

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ВОЕННОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ВОЕННО - МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ИМЕНИ С.М. КИРОВА»
МИНИСТЕРСТВА ОБОРОНЫ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

РУДЧЕНКО Игнат Валерьевич

НЕИНВАЗИВНАЯ ДИАГНОСТИКА ДОКЛИНИЧЕСКОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА
У ВОЕННОСЛУЖАЩИХ МО РФ

14.01.05 – кардиология

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук профессор
Тыренко Вадим Витальевич

Санкт-Петербург

2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	12
1.1. Роль факторов риска в развитии атеросклероза и его осложнений.....	12
1.2. Стратификация индивидуального риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений.....	19
1.3. Ненвазивные методы диагностики структурных изменений сосудов.....	23
ГЛАВА 2. МЕТОДОЛОГИЯ, МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ...	31
2.1. Методология и дизайн исследования.....	31
2.2. Общая характеристика обследованных военнослужащих.....	35
2.3. Методы исследования.....	38
2.3.1. Лабораторное исследование.....	38
2.3.2. Инструментальное исследование.....	38
2.4. Методики статистической обработки результатов исследований.....	44
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.....	45
3.1. Влияние основных факторов сердечно-сосудистого риска на доклинический атеросклероз у военнослужащих МО РФ.....	45
3.2. Влияние маркеров воспаления на доклинический атеросклероз у военнослужащих МО РФ.....	53
3.3. Взаимосвязь толщины комплекса интима-медиа общих сонных артерий и доклинического атеросклероза у военнослужащих МО РФ.....	56
3.4. Значение лодыжечно-плечевого индекса у военнослужащих МО РФ с доклиническим атеросклерозом.....	61
3.5. Жесткость сосудов у военнослужащих МО РФ и её взаимосвязь с доклиническим атеросклерозом.....	63
3.6. Частота встречаемости структурных изменений сосудов у военнослужащих МО РФ.....	68
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	71
ВЫВОДЫ.....	79
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	80

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ....	81
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	82
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	84

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

В последние годы отмечается некоторая тенденция к снижению смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), однако сердечно-сосудистая патология остается ведущей причиной смертности в России. Около 1 млн. человек ежегодно погибает в нашей стране от ССЗ, из них 420 тыс. человек умирает в трудоспособном возрасте, что составляет около 30% населения нашей страны, 80% из них – мужчины [11].

Согласно данным статистических отчетов Министерства обороны РФ, ведущей причиной увольнения и смертности военнослужащих уже долгие годы являются сердечно-сосудистые заболевания, в том числе обусловленные, атеросклерозом.

В современной литературе достаточно четко и структурировано прописан алгоритм диагностики и лечения заболеваний, обусловленных атеросклерозом, таких как ишемическая болезнь сердца (ИБС), цереброваскулярная болезнь, облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей, а выполнение этого алгоритма в отношении клинических форм атеросклероза не вызывает трудностей для кардиологов [13]. Однако, заболевания обусловленные атеросклерозом не всегда диагностируются до момента наступления сердечно-сосудистых осложнений (ССО), и все чаще, клиницисты сталкиваются с пациентами, у которых дебютом ССЗ является инфаркт миокарда (ИМ) или мозговой инсульт (МИ). В связи с этим выявление заболеваний на стадии доклинического атеросклероза открывает широкие возможности в стратификации сердечно-сосудистого риска (ССР), что позволит выстроить стратегию ранней эффективной профилактики [15].

Степень разработанности темы исследования

Последние 10 лет увеличился научный интерес к донозологическим формам кардиологических заболеваний, в связи с чем было сформулировано определение

понятия доклинического атеросклероза. Согласно современным клиническим рекомендациям под доклиническим атеросклерозом понимают бессимптомное атеросклеротическое поражение сосудов, когда размер атеросклеротической бляшки не вызывает гемодинамической значимости [13].

На сегодняшний день известно более 200 факторов риска (ФР), воздействие которых в той или иной степени влияют на формирование атеросклеротического процесса. Все существующие ФР могут быть немодифицируемыми: возраст, пол, отягощенный наследственный анамнез; и модифицируемыми: артериальная гипертензия (АГ), дислипидемии, повышение глюкозы крови натощак, сахарный диабет, курение, избыточная масса тела, ожирение, гиподинамия, неправильное питание и т.д. Сочетанное влияние 2 и более ФР способствует прогрессированию атеросклероза и развитию ССО. Концепция суммарного ССР широко внедрилась в клиническую практику в связи с необходимостью оценки влияния каждого из ФР на развитие ССЗ. В настоящее время, создание профилактических программ, определение интенсивности медицинского вмешательства у конкретного обследуемого не представляется возможным без оценки суммарного ССР [14].

Все традиционные шкалы для оценки суммарного ССР обладают недостаточной предсказательной способностью в отношении ССЗ и их осложнений. Решение данного недостатка сводится к двум направлениям: первое – добавление в шкалы риска различных дополнительных маркеров (биохимических, инструментальных и т.д.), анамнестических данных, которые бы значимо увеличили стратификацию риска; второе – верификация при помощи методов прямой визуализации доклинического атеросклероза и тем самым определение ССР. Наиболее перспективным является второе направление, так как прямые методы визуализации позволяют верифицировать сам атеросклероз на доклинической стадии, а не его риск развития.

Верификация доклинического атеросклероза осуществляется при помощи нескольких методик: определение лодыжно-плечевого индекса (ЛПИ), путем измерения регионального систолического АД (САД) на артериях нижних и верхних конечностей, позволяет определить наличие и степень выраженности

атеросклероза периферических артерий; компьютерная томография (КТ) коронарных артерий с количественным подсчетом коронарного кальция, является наиболее объективным методом диагностики коронарного атеросклероза; дуплексное сканирование общих сонных артерий (ДС ОСА) позволяет определить утолщение комплекса интима-медиа (КИМ) общих сонных артерий (ОСА) и наличие в ОСА атеросклеротической бляшки.

За последние десятилетия собрано множество сведений, подтверждающих важность мониторинга артериальной жесткости как одного из маркеров, характеризующих сосудистое ремоделирование [24, 55, 56, 134]. Артериальная жесткость является независимым предиктором заболеваемости и смертности в разных популяциях. Хотя измерение скорости пульсовой волны считается «золотым стандартом» в оценке сосудистой жесткости, он имеет ряд ограничений: зависит от АД в момент измерения, техническая сложность измерения, и т.д. Японскими учеными был разработан новый параметр определения артериальной жесткости от аорты до лодыжки – сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (CAVI), основанный на параметре жесткости β , измеряемый с использованием устройства VaSera. Теоретически этот новый параметр и устройство имеют некоторые преимущества, такие как: независимость от уровня артериального давления во время измерения, высокая воспроизводимость и чувствительность, а также удобное для пользователя устройство с упрощенной процедурой измерения. [131]

Исследования показали высокие значения CAVI у пациентов с ИБС, взаимосвязь CAVI с тяжестью коронарного атеросклероза. Более того, CAVI прогностически более значим в отношении ИБС, чем скорость распространения пульсовой волны [120, 92].

В связи с вышеописанным, новый индекс жесткости CAVI и метод его неинвазивной диагностики у военнослужащих является особо актуальными для военной медицины. В практике специалистов медицинской службы ВС РФ наиболее доступными и используемыми будут высоковоспроизводимые и быстровыполнимые методики диагностики данного индекса жесткости. Одной из

этих методик является объемная сфигмографи, которая дает возможность оценивать показатели артериальной ригидности, а не только CAVI [12, 37, 49, 70].

Необходимо отметить, что параметры неинвазивной диагностики структуры и функции сосудов, к которым относится толщина КИМ общих сонных артерий и артериальная жесткость широко изучены и выявлена их прогностическая взаимосвязь с сердечно-сосудистыми осложнениями у людей страдающих АГ старших возрастных групп [51, 52, 124].

Разнообразные факторы сердечно-сосудистого риска могут проявлять негативное влияние в юношеском и молодом возрасте и приводить к возникновению неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в будущем, среднем возрасте [50, 55, 62, 67, 75]. Однако, отрицательный кумулятивный эффект факторов риска не всегда одинаков для индивидуумов, в связи с этим верификация доклинического атеросклероза позволяет наиболее точно определить ССР.

Таким образом, оценка методов неинвазивной диагностики доклинического атеросклероза у военнослужащих, изучение их взаимосвязи с факторами ССР, является важным аспектом в предупреждении неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

По верификации доклинического атеросклероза выполнено множество проспективных исследований, опубликованы данные мета-анализов, в рекомендациях по кардиоваскулярной профилактике написана глава по диагностике доклинического атеросклероза [13, 33, 41, 72, 81, 127, 154]. А вот вопросы диагностики жесткости сосудистой стенки, доклинического атеросклероза у военнослужащих в доступной литературе освещены недостаточно, отсутствуют данные о взаимосвязи доклинического коронарного атеросклероза с доклиническим атеросклерозом других сосудистых бассейнов и артериальной жесткостью. Не определены методики для скрининга доклинического атеросклероза у военнослужащих.

Все вышеописанное и определило цель и задачи проведенного исследования.

Цель исследования

Изучить особенности доклинического атеросклероза у военнослужащих МО РФ и его связь с факторами сердечно-сосудистого риска при помощи методов неинвазивной диагностики структурных изменений сосудов.

Задачи исследования

1. Изучить влияние факторов сердечно-сосудистого риска на выраженность доклинического атеросклероза у военнослужащих МО РФ.
2. Оценить взаимосвязь общевоспалительных маркеров (С-реактивный белок, фибриноген) с выраженностью доклинического атеросклероза.
3. Исследовать взаимосвязь толщины комплекса интима-медиа общих сонных артерий с выраженностью доклинического атеросклероза.
4. Оценить возможность использования сердечно-лодыжечного сосудистого индекса (CAVI) и лодыжечно-плечевого индекса (ABI) для комплексной диагностики доклинического атеросклероза.

Научная новизна

1. Автором впервые установлено, что распространенность доклинического атеросклероза у военнослужащих МО РФ сопоставима с распространенностью ССЗ, обусловленных атеросклерозом, в общей популяции.
2. Установлено, что у военнослужащих из основных факторов сердечно-сосудистого риска максимально негативное воздействие оказывают курение, гиподинамия в сочетании с низкой физической активностью, избыточная масса тела.
3. Определено, что наиболее прогностическим исследованием в отношении наличия доклинического атеросклероза является объемная сфигмография с подсчетом сердечно-лодыжечного сосудистого индекса.
4. Выявлено, что у данной группы исследуемых военнослужащих уровень С – реактивного белка (СРБ) имел высокую положительную корреляционную связь с доклиническим атеросклерозом, в то время как

показатели общего холестерина (ОХ), триглицеридов (ТГ), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) не коррелировали с выраженностью доклинического атеросклероза.

5. Показано, что методы функциональной диагностики и визуализации сосудов имеют наибольшую ценность в отношении диагностики доклинического атеросклероза в сравнении с лабораторными показателями липидного обмена.

Теоретическая и практическая значимость

Выявлена высокая частота встречаемости доклинического коронарного атеросклероза у военнослужащих МО РФ с такими факторами ССР как наследственность, предрасположенность к ССЗ, избыточная масса тела, курение, гиподинамия в сочетании с низкой физической активностью и профессиональными вредностями.

У военнослужащих с низким и средним сердечно-сосудистыми рисками с отягощенной наследственностью по ССЗ, с фактом курения, избыточной массой тела, гиподинамией в сочетании с низкой физической активностью и профессиональными вредностями, обоснована целесообразность включения в рамки диспансеризации методов объемной сфигмографии, дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий, КТ-коронарографии. Выявление у военнослужащих МО РФ с низким и средним сердечно-сосудистым риском структурных изменений сосудистой стенки позволит своевременно начать профилактические мероприятия.

