосылки единства механизмов формирования атеросклеротического процесса, аналогичные закономерности выявлены в периферическом бассейне при тредмил-тестировании. Недостаточный прирост или снижение ЛПИ в группе пациентов с субклиническим атеросклерозом АНК и мультифокальным атеросклерозом, вероятно, обусловлен ограничением поток-индуцированной вазодилатации вследствие изменений на уровне микроциркуляции, а также метаболическими нарушениями в скелетных мышцах. Поскольку использование прямых методов оценки жесткости артерий (определение сердечно-лодыжечного сосудистого индекса, CAVI, скорости пульсовой волны) в широкой клинической практике ограничено в связи с трудоемкостью и высокой стоимостью, оценка изменения ЛПИ при тредмил-тестировании может служить доступным и воспроизводимым методом для выявления пациентов с субклиническим поражением не только ПА, но и артерий других бассейнов. Заслуживают внимания наблюдения, описанные в работе Сумина А. Н. и соавторов (2014), о присутствии сильной связи показателя ЛПИ не только со значениями толщины КИМ, но и с уровнем ГЦ

и СРБ. Авторы указывают на важную роль ЛПИ в покое для прогнозирования генерализованного характера атеросклеротического поражения [21]. В настоящем исследовании подтверждена прогностическая роль снижения или отсутствия прироста ЛПИ на фоне физической нагрузки для диагностики атеросклеротического процесса в нескольких артериальных бассейнах на субклинической стадии.

Несомненно, многие вопросы, поднятые в данной статье, в частности, отбор пациентов с сочетанным атеросклерозом для проведения коронарной ангиографии, интерпретация результатов нагрузочных проб при сочетании поражения КА и АНК, в настоящее время не решены и требуют дальнейшего изучения. Тем большую роль, с точки зрения авторов, играет комплексный подход в выявлении субклинического сочетанного атеросклероза с помощью биохимических и инструментальных предикторов.

Выводы

1. Помимо известной взаимосвязи субклинического атеросклероза различных артериальных бассейнов с артериальной гипертензией, дислипидемией и утолщением КИМ, дополнительными предикторами изолированного субклинического атеросклероза КА являются наличие СС катастроф у близких родственников, увеличение уровней СРБ и ТГ, снижение толерантности к физической нагрузке и прироста глобальной сократимости при проведении стресс-ЭхоКГ, для АНК — гипергликемия и снижение прироста ЛПИ при тредмил-тестировании.

2. Выявление у пациента без клинических симптомов, наряду с ГГЦ, увеличением уровня СРБ и отягощенным анамнезом по СС заболеваниям, сниженной толерантности к физической нагрузке, недостаточного прироста фракции выброса при стресс-ЭхоКГ и ЛПИ при тредмил-тестировании позволяет с высокой вероятностью предполагать наличие субклинического сочетанного атеросклеротического поражения артериального русла.

3. Субклинический сочетанный атеросклероз имеет непосредственную связь не только с традиционными компонентами метаболического синдрома, но и с дополнительными лабораторными показателями, такими как ГГЦ и увеличение уровня СРБ.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, Vander Hoorn S, Murray CJ. Comparative Risk Assessment Collaborating Group. Selected major risk factors and global and regional burden of disease. *Lancet*. 2002;360(9343):1347–60.
2. Sehestedt T, Jeppesen J, Hansen TW, Rasmussen S, Wachtell K, Ibsen H et al. Risk stratification with the risk chart from the European Society of Hypertension compared with SCORE in the general population. *J Hypertens*. 2009; 27(12):2351–2357.
3. Jaffer FA, O'Donnell CJ, Larson MG, Chan SK, Kissinger KV, Kupka MJ et al. Age and sex distribution of subclinical aortic atherosclerosis: a magnetic resonance imaging examination of the Framingham Heart Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012; 22(5):849–854.
4. Kuller L, Borhani N, Furberg C, Gardin J, Manolio T, O'Leary D et al. Prevalence of subclinical atherosclerosis and cardiovascular disease and association with risk factors in the Cardiovascular Health Study. *Am J Epidemiol*. 2014;139(12):1164–1179.
5. Комаров А. Л., Панченко Е. П. Частота поражений различных сосудистых бассейнов и медикаментозное лечение больных с высоким риском атеротромботических осложнений. Российские результаты международного исследования AGATA. *Кардиология*. 2004;44(11):39–44. [Komarov AL, Panchenko EP. Incidence rate of various vascular beds impairment and pharmacological treatment of patients at high risk of atherothrombotic complications. Russian Results of International Trial AGATHA. *Kardiologiya*. 2004;44(11):39–44. In Russian].
6. Matheny M, McPheeters ML, Glasser A, Mercaldo N, Weaver RB, Jerome RN et al. Systematic review of cardiovascular disease risk assessment tools. *Vanderbilt Evidence-based Practice Center*. 2011; 85:12–21.
7. Berger JS, Jordan CO, Lloyd-jones D, Blumenthal RS. Screening for cardiovascular risk in asymptomatic patients. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55(12):1169–77.
8. Greenland P, Alpert JS, Beller GA, Benjamin EJ, Budoff MJ, Fayad ZA et al. 2010 ACCF/AHA Guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2010; 122(25):584–636.
9. Den Ruijter HM, Peters SA, Todd J, Anderson TJ, Britton AR, Dekker JM et al. Common carotid intima-media thickness measurements in cardiovascular risk prediction: a meta-analysis. *J Am Med Assoc*. 2012;308(8):796–803.
10. Yeboah J, McClelland RL, Polonsky TS, Burke GL, Sibley CT, O'Leary D et al. Comparison of novel risk markers for improvement in cardiovascular risk assessment in intermediate risk individuals. *J Am Med Assoc*. 2012;308(8):788–795.
11. Mitchell GF, Hwang SJ, Vasan RS, Larson MG, Pencina MJ, Hamburg NM et al. Arterial stiffness and cardiovascular events: The Framingham Heart Study. *Circulation*. 2010;121(4):505–511.
12. Национальные рекомендации по ведению пациентов заболеваниями брахиоцефальных артерий (Российский согласительный документ). М.: Изд-во НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН, 2013. 72 с. [National guidelines on management of patients with brachiocephalic lesions (Russian consensus document). Moscow: Publishing House of Bakulev National Centre of Cardiovascular Surgery, 2013. 72 p. In Russian].
13. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2013;34(28):2159–2219.

14. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N et al. Carotid intima-media thickness consensus (2004–2006). *Cerebrovasc Dis.* 2007;23(1):75–80.

15. Peters SA, den Ruijter HM, Grobbee DE, Bots ML. Results from a carotid intima-media thickness trial as a decision tool for launching a large-scale morbidity and mortality trial. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2013;1(6):20–25.

16. Lang RM, Badano RP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2015;16(3):233–70.

17. Wang TJ. Assessing the role of circulating, genetic, and imaging biomarkers in cardiovascular risk prediction. *Circulation.* 2011;123(5):551–565.

18. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur. Heart J.* 2013; 1;35(37):2541–619.

19. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 2016;37(29):2315–2381.

20. Alberti KG, Eckel RH, Grundi SM, Zimmet PZ, Cleeman JJ, Donato KA et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation.* 2014;120(16):1640–1645.

21. Zhang C, Cai Y, Adachi MT, Oshiro S, Aso T, Kaufman RJ et al. Homocysteine induces programmed cell death in human vascular endothelial cells through activation of the unfolded protein response. *J Biol Chem.* 2011;276(38):35867–35874.

22. Mei W, Rong Y, Jinming L, Yongjun L, Hui Z. Effect of homocysteine interventions on risk of cardiocerebrovascular events: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Circulation.* 2010; 122(2):140–141.

23. Сидоренко Б. А., Алехин М. Н., Азизов В. А., Сальников Д. В., Рустамова Я. К. Значение стресс-эхокардиографии у пациентов с ангиографически неизменными коронарными артериями. *Кардиология.* 2008;12:4–9. [Sidorenko BA, Alekhin MN, Azizov VA., Salnikov DV, Rustamova YaK. The role of stress-echocardiography in patients with intact coronary arteries verified by coronary angiography. *Kardiologiya.* 2008;12:4–9. In Russian].

24. Сумин А. Н., Щеглова А. В., Федорова Н. В. Оценка сердечно-лодыжечного сосудистого индекса при кардиоваскулярных заболеваниях. Методические рекомендации. Кемерово, 2014. 41 с. [Sumin AN, Shcheglova AV, Fedorova NV. Evaluation of cardio-ankle index in cardiovascular disease. Textbook. Kemerovo, 2014. 41 p. In Russian].

Информация об авторах

Найден Татьяна Викторовна — аспирант кафедры функциональной диагностики ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И. И. Мечникова» Минздрава России;

Бартош-Зеленая Светлана Юрьевна — доктор медицинских наук, профессор кафедры функциональной диагностики ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И. И. Мечникова» Минздрава России;

Плавинский Святослав Леонидович — доктор медицинских наук, заведующий кафедрой педагогики, философии и права ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И. И. Мечникова» Минздрава России;

Евсикова Ирина Александровна — аспирант кафедры функциональной диагностики ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И. И. Мечникова» Минздрава России.

Author information

Tatiana V. Nayden, MD, PhD Student, Department of Functional Diagnostics, North-Western Federal State Medical University named after I. I. Mechnikov;

Svetlana Yu. Bartosh-Zelenaya, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Functional Diagnostics, North-Western Federal State Medical University named after I. I. Mechnikov;

Sviatoslav L. Plavinskij, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Pedagogy, Philosophy and Law, North-Western Federal State Medical University named after I. I. Mechnikov;

Irina A. Evsikova, MD, PhD Student, Department of Functional Diagnostics, North-Western Federal State Medical University named after I. I. Mechnikov.