Методология и методы исследования

Тип диссертационного исследования – поперечное одномоментное исследование изучения особенностей доклинического атеросклероза у военнослужащих МО РФ. Используются методы сравнительно-сопоставительного анализа и научно-исследовательские методы, такие как клинический, лабораторный, инструментальный, математико-статистический. В исследование

включено 103 военнослужащих МО РФ, из них – 41 с доклиническим атеросклерозом, верифицированным при помощи КТ-коронарографии, а также 62 военнослужащих МО РФ без верифицированного при КТ-коронарографии атеросклероза.

Положения, выносимые на защиту

1. У военнослужащих МО РФ с факторами сердечно-сосудистого риска (отягощенная наследственность по ССЗ, избыточная масса тела, курение, гиподинамия в сочетании с низкой физической активностью) отмечается высокая распространенность доклинического атеросклероза.

2. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний оказывают значимое влияние на структурные изменения сосудистой стенки, в частности на развитие доклинического атеросклероза у военнослужащих МО РФ.

3. У военнослужащих МО РФ курение значимо влияет на параметры, свидетельствующие об увеличении жесткости сосудов, повышении толщины комплекса интима – медиа общих сонных артерий, кальциевого индекса по Агатсону.

4. У военнослужащих МО РФ на выраженность доклинического атеросклероза, показатели жесткости артериальных сосудов, а также утолщение комплекса интима-медиа общих сонных артерий значимое влияние оказывает СРБ.

Степень достоверности и апробация результатов работы

Степень достоверности основывается на достаточном объеме, высокой информативности выполненных методик исследования, адекватной сопоставимости групп обследованных. Статистические методы обработки полученных данных соответствуют поставленным задачам.

Основные результаты диссертационного исследования доложены на итоговом Российском Национальном Конгрессе кардиологов 2016г., на юбилейной научной конференции «Кафедра факультетской терапии: сохраняя

традиции Боткинской школы» 2016 г., на Российском национальном конгрессе кардиологов 2017г., на научно – практической конференции «Актуальные вопросы высокотехнологичной помощи в терапии» 2017г., на VI Международном Образовательном форуме «Российские дни сердца». Основные материалы исследования опубликованы в 12 научных трудах, 2 из которых – в журналах, перечня ВАК.

Реализация работы

Результаты работы включены в приказ заместителя Министра обороны РФ №1035 от 08.12.2016г. Результаты работы используются в учебном процессе у слушателей факультета дополнительного и последипломного профессионального образования ВМедА.

Участие автора в сборе результатов исследования

Автор лично принимал участие в сборе результатов исследований, продемонстрированных в диссертации, обследовал военнослужащих, выполнял и проводил анализ результатов клинико-лабораторных и инструментальных исследований, выполнял статистико-математический анализ результатов исследования и подготавливал полученный материал к опубликованию в научные издания.

Структура и объем диссертации

Диссертация написана на 101 странице машинописного текста и включает в себя введение, обзор литературы, методологию, материалы и методы исследования, главу собственных исследований с обсуждением, заключение, выводы, практические рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы исследования и список литературы, в который входит 47 отечественных и 116 иностранных источников. Диссертационная работа иллюстрирована 20 таблицами, 3 рисунками и 2 схемами.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Роль факторов риска в развитии атеросклероза и его осложнений.

William Kannel предложил в 1961г. термин «фактор риска» в первом огромном эпидемиологическом исследовании, начало которого в 1947 году в Фремингеме. Изначально в исследование входило 5209 человек, в 1971 году включено 5124 мужчин и женщин второго поколения, а в дальнейшем - 3500 третьего поколения [97].

Эти многолетние наблюдения позволили определить факторы, влияющие на возникновение сердечно-сосудистых заболеваний и их прогрессирование, в том числе и атеросклероза, этиология их до конца неизвестна. Была выработана теория ФР для заболеваний, обусловленных атеросклерозом [7, 21]. Экспертами ВОЗ выделены наиболее значимые факторы сердечно-сосудистого риска: дислипидемия, артериальная гипертензия, курения, повышение уровня сахара в крови, сахарный диабет, избыточная масса тела или ожирение, сниженная физическая активность, отягощенная наследственность по ССЗ, патология свертывающей системы крови.

Все ФР подразделили на модифицируемые (изменяемые) и немодифицируемые (неизменяемые) [30, 96].

- Модифицируемые ФР: дислипидемия, АГ, курение, повышение уровня сахара натощак, сахарный диабет, ожирение, гиподинамия, низкая физическая активность, повышение инсулина крови, повышение уровня мочевой кислоты, различные факторы свертывания крови, злоупотребление алкоголем, стресс и др.

- Немодифицируемые ФР: пол, возраст (мужчины старше 45 лет, женщины старше 55 лет), отягощенная наследственность по ССЗ.

Наибольший интерес для профилактики оставляют за собой модифицируемые факторы сердечно-сосудистого риска. Основные ФР участвующие в развитии атеросклероза и его прогрессировании в течении десяти последних лет прочно сохраняют приоритет АГ, дислипидемия, курение. Участие этих ФР в развитии ИБС наиболее убедительно доказана, а распространенность

среди людей высокая. Так, присутствие лишь одного из основных факторов сердечно-сосудистого риска повышает вероятность смерти в течении 10 лет у мужчин среднего возраста на 50%, а сочетание двух ФР повышает этот риск на 166%. Гибель от ИБС и МИ при наличии трех основных факторов сердечно-сосудистого риска повышается в пять раз [27, 71, 98].

Что касается остальных факторов риска (сахарный диабет, повышенная масса тела, низкая физическая активность, стресс и др.), то также доказано их участие в болезнях сердца и сосудов. Модификация в сторону снижения данных ФР снижает развитие ССО. По данным клинических испытаний, проведенных Государственным научно-исследовательским центром профилактической медицины (ГНИЦ ПМ) факторы риска изолировано обнаруживаются лишь у 10-15% лиц, обычно встречается их сочетание, три и более факторов сердечно-сосудистого риска есть у 64% пациентов [19].

Фремингемским исследованием продемонстрирована корреляция между параметрами холестерина и частотой развития ИБС, в частности, инфаркта миокарда. Выяснилось, что вероятность развития ИБС отмечается при показателе ОХ 4-5 ммоль/л. Риск значительно увеличивается при подъеме ОХ до 5,7-6,2 ммоль/л, в четыре раза при - 6,7 ммоль/л и больше [23, 27]. Показатель ОХ от 5,2 до 6,5 ммоль/л – в два раза, а показатель ОХ более 7,8 ммоль/л – в три раза повышает гибель от ишемической болезни сердца [4, 78].

Проведенные в разных регионах России, эпидемиологические испытания, выявили, что у более 60% взрослых уровень ОХ больше 5,2 ммоль/л. У одной пятой людей ОХ выше 6,5 ммоль/л, и соответствует высокому риску ССЗ [4]. Значимость уровня ОХ при ССЗ и ССО отразилась в 4-х версиях Европейских рекомендаций по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний и в Российских рекомендациях по диагностике и лечению АГ (2008, 2010 гг.). Для здоровых людей референсные значения ОХ менее 5,0 ммоль/л и меньше, а показатель ЛПНП менее 3 ммоль/л [10, 35, 36].

Одним из ведущих факторов риска ССЗ является артериальная гипертензия, присутствие АГ в 3-4 раза повышает вероятность появления ИБС и МИ и в 2-4

раза вероятность появления хронической сердечной недостаточности (ХСН) [39, 40, 88, 90]. Возможность появления ИБС и ее осложнений напрямую зависят от уровня артериального давления. Максимальное обнаружение приходится на мягкую артериальную гипертензию, преимущественно все осложнения обусловлены ей, такие как МИ и ИМ [8, 16].

Выяснено, что линейную логарифмическую зависимость от АД имеет вероятность МИ. Показатель диастолического АД, больше 80 мм рт. ст., участвует в 57% МИ и 24% гибели от ИБС, также играет роль длительность и степень АГ. [93, 111, 141]. В исследовании MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial) включены 316099 мужчин от 35 до 57 лет без инфаркта миокарда в прошлом, анализируя данные в течении 6 лет, обнаружено, что низкий риск фатальной ИБС имели мужчины с ДАД меньше 75 мм рт. ст. и САД меньше 115 мм рт. ст. [75, 80]. С ДАД 85-89 мм рт. ст. вероятность ИБС была больше на 56% в сравнении. Если САД было 135-139 мм рт. ст. гибель от ИБС поднималась до 89 %. Гибель от ИБС отмечалась больше при ДАД 80-89 мм рт. ст. и САД 115 - 139 мм рт. ст., хотя данные цифры являются нормой [73, 121]. Материалы Фремингемского исследования показали модификацию прогностических показателей САД и ДАД с возрастом, так у людей младше 55 лет, что касается риска возникновения сердечно-сосудистых осложнений, преимущественно важным является ДАД, а в у пожилых в большей степени САД [73, 85, 141, 145, 156].

В России около 40 % смертей от ИБС у мужчин 40-59 лет ассоциированы с курением – наивысший уровень среди стран Европы, так как в странах Европы данный показатель не выше 20% [22, 74]. Курение табака в РФ среди мужского населения трудоспособного возраста составляет 70,5 % [31]. Лица старше 15 лет РФ курят 63,2 % мужчин и 10 % женщин [1]. Курение повышает смертность среди всех возрастов, но свыше всего значение данного фактора в возрасте до 60 лет [157]. У людей младше 50 лет курение в 2,5 раза повышает вероятность ИМ и в 1,5-2 раза вероятность гибели от ССЗ в отличие от некурящих [5, 138, 150, 161].

Избыточная масса тела, высокий уровень ОХ и ЛПНП сильно увеличивают вероятность возникновения ССЗ, обусловленных атеросклерозом, и их

осложнений [26]. Согласно статистике ВОЗ, 30 % людей в мире имеют повышенную массу тела и страдают ожирением. Ожирение и сахарный диабет 2 типа на сегодняшний день являются неинфекционными эпидемиями. За последние 40 лет количество людей с повышенной массой тела и ожирением в странах запада увеличилось в 2,6 раза среди мужского населения и в 2,3 раза среди женщин.

По результатам крупномасштабного исследования Observation Study on Cognitive function and SPB Reduction (OSCAR), проведенного в 2006 году (входило 7098 человек из 36 городов России) лица с индексом массы тела более 25 кг/м² обнаруживались в 28% случаев. Ожирение у населения РФ выявляется у 8,3% и 22,7% мужчин и женщин соответственно. Абдоминальное ожирение, самое прогностически неблагоприятное в отношении развития ССО, оно отмечается у 10,1% и 38,9% мужчин и женщин соответственно [110, 116, 136]. Избыточный вес тесно взаимосвязан с расстройством липидного обмена.

На сегодняшний день выявлено около 250 факторов риска, увеличивающих скорость формирования атеросклероза, доказанных лишь 50-60 ФР ССЗ [34, 111, 113].

Значимая проблема современного общества – низкая физическая активность. Выявлено, что низкая физическая активность участвует в развитии ишемической болезни сердца, мозгового инсульта, артериальной гипертензии, сахарного диабета 2 типа. В США почти 250 000 ранних смертей связаны с низкой физической активностью [27]. Данные исследований, проведенные в экономически развитых странах, в том числе и России, выявили, больше 70% населения этих стран имеют низкую физическую активность и всего лишь 20 % из них хотели повысить свою активность [30].

Вероятность ИБС у людей, с низкой физической активностью, примерно в 2 раза больше, чем у людей ведущих активный образ жизни [5, 28, 119].

В исследовании J. N. Morris, в течении 10 лет был проведен мониторинг жизни городских работников 40-65 лет [119, 126]. Выяснилось, что лица, выполняющие физические упражнения 3 раз в неделю и более, на треть снижали

риск развития внезапной сердечной смерти и ИМ [54, 119]. Помимо этого, регулярные физические упражнения оказывают выраженное воздействие на организм человека: снижают АД и вес, улучшают настроение, уменьшают стресс, улучшают реологические свойства крови, стабилизируют параметры липидограммы, увеличивают толерантность к глюкозе, уменьшают риск возникновения сахарного диабета 2 типа [80].

Согласно данным ВОЗ, около 10% главного экономического урона в европейских странах (количество потерянных лет трудоспособности) обусловлены потреблением алкоголя. Данная проблема высокоактуальна для Российской Федерации. По информации Госкомстата в России употребление чистого этанола на человека приходится 14-15 л, а каждый последующий употребляемый литр, по данным Всемирной Организации Здравоохранения, уменьшает продолжительность жизни на 11 месяцев у мужчин и на 4 месяца у женщин. Чрезмерное употребление алкоголя способствует подъему АД, увеличению веса, гипертриглицеридемии, с высокой частотой сочетается с курением и в конечном счете приводит к формированию ИБС [2, 11, 29].

Чрезмерное употребление алкоголя сильно сопряжено с различными психо-эмоциональными состояниями. Психосоциальные ФР, участвующие в формировании ССЗ, значимо отмечаются во времена социальных преобразований, что хорошо продемонстрировано в России. Распространенность тревожных расстройств от 6-17%, депрессий от 10% до 35% [69].

В современных исследованиях продемонстрировано, что жесткость сосудов является значимым предиктором общей и сердечно – сосудистой смерти у пациентов с неосложненной АГ [24, 95, 105, 106, 107, 147].

Демпфирующая и проводящая функция сосудов снижаются при многих патологических состояниях: артериальной гипертензии, сахарном диабете, почечной недостаточности, атеросклерозе и старении. Способность артерий сглаживать пульсовую волну, которая образуется за счет сердечного выброса, обусловлено их эластичностью. При снижении эластичности сосудистой стенки, поток крови

из левого желудочка выбрасываются в «регидную» или «жесткую» артериальную сосудистую систему [17].

Эластичность артерий зависит от пропорции ее компонентов, таких как эластин, коллаген и гладкомышечные волокна. Прочность артериям придает определенное соотношение этих компонентов – наибольшее содержание эластина в проксимальном отделе аорты, уменьшение его содержания в дистальной аорте и периферических артериальных сосудов, и преобладание коллагенновых волокон и гладкомышечных структур. При адекватном АД (оптимальном и нормальном) определяющим жесткость артерий является эластин, а при повышенном АД – коллагенновые структуры, данное расположение защищает сосуды от их разрыва. Также, плотность аорты определяется тонусом гладких мышечных волокон сосудов, который обусловлен медиаторами вазоконстрикции, синтезируемые эндотелиоцитами [9]. Нарушение демпфирующей функции сосудов есть результат двух взаимоопосредованных процессов, - атеросклероза и артериосклероза. При артериосклерозе начинается первичная дегенерация меди в грудном отделе аорты и больших центральных артериях, приводящая к их расширению и компенсаторной диффузной гипертрофии всех слоев артерии, приводя к увеличению жесткости артерий. Концентрическое сосудистое ремоделирование как правило формируется при увеличенном внутрисосудистом давлении, либо снижении тока крови, а в свою очередь, эксцентрическое ремоделирование формируется из-за увеличения тока крови [6, 151, 159]. Истончение стенки артерии, уменьшение гладкомышечного компонента меди, снижение экстрацеллюлярного матрикса и уменьшение соотношения толщины артериальной стенки и ее внутреннего диаметра, все это является морфологическими признаками эксцентрического ремоделирования артерий [93].

Выявлено, что жесткость сосудов взаимосвязана с возрастом и полом [9, 148], увеличением ЛПНП, снижением ЛПВП, гиперинсулинемией и гипергликемией, абдоминальным ожирением и эндотелиальной дисфункцией [32]. Скорее всего, большинство факторов сердечно-сосудистого риска проявляют себя через повышение жесткости сосудов, поэтому, увеличение ригидности

сосудов может быть интегральным маркером, определяющим ССР [63, 95, 105, 106, 140, 143, 147, 151]. Увеличение жесткости сосудов создает предпосылки к возрастанию систолического АД и уменьшению диастолического АД. Повышение скорости отражения пульсовой волны повышает конечное систолическое и пиковое давление в восходящей аорте, в связи с чем возрастает постнагрузка на левый желудочек, повышает его запрос в кислороде [63, 160].

Изучаются новые факторы риска, проводится активное исследование уже доказанных генетических маркеров, исследуется взаимосвязь окислительного стресса, повышенный уровень гомоцистеина, инфекционные агенты, участие воспаления в атеросклеротическом процессе и, наконец, участие метаболических нарушений на риск ССЗ и их ССО [81, 179, 230, 241, 243, 258].

Факторы риска - ожирение, сахарный диабет (СД), дислипидемия и артериальная гипертензия часто сочетаются, об этом говорят, проведенные за прошедшие 20 лет, эпидемиологические анализы данных взрослых популяций. [3, 19, 43, 45, 87, 100, 102].

Исследователь Reaven G. В 1988 году обозначил гипотезу о том, что инсулинорезистентность и высокий уровень инсулина крови вносят существенный вклад в развитие артериальной гипертензии, сахарного диабета 2 типа, ИБС и сформулировал понятие – метаболический синдром (МС), в него входило: повышенный уровень инсулина, нарушение толерантности к глюкозе, инсулинорезистентность, высокий уровень ЛПНП, снижение уровня ЛПВП и АГ. Reaven G. доказал, что все эти ФР тесно взаимосвязаны [130].

N.M. Kaplan в 1989 г. обозначил термин «смертельный квартет», который включал андройдное ожирение, нарушение толерантности к глюкозе, гиперинсулинемию и АГ, подчеркнув в наименовании, описанного им синдрома, высокий риск сердечно-сосудистых осложнений [45, 99].

Данная глава еще раз говорит о значимой взаимосвязи факторов сердечно-сосудистого риска, их потенцирующем влиянии друг на друга, и с увеличением этих факторов увеличивается вероятность развития ССО.

1.2. Стратификация индивидуального риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений

В экономически развитых странах эпидемиологическая важность основных факторов риска ССЗ достигла максимума. В этих странах, отрицательное влияние основных факторов риска эффективно снижается при выполнении профилактических мероприятий. Напротив, в странах с низким уровнем экономики отмечается рост основных ФР с прогнозируемым достижением пика к 2025г. [162]. Наиболее грамотным подходом к исправлению данной тенденции является направление сил на профилактику формирования ССЗ, то есть на раннее выявление, мониторинг и коррекцию ФР ССЗ.

В формировании и прогрессировании ССЗ значимое влияние оказывает степень выраженности факторов риска, их количество и сочетание. Позднее обнаружение и неправильная коррекция сердечно-сосудистого риска увеличивает риск ССО [46, 91, 47, 79].

Существует несколько моделей оценки индивидуального ССР. Фрамингемская шкала - это первая модель оценки ССР. В основу создания данной шкалы вошло довольно длительное проспективное исследование (Framingham Heart Study, 1949–1984 гг.), выполнение которого проводилось в городе Фрамингем (США). Данное исследование включало 5209 женщин и мужчин. По итогам Фрамингемского исследования установлены факторы риска ИБС, внезапной сердечной смерти, мозгового инсульта и недостаточности кровообращения. Данная шкала ССР может определить несмертельные и смертельные случаи коронарной болезни сердца в ближайшие 10 лет. ССР по данной шкале имеет два уровня: <20% – низкий риск и >20% – высокий. Риск от 10% до 20% характеризуется как средний, более 40% является очень высоким ССР. Вычисляется риск с учетом пяти факторов: возраст, пол, курение, значение систолического АД, уровень общего холестерина. В течение 15–20 лет данную шкалу широко использовали не только среди американцев, но и в европейской популяции [112]. Вскоре европейскими учеными были проведены исследования, в

которых оценивалась применимость фрамингемской шкалы на европейцах. В исследовании British Regional Heart Study применение фрамингемской шкалы повлекло за собой завышение абсолютного риска коронарной смерти на 47%, а суммарного показателя фатальных и нефатальных коронарных событий – на 57% [64]. Наиболее точная информация о суммарном ССР предоставляет математическая модель PROCAM, встроенная в компьютерную программу CERCA (Coronary Events Risk Calculator). Данная модель рассчитывает риск возникновения осложнений ИБС в ближайшие 8 лет среди мужчин, а также в постменопаузе у женщин. Для оценки ССР применяется на много больше ФР: возраст, наследственная отягощенность, инфаркт миокарда в анамнезе, статус курения, ОХ, ТГ, ЛПВП, систолическое АД, наличие сахарного диабета). Низким ССР является показатель менее 20%, а высоким – более 20%. Учитывая показатель ССР программа рассчитывает целевые значения ЛПНП, ТГ, ЛПВП. Данную компьютерную программу часто используют в научно-исследовательских работах, в связи с тем, что она высокоинформативна, в особенности у лиц с многочисленными ФР, например, с метаболическим синдромом [58]. Основное ограничение для массового использования данного метода – математическая модель программы разработана на исследовании немецкой популяции. В связи с тем, что каждая нация несет в себе социально-этнические особенности, использование этой программы на других популяциях неоправдано. В последующем были изобретены трансформированные вариации компьютерной программы PROCAM, в которых были учтены популяции всех европейских стран, в числе которых Россия. Тем не менее данная программа не столь доступна для масштабного использования в обыденной клинической практике. Европейская шкала SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) – эта модель оценки ССР, созданная экспертами Европейского общества кардиологов на основе информации крупномасштабных исследований, выполненных в разных 12 европейских странах, одна из которых – Россия, с включением свыше 205 тысяч пациентов [71]. Начало исследования приходится на конец 70х годов, а его продолжительность составляет 27 лет. В исследование входила оценка 10-летнего

риска развития смертельных исходов всех заболеваний, обусловленных атеросклерозом. Для оценки ССР оцениваются в качестве факторов риска пол, возраст, статус курения, систолическое АД, общий холестерин. Менее 5% считается низким риском, высоким от 5% до 10%, а более 10% считается очень высоким ССР. В сравнении с фрамингемским исследованием, в котором оценивался 10-летний риск развития любых коронарных событий, как смертельных, так и несмертельных, в европейской шкале SCORE оценивается 10-летний смертельный риск любых событий, обусловленных атеросклерозом (в том числе инфаркт миокарда, мозговой инсульт, атеросклероз периферических сосудов). В 2003 году исследователями разработаны две таблицы для оценки ССР: для стран с низким риском сердечно-сосудистых заболеваний (Франция, Испания, Греция, Бельгия, Швейцария, Италия, Португалия, Люксембург) и для стран с высоким риском (все оставшиеся европейские страны, в том числе Россия). В ближайшем будущем планируется создание таких таблиц для каждой отдельной страны за счет ее статистической информации (характера образа жизни, питания и других особенностей).

Для практического использования удобна шкала SCORE, однако она включает ряд ограничений. Во-первых, ССР возможно оценить лишь у лиц старше 40 лет. Во-вторых, количество факторов риска уменьшено до пяти (возраст, пол, статус курения, уровень систолического АД и ОХ), в результате чего в шкалу не включены дополнительные факторы, увеличивающие индивидуальный риск и, следовательно, не берутся во внимание при профилактических мероприятиях.

Все шкалы и методы оценки ССР достаточно хорошо прогнозируют риски развития ССЗ у людей с высоким и очень высоким риском. В старших возрастных группах, в связи с нарастающей экспозицией кумулятивного действия ФР, очевидно, что распространенность доклинического атеросклероза достаточно высока. В тоже время хорошо известен статистический парадокс профилактики или парадокс Роуза (the Rose Paradox), который гласит, что в группе пациентов высокого риска развивается меньше сердечно - сосудистых событий за

сравниваемые периоды времени, а преимущественное большинство событий происходят у лиц с низким и умеренным риском. Данный парадокс обусловлено тем, что людей с умеренным и низким риском несопоставимо больше, чем с высоким риском. Следовательно, существующие шкалы оценки риска обладают малой прогностической способностью у бессимптомных лиц умеренного и низкого риска [132].

В связи с этим становится необходимым выявлять людей, имеющих повышенный риск атеросклеротических событий с целью реализации эффективных профилактических мероприятий и мер по снижению этого риска. Множество научных данных подтверждают, что выявление доклинического атеросклеротического поражения сосудистой стенки может быть мощным инструментом прогнозирования ССР, а его лечение – гораздо более успешным способом органопротекции, борьбы с сердечно-сосудистыми заболеваниями и их осложнениями, чем лечение поздних стадий атеросклероза.

Для более точной оценки ССР все кардиологические сообщества стремятся визуализировать признаки атеросклероза на более ранних стадиях, применяя для этого различные инструментальные методы исследования. Помимо этого, кардиологи пытаются найти наиболее объективный, экономически выгодный и легко получаемый параметр ССР.

1.3. Ненвазивные методы диагностики структурных изменений сосудов

Для верификации структурных изменений сосудов, в частности доклинического атеросклероза, используется определение ЛПИ, путем измерения АД на нижних и верхних конечностях, значение отношения систолического АД на лодыжке к систолическому АД на плече и является ЛПИ, данный индекс дает возможность определить наличие и степень выраженности периферического атеросклероза нижних конечностей. Наиболее объективными методами неинвазивной диагностики доклинического атеросклероза является КТ-коронарография с оценкой коронарного кальция, вычисляемого в единицах коронарного кальциевого индекса или кальциевого индекса по Агатсону, а также определение толщины КИМ ОСА с помощью УЗИ [13].

Выявляемые, при помощи КТ-коронарографии, кальциевые депозиты в коронарных артериях являются частью атеросклеротического процесса. Кальцификация подтверждает наличие доклинического коронарного атеросклероза. Степень кальцификации коронарных артерий коррелирует с выраженностью атеросклероза. По данным европейских исследований у пациентов с верифицированной ИБС выраженность коронарного кальциноза выше по сравнению с пациентами без клинических проявлений атеросклероза. Методика количественной оценки коронарного кальция основывается на коэффициенте ослабления рентгеновского излучения, выраженный в единицах Хаунсфилда. Для расчета включения кальциевых депозитов рекомендуется использовать шкалу Агатсона. Отсутствие коронарного кальция имеет очень высокую прогностическую ценность, так нулевой кальциевый индекс (КИ) по Агатсону свидетельствует об отсутствии значимого сужения коронарных артерий. Исследователями показана тесная взаимосвязь между наличием коронарного кальция и ИБС, а высокий КИ по Агатсону являлся независимым предиктором ИБС. Таким образом, КИ по Агатсону, подсчитанный при помощи КТ-коронарографии, позволяет лучше прогнозировать кардиоваскулярный риск. Показаниями к определению КИ по Агатсону является уточнение риска

фатальных событий у лиц с ССР по шкале SCORE от 5% до 10% [48]. В то же время в некоторых европейских исследованиях показано наличие кальцификации коронарных артерий у пациентов с низким риском атеросклероза, поэтому прогностическая значимость коронарного кальция требует дальнейшего изучения [44].

Важным маркером поражения сосудистого русла является толщина КИМ ОСА [13]. Необходимо обозначить, что клиническое значение имеет не только выраженность стеноза артерии, но и динамика утолщения КИМ ОСА. Скорость прогрессирования увеличения КИМ ОСА нарастает у пациентов с АГ, а утолщение КИМ ОСА на 0,03 мм увеличивает относительный риск инфаркта миокарда или сердечно-сосудистую смерть в 2,2 раза и в 3,1 раза риск любых ССО [60].

Доклинический атеросклероз ОСА выявляется у молодых лиц и неуклонно прогрессирует в течение последних десятилетий [117]. Динамика верификации атеросклероза у асимптомных лиц среднего возраста приближается к 100% [153]. В ряде исследований, утолщение КИМ ОСА в трудоспособном возрасте больше среди мужского населения [91, 146].

В исследовании SMART обнаружено, что КИМ ОСА взаимосвязана с тяжестью поражения коронаров и является предиктором поражения дистальных и средних венечных артерий [66]. Было выявлено, что вероятность поражения венечных артерий возрастает при средней толщине КИМ ОСА более 0,91 мм. Показано, что увеличение толщины КИМ ОСА сильно коррелировало со случаями инфаркта миокарда (1.34 против 1.24), в то время как толщина КИМ ОСА – со случаями МИ (1.28-1.25) [68]. При мета-анализе 8 крупных исследований, включавших 37197 пациентов, были получены данные, свидетельствующие о том, что увеличение толщины КИМ ОСА на 0,1 мм приводит к увеличению риска развития инфаркта миокарда с 10% до 15%, а МИ с 13% до 18% [109].

В последнее время большое внимание уделяют методам, позволяющим в режиме скрининга выявить патологию состояния артериальной стенки,

артериальную жесткость. Данные методики предназначены для широкого применения в практике врача и, в связи с этим, должны иметь определенные характеристики, первоначально, обладать высокой точностью измерений и достаточно высокой специфичности и чувствительности, быть просты в использования и иметь низкую стоимость и высокую воспроизводимость.

В последние годы выпущено несколько неинвазивных приборов, удобных для использования в практике врача-клинициста. Разнообразные методы направлены на расчете суррогатных показателей для определения сосудистой жесткости [106, 125]. Приборы для определения жесткости артериальной стенки классифицируют по разновидностям исследуемой артериальной ригидности [106]:

1. Устройства для оценки системной сосудистой жесткости. В сущности их работы лежат: модифицированная модель Windkessel (HDI/PulseWaveCR-2000), метод площади и, наконец, подсчет отношения ударного объема к пульсовому давлению.

2. Приборы для подсчета сегментарной (региональной) артериальной жесткости. Специализированы для оценки скорости распространения пульсовой волны (СРПВ). Каротидно-феморальную СРПВ (СРПВкф) оценивают с использованием датчика давления – механотрансдуктора (Complior), высокочастотной аппланационной тонометрии (SphygmoCor), доплеровской методики (UltrasoundSystems) и эхо-трекинговых систем (WallTrack, Artlab). На сегодняшний день исследование каротидно-феморальной пульсовой волны считается «золотым стандартом» для оценки эластических характеристик стенок артерий. Для устройства VaSera-1500 (Fukuda Denshi) скорость распространения пульсовой волны оценивается плече-лодыжечным методом.

3. Устройства для оценки локальной ригидности поверхностных артериальных сосудов. Эхо-трекинг – основополагающая система работы данных устройств, то есть мониторинг движений артериальной стенки в режиме реального времени с использованием специализированных ультразвуковых

датчиков (WallTrack, Artlab, NIUS). Помимо этого, для оценки локальной жесткости сосудов применяется магнитно-резонансная томография.

4. Приборы для оценки отраженной волны с использованием подсчета индекса аугментации (AI). Для исследования периферической пульсовой волны применяется пальцевая плетизмография (Fukuda Electric Co). Скорость распространения пульсовой волны, индекс аугментации и центральное давление в аорте – самые часто оцениваемые всеми техническими приборами параметры. СРПВкф оценивают, рассчитывая время прохождения (Δt) между основаниями пульсовых волн, зафиксированных на сонной и бедренной артериях, что соответствует скорости пульсовой волны в аорте, которая, как известно, представляет собой сосуд эластического типа. СРПВ в аорте – метод оценки СРПВ с использованием расчета времени начала пульсовой волны, регистрируемой с плечевой и бедренной артерий [163]. Исследование центрального давления в аорте, показывающее изменения эластических компонентов сосуда, также дает возможность определить степень риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний. AI используется для количественной характеристики отраженной пульсовой волны. Отношение ударной волны, возникающей во время увеличения давления в аорте, к отраженной волне, регистрируемой на сонной артерии и плечах во время систолы – так рассчитывается данный индекс, он положительно коррелирует с аортальной жесткостью, повышается в зависимости от выраженности атеросклероза и связан с возрастной динамикой [163].

Трудности в применении СРПВ обусловлены тем, что уровень АД во время измерения данного параметра оказывает выраженное на него влияние. Поэтому при высоком АД определить патологические структурные изменения артериальной стенки, а также выраженность атеросклеротического процесса по СРПВ невозможно – необходимо провести предварительную коррекцию АД [89]. Японские ученые в качестве альтернативного варианта предлагают более простую и быстровыполнимую методику – определение плече-лодыжечной СРПВ (СРПВпл). Однако СРПВпл напрямую не характеризует эластичность аорты, что

ставит под сомнение вероятность использовать ее в клинической практике. Учитывая это, появилась потребность в более независимой оценке сосудистой жесткости. Hayashi et al. рекомендуют применять параметр артериальной жесткости β , который отражает локальную жесткость артериального сосуда. Расчет этого параметра базируется на записи изменения диаметра артерии в соответствии с динамикой АД, однако параметр жесткости β не зависит от показателей артериального давления. Kawasaki et al. представили жесткость β как $\ln(P_s/P_d) \times D/\Delta D$ (где P_s – систолическое артериальное давление, P_d – диастолическое артериальное давление, D – диаметр артерии, ΔD – изменение диаметра). Данный показатель рассчитывается с использованием эхо-трекинговых систем. Несмотря на это, параметр β показывает лишь свойства отдельного участка артерии; кроме этого, для специализированных ультразвуковых устройств необходимо рассчитывать $D/\Delta D$. Учитывая это, появилась потребность в современном параметре, без влияния АД, который бы определял жесткость артерии в целом [137]. Японскими учеными был внедрен CAVI – сердечно-лодыжечный сосудистый индекс, который дал возможность решить трудности, обусловленные зависимостью от артериального давления. CAVI характеризует истинную аортальную жесткость, ригидность большеберцовой и бедренной артерий. Методика подсчета CAVI легка в проведении и не подразумевает сложного технического обучения. Сердечно-лодыжечный сосудистый индекс определяется по ФКГ, ЭКГ, регистрации волн с большеберцовой и плечевой артерий, с применением специальных формул для расчетов. Данный индекс зависит, преимущественно, от ригидности и податливости восходящего отдела аорты, что дает возможность широко применять его для верификации атеросклероза магистральных артерий. Уравнение Bramwell–Hill характеризует взаимосвязь между объемным эластическим модулем и скоростью распространения пульсовой волны: $PWV^2 = \Delta P/\rho \times V/\Delta V$, (1) где PWV – СРПВ; ΔP – пульсовое давление; V – объем кровеносного сосуда; ΔV – изменения объема; ρ – плотность крови. Согласно формуле (1) следует: $V/\Delta V = D/\Delta D/2 = 2\rho/\Delta P \times PWV^2$, (2) где D – диаметр сосуда; ΔD – изменения диаметра. Учитывая,

что $\beta = \ln(P_s/P_d) \times D/\Delta D$, $\beta = \ln(P_s/P_d) \times 2\rho/\Delta P \times PWV^2 = CAVI$. Следовательно, сердечно-лодыжечный сосудистый индекс характеризует аортальную жесткость, ригидность большеберцовой и бедренной артерий и не зависит от артериального давления. Для практичности сравнения со скоростью распространения пульсовой волны уравнение преобразовывается: $CAVI = a\{(2\rho/\Delta P) \times \ln(P_s/P_d) PWV^2\} + b$, где P_s – систолическое артериальное давление; P_d – диастолическое артериальное давление; $\Delta P: P_s - P_d$; ρ – плотность крови; a и b – константы [137]. На рисунке 1 изображено измерение CAVI. В соответствии с рекомендациями изобретателей CAVI, патологическим принято считать показатель CAVI 9,0 и более [37]. Японскими экспертами продемонстрировали возможность применения сердечно-лодыжечного сосудистого индекса в качестве скринингового метода для верификации атеросклероза.

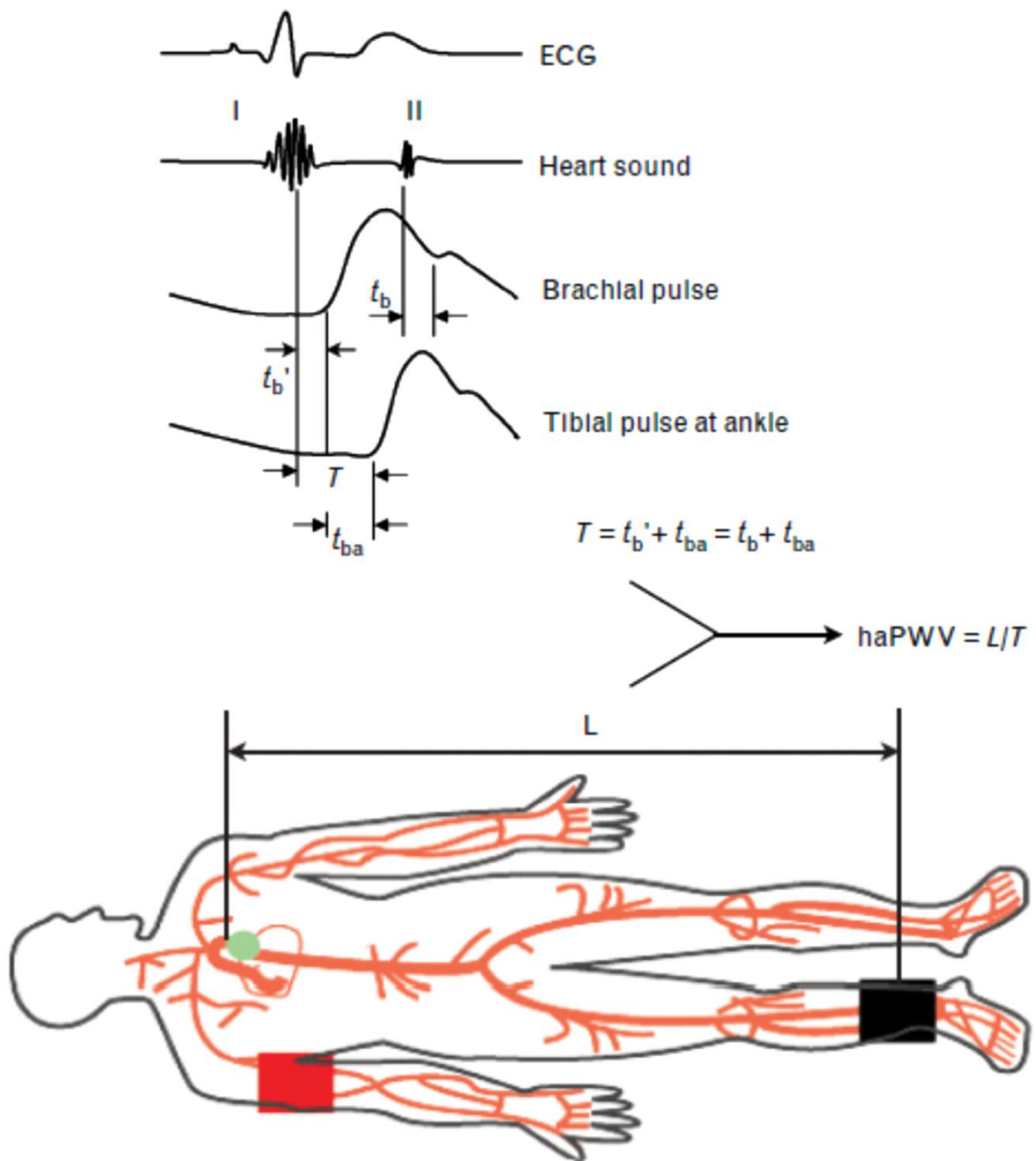


Рисунок 1. Измерение CAVI

Бесспорно, материалы клинических исследований по изучению сердечно-лodyжечного сосудистого индекса, которые имеет в распоряжении современная медицинская наука, представляют большой интерес. Японские исследователи считают, что, невзирая на все преимущества СРПВпл, CAVI представляет собой наиболее высокоэффективный диагностический метод для определения сосудистой ригидности [106].

Накапливается большое количество исследований по применимости CAVI в клинической практике. Все чаще отмечают, что высокое значение CAVI проявляет высокую прогностическую ценность при атеросклеротических заболеваниях, таких как ИБС, МИ, а также отмечается у большинства людей с различными факторами ССР. На фоне модификации факторов риска, отмечалось снижение CAVI. Кроме того, недавно была отмечена роль CAVI в качестве предиктора сердечно-сосудистых событий [133].

Однако клиническая ценность данного индекса требует последующего изучения в проспективных исследованиях.

ГЛАВА 2. МЕТОДОЛОГИЯ, МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Методология и дизайн исследования.

Настоящее исследование посвящено изучению доклинического атеросклероза, ФР ССЗ, жесткости сосудистой стенки, толщины КИМ ОСА и т.д. у здоровых и практически здоровых военнослужащих мужского пола МО РФ.

Тип настоящего исследования – поперечное одномоментное исследование доклинического атеросклероза у военнослужащих МО РФ при помощи неинвазивных методов исследования. Первоначально в период с 2015 г. по 2018 г. в центральной клинико-диагностической поликлинике Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, во время периодов диспансеризации, проводился набор военнослужащих МО РФ, имеющих, согласно приказа МО РФ № 800: «группу состояния здоровья I, то есть «здоровые» - сюда относили военнослужащих МО РФ с последствиями острых заболеваний дыхательной системы без нарушения функций бронхолегочного аппарата; последствиями травматических повреждений без нарушения функции систем и органов; искривлениями носовой перегородки без нарушения носового дыхания; доброкачественными неоплазиями кожных покровов в области повышенной травматизации во время ношении военной формы одежды; ретенированными и импактными зубами, а также имеющих группу состояния здоровья II – «практически здоровые», к ним относят военнослужащих МО РФ с хроническими заболеваниями без нарушения функций органов и систем, имеющих проявления их последствий, эпизодические обострения, не способные ограничить выполнение общих, специальных и должностных обязанностей военнослужащих МО РФ, к данной группе относят также военнослужащих МО РФ, имеющих вероятность возникновения различных заболеваний, а также подвергающихся воздействию профессиональных вредных факторов военного труда. Во II группу состояния здоровья «практически здоровые», кроме того, включались военнослужащие МО РФ, имеющие: последствия перенесенных заболеваний и травм нервной системы в виде отдельных неврологических симптомов без нарушения, или с

незначительным нарушением функций без обострения и без тенденции к прогрессированию; умеренно выраженную нейроциркуляторную астению; функциональные расстройства желудка; гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь, эндоскопически негативную форму; хронический гастрит с нормальной и повышенной секреторной функцией; хронический атрофический гастрит; функциональное билиарное расстройство сфинктера Одди; язвенную болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки при отсутствии обострений в течение последних 5 лет; начальные формы геморроя без кровотечений и ущемлений» [25]. От всех исследуемых получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Следующим этапом было заполнение отобранными военнослужащими МО РФ специализированного бланка для выявления факторов сердечно-сосудистого риска таких как: отягощенная наследственность по ССЗ, которая включала информацию о ранних сердечно-сосудистых заболеваниях в семье (для мужчин до 55 лет, для женщин до 65 лет), инцидентов внезапной сердечной смерти, гипертонической болезни, СД, подагры у родственников; определены статусы курения – курящими считали тех, чей стаж курения составлял не менее 1 года, а число выкуриваемых папирос/сигарет ежедневно не меньше 5 штук; гиподинамия в сочетании с низкой физической активностью – гиподинамией считалось сидячее положение более 5 часов в день, низкой физической активностью считалось – менее 150 минут в неделю (30 минут 5 дней в неделю) аэробной физической активностью или менее 75 минут в неделю (по 15 минут 5 дней в неделю); избыточная масса тела – измерялись антропометрические показатели: вес и рост, определялся индекс массы тела (ИМТ). ИМТ рассчитывали при помощи формулы: $\text{ИМТ} = \text{вес тела (кг)} / \text{рост (м}^2\text{)}$. Нормальным считали $\text{ИМТ} < 25 \text{ кг/м}^2$, ИМТ в пределах от 25 кг/м^2 до 30 кг/м^2 считали как избыточную массу тела. В исследование включались те, кто имел все перечисленные факторы ССР.

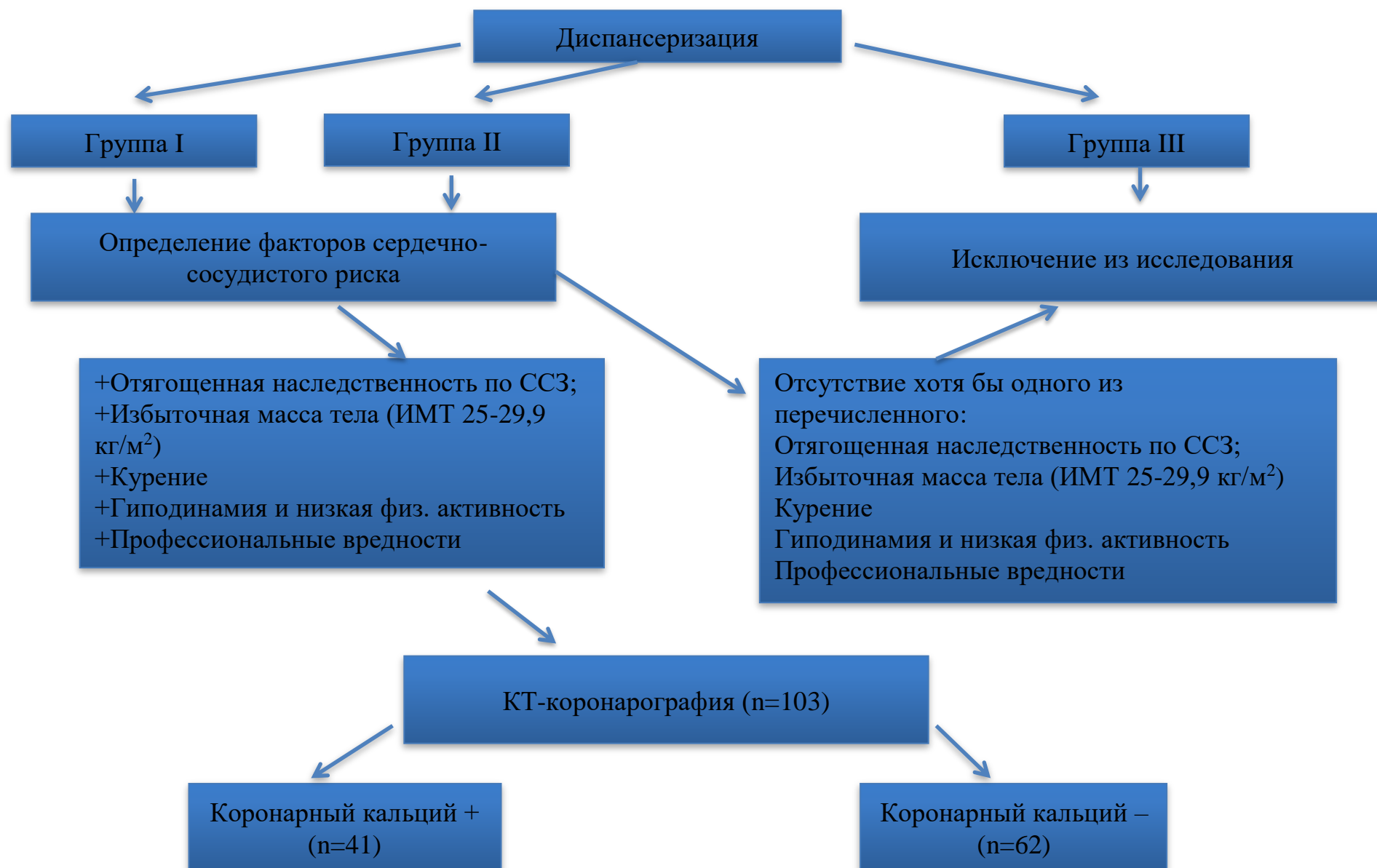
Далее, включенным в исследование военнослужащим МО РФ, на базе кафедры рентгенологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова выполнялась КТ-коронарография с определением коронарного кальция и

подсчетом кальциевого индекса по Агатсону, после чего пациенты были разделены на 2 группы, те которые имели кальциноз коронарных артерий, т.е. доклинический коронарный атеросклероз – 41 военнослужащий МО РФ, и те кто не имел кальциноза коронарных артерий, т.е. не имели атеросклеротического процесса в коронарном русле – 62 военнослужащих МО РФ.

Далее в обеих группах на кафедре факультетской терапии имени С.П. Боткина Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова было проведено лабораторное и инструментальное обследование военнослужащих МО РФ.

Заключительный этап исследования включал статистическую обработку полученных данных, формирование выводов исследования и разработка практических рекомендаций. Дизайн исследования представлен на схеме 1.

Схема 1. Дизайн исследования



2.2. Общая характеристика обследованных военнослужащих.

В исследование было включено 103 военнослужащих мужского пола МО РФ, прошедших на момент исследования диспансеризацию согласно приказу Министра обороны РФ № 800, с группами состояния здоровья: I группа – «здоровые» и II группа – «практически здоровые» и имеющие факторы сердечно-сосудистого риска, которыми выполнена КТ-коронарография с определением коронарного кальциноза и подсчетом кальциевого индекса по Агатсону. Средний возраст всех военнослужащих МО РФ составил $38,91 \pm 7,82$ года. От всех военнослужащих МО РФ было получено добровольное информированное согласие на участие в диссертационном исследовании.

Критерии включения в исследование:

1. Действующий военнослужащий МО РФ по контракту, в том числе прапорщики и офицеры;

2. Группа состояния здоровья I или II согласно приказу Министра обороны РФ № 800 (т.е. отсутствие хронических заболеваний, которые исключали во время диспансеризации, с умеренным или выраженным нарушением функций органов и систем, снижающие их работоспособность);

3. Наличие всех перечисленных факторов сердечно-сосудистого риска: отягощенная наследственность по ССЗ, которая включает в себя информацию о ранних сердечно-сосудистых заболеваниях в семье (для мужчин до 55 лет, для женщин до 65 лет), инцидентов внезапной сердечной смерти, гипертонической болезни, СД, подагры у родственников; курение – курящими считали тех, чей стаж курения составлял не менее 1 года, а число выкуриваемых папирос/сигарет ежедневно не меньше 5 штук; гиподинамия в сочетании с низкой физической активностью – гиподинамией считалось сидячее положение более 5 часов в день, низкой физической активностью считалось – менее 150 минут в неделю (30 минут 5 дней в неделю) аэробной физической активностью или менее 75 минут в неделю (по 15 минут 5 дней в неделю); избыточная масса тела – ИМТ рассчитывали при

помощи формулы: $\text{ИМТ} = \text{вес тела (кг)} / \text{рост (м}^2\text{)}$. ИМТ от 25 кг/м² до 30 кг/м² характеризовали как избыточную массу тела [13]

4. Выполнение КТ-коронарографии с подсчетом кальциевого индекса по Агатсону;
5. Отсутствие критериев исключения.
6. Добровольное информированное согласие на исследование.

Критериями исключения из исследования явились:

1. Группа состояния здоровья III согласно приказу Министра обороны РФ № 800 (т.е. наличие хронических заболеваний - гипертонической болезни II и III стадии, ИБС, ХСН, нарушений сердечного ритма, СД, атеросклероза сосудов нижних конечностей, сонных артерий, требующих непрерывного медикаментозного лечения).

2. Отсутствие хотя бы одного фактора сердечно-сосудистого риска: отягощенная наследственность по ССЗ, которая включает в себя информацию о возникновении ранних сердечно-сосудистых заболеваний в семье (для мужчин до 55 лет, для женщин до 65 лет), инцидентов внезапной сердечной смерти, гипертонической болезни, СД, подагры у родственников; курение – курящими считали тех, чей стаж курения составлял не менее 1 года и количество выкуриваемых папирос/сигарет не менее 5 в день; гиподинамия в сочетании с низкой физической активностью – гиподинамией считалось сидячее положение более 5 часов в день, низкой физической активностью считалось – менее 150 минут в неделю (30 минут 5 дней в неделю) аэробной физической активностью или менее 75 минут в неделю (по 15 минут 5 дней в неделю); избыточная масса тела – ИМТ определяли по формуле: $\text{ИМТ} = \text{вес тела (кг)} / \text{рост (м}^2\text{)}$. ИМТ от 25 кг/м² до 30 кг/м² характеризовали как избыточную массу тела [13]

3. Отказ от исследования;

Все включенные в исследование военнослужащие МО РФ были разделены на 2 группы: группа, которые имели кальциноз коронарных артерий по данным

КТ-коронарографии, т.е. имели доклинический коронарный атеросклероз – 41 военнослужащий МО РФ, и контрольная группа тех, кто не имел кальциноза коронарных артерий по данным КТ-коронарографии, и следовательно не имели признаков доклинического коронарного атеросклероза – 62 военнослужащих МО РФ. Характеристика включенных в исследование военнослужащих МО РФ представлена в таблице 1.

Таблица 1. Характеристика военнослужащих МО РФ, включенных в исследование

Показатель	С доклиническим атеросклерозом (n=41)	Без атеросклероза (n=62)
Средний возраст, лет	44,61±2,12	33,41±2,32
Индекс массы тела, кг/м ²	28,34±1,27	27,28±1,14
Стаж курения, лет	21,11±1,67	6,74±2,13
Гиподинамия, часов	6,57±1,28	6,14±1,12

Согласно таблице 1 военнослужащие МО РФ с доклиническим коронарным атеросклерозом были старше военнослужащих МО РФ без атеросклероза. Индекс массы тела у военнослужащих МО РФ с доклиническим атеросклерозом был несколько больше, чем у военнослужащих МО РФ без атеросклероза. Значительно дольше имел место стаж курения у исследуемых с доклиническим коронарным атеросклерозом, чем без него (21,11±1,67 против 6,74±2,13). Гиподинамия также была несколько больше у военнослужащих МО РФ с доклиническим атеросклерозом, чем без него.

2.3. Методы исследования

2.3.1. Лабораторное исследование

У всех исследуемых военнослужащих МО РФ проводился забор крови в утренние часы, натощак (после ночного голодания не менее 12 часов). Лабораторное исследование включало в себя определение липидного профиля (уровня липопротеидов очень низкой плотности, липопротеидов низкой плотности, липопротеидов высокой плотности, общего холестерина, триглицеридов), которое выполнялось на анализаторе Hitachi-917 (компания «ROCHE Diagnostics», Швейцария) Всем военнослужащим МО РФ выполнялось определение уровня С-реактивного белка (СРБ). Сывороточную концентрацию СРБ (нормальный уровень ≤ 5 мг/л) измеряли иммунонефелометрическим методом при помощи анализатора BN ProSpec (компания «Siemens», Германия). Всем исследуемым выполнялось определение уровня фибриногена по методу Clauss на автоматическом коагулометре ACL-9000 (компания «Instrumentation Laboratory», США).

2.3.2. Инструментальное исследование

В настоящем исследовании использовались следующие методы инструментальной диагностики:

- КТ-коронарография;
- УЗИ толщины КИМ ОСА;
- Объемная сфигмография на аппарате Vasera 1500N, включающая определение сердечно-лодыжечного сосудистого индекса (CAVI) и лодыжечно-плечевого индекса (ABI);

Определение содержания кальция коронарных сосудов применяется в различных скрининговых исследованиях. Опыт многих исследователей и клиницистов демонстрирует, что для этого наиболее применима неинвазивная КТ-коронарография.

Скрининговое исследование коронарного кальция, осуществляемого с помощью КТ-коронарографии, является самым объективным неинвазивным методом верификации коронарного атеросклероза и может быть рекомендован для обследования пациентов с умеренным риском развития ССО по шкале SCORE. Выраженный кальциноз коронарных артерий ассоциируется с высокой вероятностью ССО. Риск ССЗ коррелирует с уровнем кальция коронарных артерий.

На рисунке 1 и 2 отмечены депозиты кальция при исследовании методом КТ.



Рисунок 2. Депозиты кальция в коронарных артериях при исследовании методом КТ.

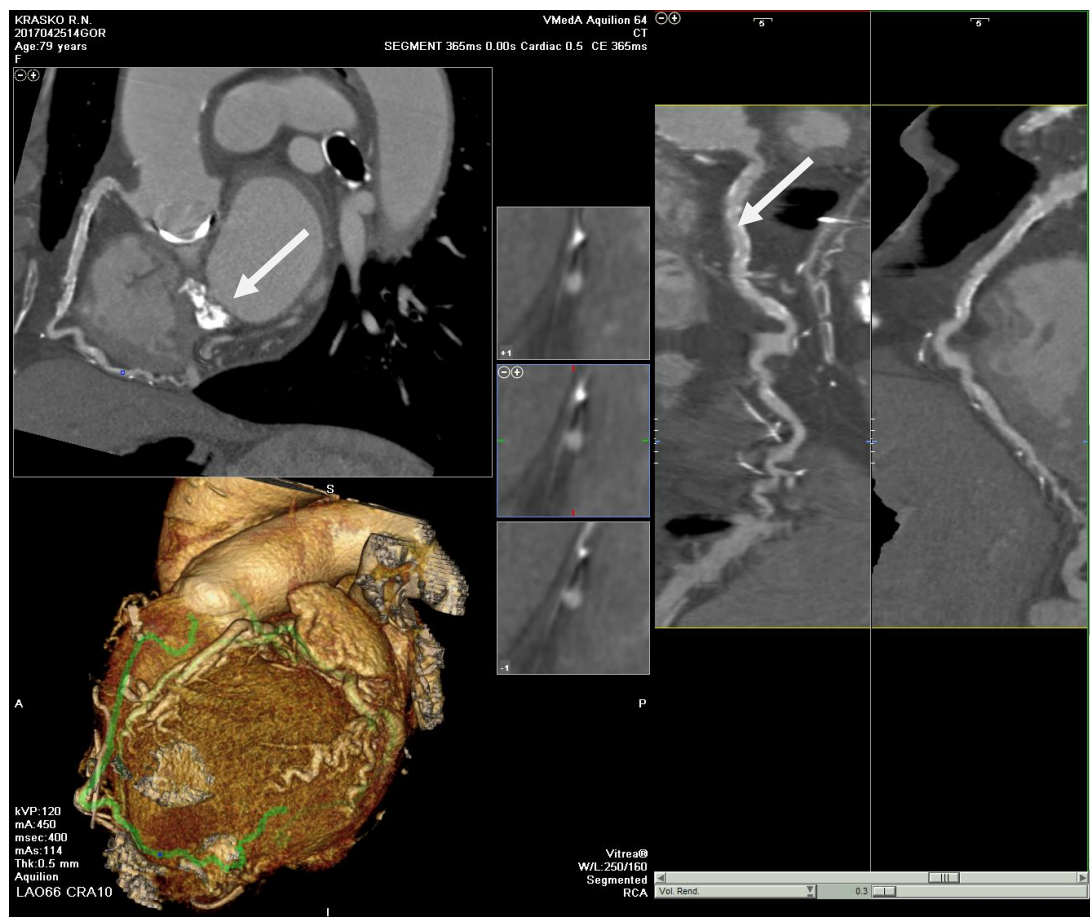


Рисунок 3. Депозиты кальция в коронарных артериях при исследовании методом КТ.

КТ-коронарография выполнялась на томографе «Toshiba Aquilion 64», Япония. Исследование выполнялось натощак (не менее 3 часов после приема пищи), перед исследованием выполнялась катетеризация периферической вены для введения контрастного вещества, при ЧСС в покое $> 65-70$ уд/мин использовался бета-блокатор (50 мг метопролола за 1 час до исследования). Пациент укладывался на спине с поднятыми руками, далее выполнялось однофазное внутривенное контрастирование, спустя 10 секунд после введения контрастного препарата выполнялась низкодозовая томография в кино-режиме (0,5 кадров/с) на уровне восходящей аорты, в дальнейшем при достижении уровня контрастирования восходящей аорты 140 единиц Хаунсфилда томография сердца начиналась с задержкой 6 секунд. Далее выполнялась стандартная реконструкция аксиальных изображений, полученных в момент, соответствующий 75% сердечного цикла (RR), т.е. концу диастолы. При неудовлетворительном

изображении отдельных сегментов коронарных артерий, выполнялась дополнительная реконструкция в другие фазы сердечного цикла. Количественное определение степени выраженности кальциноза основано на коэффициенте рентгеновского поглощения и площади кальцинатов и может быть выражено в единицах коронарного кальциевого индекса. Фактор плотности вычисляли по пиковой плотности зоны кальциноза, выражаемой в единицах Хаунсфилда (Hounsfield units – HU). Кальциноз коронарных артерий определяется как участок плотностью более 130 HU. Подсчет кальциевого индекса осуществлялся по методике А. Агатстона: коронарный кальциевый индекс рассчитывался посредством умножения площади кальцинированного участка венечной артерии на фактор плотности, который рассчитывается по пиковой плотности на участке кальциноза (градуирован от 1 до 4 в зависимости от значения HU). Общий коронарный кальциевый индекс вычислялся как сумма индексов во всех срезах [48].

Выделяют 4 градации коронарного кальциевого индекса, которые характеризуют категорию риска, вероятность коронарного атеросклероза, риск сердечно-сосудистых осложнений и относительный риск [48] (таблица 2)

Таблица 2. Показатели кальциевого индекса по Агатсону

Кальциевый индекс по Агатсону	Категория риска	Вероятность коронарного атеросклероза	Риск сердечно-сосудистых осложнений (в год)	Относительный риск
0	Очень низкий	<1%	<0,1%	1
1-80	Низкий	Низкая	0,2%	2
81-400	Умеренный	Вероятен минимальный или умеренный стеноз	1%	10
>400	Высокий	Высокая вероятность стенозирующего поражения	4,8%	25

УЗИ толщины комплекса интима-медиа общих сонных артерий выполнялось всем военнослужащим, прошедшим КТ-коронарографию, на ультразвуковом устройстве «Vivid 5» (компания «General Electric», США). Толщина стенки сосуда оценивалась в дистальной трети ОСА на протяжении 1 см от ее бифуркации по задней стенке во время диастолы, в области бифуркации, в устье внутренней сонной артерии с двух сторон с использованием датчика высокого разрешения (7,5 МГц). Толщина КИМ определялась как промежуток между двумя эхогенной линиями исследуемого сосуда, где первая линия – граница между просветом и сосудистой стенкой (tunica intima), а вторая – прослойка коллагена в адвентиции (tunica adventicia). В исследовании оценивалось среднее максимальное значение, полученное с одной из сторон. Экспертами ВНОК в 2011 г. выбраны нормальные значения толщины стенки $< 0,8$ мм, утолщение КИМ ОСА - $0,8-1,3$ мм, а бляшкой принято считать фокальное утолщение стенки просвета артерии высотой $> 1,3$ мм.

Для оценки жесткости сосудистой стенки использовался метод объемной сфигмографии. Всем военнослужащим МО РФ, прошедшим КТ-короанргграфию, выполнялись измерения на приборе «VaSera-1500N» («FukudaDenshi», Япония) автоматически. Исследование на приборе VaSera-1500N проводилось в тихой комнате, в положении пациента лежа, после 10-минутного отдыха. На запястья устанавливались электроды ЭКГ, ФКГ-микрофон устанавливался слева от края грудины на уровне II межреберья, на плечи и голени плотно устанавливались манжеты для измерения АД и регистрации пульсовых волн. В результате оценки конфигурации пульсовых волн определялись параметры, характеризующие жесткость артериальных сосудов.

В настоящем исследовании рассчитывались следующие показатели сосудистой жесткости:

- Сердечно-лодыжечный сосудистый индекс справа/слева (R/L-CAVI).
- Лодыжечно-плечевой индекс справа/слева (R/L-ABI) - отношение систолического АД на лодыжке к систолическому АД на плече; применяется для верификации атеросклероза периферических артерий [155].

В случае если показатели с правой и левой сторон тела были различными, в исследование вносился наибольший результат.

2.4. Методики статистической обработки результатов исследований.

Статистическая обработка полученных результатов исследований выполнялась при помощи программы «StatPlus» for MacOS. Количественные показатели приведены как $M \pm m$, где M – среднее значение признака, m – стандартная ошибка среднего. Качественные показатели представлены как абсолютное количество и процент от общего числа.

Сравнения совокупностей в случае нормального распределения проводили при помощи t-критерия Стьюдента для двух независимых или двух зависимых выборок. При анализе совокупностей, отличающихся от нормального распределения, применяли непараметрические методы. Для определения связей между исследуемыми показателями применяли корреляционный анализ Спирмена. Достоверность различий (p) во всех процедурах статистического анализа принимали менее 0,05.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.

3.1. Влияние основных факторов сердечно-сосудистого риска на доклинический атеросклероз у военнослужащих МО РФ.

Для оценки основных факторов сердечно-сосудистого риска на доклинический атеросклероз обследованные военнослужащие МО РФ (n=103) были разделены на 2 группы в зависимости от наличия доклинического коронарного атеросклероза по данным КТ-коронарографии. У всех исследуемых, помимо выявленных путем заполнения специализированного бланка-опросника факторов ССР, было выполнено исследование липидного профиля. (таблица 3)

Таблица 3. Характеристика исследуемых групп военнослужащих МО РФ

Показатель	С доклиническим атеросклерозом (n=41)	Без атеросклероза (n=62)	p
Кальциевый индекс по Агатсону, ед.	48,23±3,13	0	
Средний возраст, лет	42,25±0,43 ^a	33,41±0,56 ^a	a<0,05
Индекс массы тела, кг/м ²	28,34±0,12	27,28±0,14	
Стаж курения, лет	18,75±0,45 ^a	6,75±0,55 ^a	a<0,05
Гиподинамия, часов	7,25±0,25	6,15±0,10	
Общий холестерин, ммоль/л	5,39±0,04	5,22±0,05	
Липопротеиды низкой плотности, ммоль/л	2,29±0,06	2,19±0,05	
Липопротеиды высокой плотности, ммоль/л	1,49±0,02	1,58±0,03	
Триглицериды, ммоль/л	1,49±0,02	1,51±0,02	

Согласно таблице 3, доклинический атеросклероз у военнослужащих с факторами сердечно-сосудистого риска такими как отягощенная

наследственность в отношении ССЗ, избыточная масса тела, курение, гиподинамия в сочетании с низкой физической активностью, профессиональные вредности, встречается в 40% случаев, военнослужащие с доклиническим атеросклерозом были достоверно старше, чем военнослужащие без атеросклероза, так средний возраст военнослужащих с доклиническим атеросклерозом составил $42,25 \pm 0,43$ лет, а без атеросклероза $33,41 \pm 0,56$ лет. Было отмечено, что стаж курения у военнослужащих с доклиническим атеросклерозом был достоверно дольше, чем у военнослужащих без атеросклероза и составил $18,75 \pm 0,45$ против $6,75 \pm 0,55$ лет. Показатели уровня гиподинамии составили: в группе с доклиническим атеросклерозом $7,25 \pm 0,25$ часа, в группе без атеросклероза $6,15 \pm 0,10$ часа. Индекс массы тела в группах достоверно не различался и составил у исследуемых с доклиническим атеросклерозом $28,34 \pm 0,12$ кг/м² и $27,28 \pm 0,14$ кг/м² у исследуемых без него. Показатели липидного профиля среди групп достоверно не различались, так в группе военнослужащих с доклиническим атеросклерозом - общий холестерин $5,39 \pm 0,04$ ммоль/л, липопротеиды низкой плотности $2,29 \pm 0,06$ ммоль/л, липопротеиды высокой плотности $1,49 \pm 0,02$ ммоль/л, триглицериды $1,51 \pm 0,02$ ммоль/л, а в группе военнослужащих без атеросклероза - общий холестерин $5,21 \pm 0,05$ ммоль/л, липопротеиды низкой плотности $2,21 \pm 0,05$ ммоль/л, липопротеиды высокой плотности $1,61 \pm 0,03$ ммоль/л, триглицериды $1,49 \pm 0,02$ ммоль/л.

Результаты четырех международных когортных исследований: The Cardiovascular Risk in Young Finns Study (Финляндия), The Childhood Determinants of Adult Health Study (Австралия), The Bogalusa Heart Study (США), The Insulin Study (США), показали что доклинический атеросклероз у молодых людей, может быть предсказан при помощи нелабораторных факторов ССР таких как ИМТ, АД, курение. А добавление к этим данным липидного спектра крови статистически улучшают модель прогнозирования доклинического атеросклероза. Также в отчетах вышеуказанных исследований было показано, что присутствие факторов ССР в детском и подростковом возрасте, и особенно их кластеризация, являются прогностическими для взрослых в отношении доклинического атеросклероза [61,

76, 118 128, 129]. Так и в нашем исследовании показана достоверная разница в стаже курения и возрасте у военнослужащих МО РФ с доклиническим атеросклерозом и без него.

Для оценки взаимосвязи факторов сердечно-сосудистого риска с доклиническим атеросклерозом у военнослужащих МО РФ, в исследуемых группах был проведен корреляционный анализ по Спирмену. Также для оценки взаимосвязи доклинического атеросклероза и липидограммы, был проведен корреляционный анализ коронарного кальциевого индекса по Агасону и показателей липидного профиля. Данные корреляционного анализа представлены в таблицах 4, 5, 6, 7, 8.

Таблица 4. Показатели корреляционного анализа возраста и липидограммы, коронарного кальциевого индекса по Агасону

Группа	С доклиническим атеросклерозом (n=41)	Без атеросклероза (n=62)
Показатель	Возраст, лет	Возраст, лет
Кальциевый индекс по Агасону, ед.	0,521*	-
Общий холестерин, ммоль/л	0,269	0,169
Липопротеиды низкой плотности, ммоль/л	-0,186	-0,232
Липопротеиды высокой плотности, ммоль/л	-0,221	-0,234
Триглицериды, ммоль/л	0,147	0,121

* для указанных параметров $p < 0,05$

В группе военнослужащих МО РФ с доклиническим атеросклерозом была обнаружена прямая корреляционная связь средней силы между возрастом и кальциевым индексом по Агасону. Данная связь подтверждает то, что с возрастом атеросклеротический процесс в сочетании с факторами сердечно-

сосудистого риска неуклонно прогрессирует, о связи возраста и коронарного кальциевого индекса по Агатсону писал N.D. Wong (2002). H.C. Stary (1990) описывал по данным КТ-коронарографии появление кальцинатов в коронарных артериях у мужчин начиная с 40-летнего возраста. R.L. Mc Clelland, H. Chung, R. Detrano et. al. в исследовании Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) (2006) также описывали тесную взаимосвязь возраста и кальциноза коронарных артерий.

Таблица 5. Показатели корреляционного анализа стажа курения и липидограммы, коронарного кальциевого индекса по Агатсону

Группа	С доклиническим атеросклерозом (n=41)	Без атеросклероза (n=62)
Показатель	Стаж курения, лет	Стаж курения, лет
Кальциевый индекс по Агатсону, ед.	0,473*	-
Общий холестерин, ммоль/л	0,139	0,259
Липопротеиды низкой плотности, ммоль/л	0,388	0,339
Липопротеиды высокой плотности, ммоль/л	0,251	0,324
Триглицериды, ммоль/л	0,325	0,278

* для указанных параметров $p < 0,05$

В группе военнослужащих МО РФ с доклиническим атеросклерозом была обнаружена достоверная прямая корреляционная связь средней силы между стажем курения и кальциевым индексом по Агатсону, т.е. доклиническим коронарным атеросклерозом. Взаимосвязь стажа курения и атеросклеротического процесса описана во многих экспериментальных исследованиях, так курение стимулирует процессы тромбообразования, оказывает отрицательное воздействие на функцию эндотелия, оксидативные процессы, функцию тромбоцитов, воздействует на процессы фибринолиза и воспаления. При отказе от курения

большинство вышеописанных отрицательных эффектов курения имеют частичный или полностью обратимый результат.

Так Shaw L.J. (2002) в своей работе показал значимый вклад курения в степень выраженности коронарного кальция.

Таблица 6. Показатели корреляционного анализа индекса массы тела и липидограммы, коронарного кальциевого индекса по Агатсону.

Группа	С доклиническим атеросклерозом (n=41)	Без атеросклероза (n=62)
Показатель	Индекс массы тела, кг/м ²	Индекс массы тела, кг/м ²
Кальциевый индекс по Агатсону, ед.	0,341*	-
Общий холестерин, ммоль/л	0,302*	0,321*
Липопротеиды низкой плотности, ммоль/л	0,411	0,426
Липопротеиды высокой плотности, ммоль/л	0,104	0,135
Триглицериды, ммоль/л	0,376	0,321

* для указанных параметров $p < 0,05$

Согласно корреляционному анализу ИМТ и липидограммы, коронарного кальциевого индекса по Агатсону зафиксирована достоверная прямая корреляция слабой силы ИМТ и кальциевого индекса по Агатсону, вместе с тем, в группе военнослужащих МО РФ с доклиническим атеросклерозом и без атеросклероза выявлена достоверная прямая корреляционная взаимосвязь уровня общего холестерина. Отмечается также прямая корреляционная связь липопротеидов низкой плотности и триглицеридов, однако эти связи не являются достоверными. В многоцентровом исследовании MESA (2017) Flueckinger P. et al. показана

взаимосвязь уровня ИМТ, уровня общего холестерина, липопротеидов низкой плотности и коронарного кальциевого индекса по Агатсону, что соответствует результатам нашего исследования.

Таблица 7. Показатели корреляционного анализа гиподинамии и липидограммы, коронарного кальциевого индекса по Агатсону.

Группа	С доклиническим атеросклерозом (n=41)	Без атеросклероза (n=62)
Показатель	Гиподинамия, часов	Гиподинамия, часов
Кальциевый индекс по Агатсону, ед.	0,402*	-
Общий холестерин, ммоль/л	0,092	0,114
Липопротеиды низкой плотности, ммоль/л	0,227	0,201
Липопротеиды высокой плотности, ммоль/л	0,132	0,093
Триглицериды, ммоль/л	0,232	0,213

Показатели корреляционного анализа гиподинамии и кальциевого индекса по Агатсону имеют достоверную прямую взаимосвязь слабой силы, что показывает влияние гиподинамии на доклинический атеросклероз. Lear S.A., Yusuf S. в мета-анализе показали широкую взаимосвязь низкой физической активности с сердечно-сосудистой патологией. Fernström M. et al. (2017) провели анализ нескольких крупномасштабных исследований и обнаружили, что умеренная физическая активность среди молодых людей способствует снижению риска ССЗ, а также отмечено снижение выраженности атеросклеротического процесса у людей уже страдающих клиническими формами заболеваний, обусловленных атеросклерозом.

Таблица 8. Данные корреляционного анализа кальциевого индекса по Агатсону и липидограммы.

Группа	С доклиническим атеросклерозом (n=41)
Показатель	Кальциевый индекс по Агатсону, ед.
Общий холестерин, ммоль/л	0,471
Липопротеиды низкой плотности, ммоль/л	0,327
Липопротеиды высокой плотности, ммоль/л	0,241
Триглицериды, ммоль/л	0,609

Данные корреляционного анализа кальциевого индекса по Агатсону и липидограммы не имели достоверных и статистически значимых корреляций.

Исходя из проведенного статистического анализа следуют следующие выводы: проявления доклинического атеросклероза в виде визуализации коронарного кальция при помощи КТ-коронарографии, отмечаются у военнослужащих более старшего возраста (средний возраст $44,61 \pm 2,12$), выраженность кальциноза коронарных артерий тем больше, чем старше военнослужащие, чем больше их индекс массы тела, чем более продолжителен их стаж курения и длительность гиподинамии. Не получено данных о влиянии липидного профиля на доклинический атеросклероз. Полученные нами результаты еще раз подтверждают тесную взаимосвязь факторов сердечно-сосудистого риска их влияние на атеросклеротический процесс. Так Carr J.J. et al. в своем исследовании выявили, что наличие любого уровня коронарного кальция в возрасте от 32 до 46 лет, было связано с высокой частотой развития ИБС в ближайшем будущем у мужчин и женщин. Кальциноз коронарных артерий в возрасте от 32 до 46 лет возрастал в течение следующего десятилетия жизни. Взаимосвязь коронарного кальция с ИБС усиливалась по мере уровня кальцификации коронарных артерий. Эти данные прогнозируют потенциальное использование коронарного кальция в качестве биомаркера риска ИБС и

преждевременной смерти у молодых людей. Также наличие любого значения кальция при обычных КТ-исследованиях, например, в суставах у лиц в возрасте 56 лет и младше должно быть признано биомаркером повышенного риска ИБС и инициировать скрининг сердечно-сосудистой системы у данного лица и усиленных профилактических мер, персонализированных для этого пациента. Однако по современным рекомендациям рутинный скрининг коронарного кальция не показан. В связи с этим, необходим схематичный подход, основанный на измерении факторов риска в ранней взрослой жизни для прогнозирования лиц с высоким риском развития ИБС, у которых КТ-коронарография будет иметь наибольшую ценность, выполнение данного исследования может быть рассмотрено [65].

3.2. Влияние маркеров воспаления на доклинический атеросклероз у военнослужащих МО РФ.

Для оценки взаимосвязи доклинического атеросклероза и таких маркеров воспаления как С-реактивный белок и фибриноген, были выполнены исследования данных показателей в обеих исследуемых группах. Полученные данные представлены в таблице 9.

Таблица 9. Показатели С-реактивного белка и фибриногена в исследуемых группах

Показатель	С доклиническим атеросклерозом (n=41)	Без атеросклероза (n=62)	p
Кальциевый индекс по Агатсону, ед.	48,23±3,13	0	
С-реактивный белок, мг/л	4,50±0,18 ^a	1,38±0,21 ^a	a<0,05
Фибриноген, г/л	2,34±0,05	2,41±0,04	

Как видно из таблицы 9, уровень С-реактивного белка в группе военнослужащих с доклиническим атеросклерозом достоверно значимо выше, у военнослужащих без атеросклероза, 4,50±0,18 мг/л против 1,38±0,21 мг/л. Также у 21 военнослужащего с доклиническим атеросклерозом (51%) зафиксировано значение С-реактивного белка выше референсных значений (более 5 мг/л). Уровень фибриногена не показал значимых различий в группах исследуемых военнослужащих и составил: у военнослужащих с доклиническим атеросклерозом 2,34±0,05 г/л, у военнослужащих без атеросклероза 2,41±0,04 г/л. Так В.И. Мазуров и соавт. неоднократно в своих исследованиях (2001 г., 2005 г.) указывают на воспалительный характер сосудистого поражения при атеросклерозе, подтверждая результатами морфологических исследований, а также обнаружением в крови воспалительных цитокинов.

Для оценки взаимосвязи уровня С-реактивного белка и коронарного кальциевого индекса по Агатсону был проведен корреляционный анализ, данные корреляционного анализа представлены в таблице 10.

Таблица 10. Данные корреляционного анализа маркеров воспаления и кальциевого индекса по Агатсону

Группа	С доклинический атеросклероз (n=41)
Показатель	Кальциевый индекс по Агатсону, ед.
С-реактивный белок, мг/л	0,562*
Фибриноген, г/л	0,427

* для указанных параметров $p < 0,05$

Корреляционный анализ маркеров воспаления и кальциевого индекса по Агатсону показала тесную положительную связь С-реактивного белка и кальциевого индекса по Агатсону.

Учитывая, что у более чем половины военнослужащих с доклиническим атеросклерозом уровень С-реактивного белка оказался выше референсных значений, для сравнения средних значений кальциевого индекса по Агатсону уровня С-реактивнго белка, данная группа военнослужащих была разделена на 2 подгруппы:

- Подгруппа с нормальным уровнем С-реактивного белка (n=20)
- Подгруппа с патологическим уровнем С-реактивного белка (n=21)

Полученные данные представлены в таблице 11.

Данные сравнительного анализа показали достоверно значимые различия кальциевого индекса по Агатсону в зависимости от уровня С-реактивного белка и составили: с патологическим уровнем С-реактивного белка - $65,92 \pm 1,67$ ед., с нормальным уровнем С-реактивного белка $30,81 \pm 2,2$ ед.

Таблица 11. Данные сравнительного анализа уровня С-реактивного белка и кальциевого индекса по Агатсону.

	С доклиническим атеросклерозом (n=41)		
Показатель	С патологическим уровнем СРБ (n=21)	С нормальным уровнем СРБ (n=20)	p
Кальциевый индекс по Агатсону, ед.	$65,92 \pm 1,67^a$	$30,81 \pm 2,2^a$	$a < 0,05$
С-реактивный белок, мг/л	$4,50 \pm 0,18^b$	$1,38 \pm 0,21^b$	$b < 0,05$

Учитывая полученные данные, можно сделать следующий вывод: уровень С-реактивного белка тесно связан с выраженностью доклинического атеросклероза у военнослужащих. Так Arad Y. et al. в своем исследовании взаимосвязи коронарного кальция и С-реактивного белка не выявил корреляции этих показателей между собой, так и для прогнозирования ССО, независимо от стандартных факторов риска. По словам автора, данные выводы не позволяют исключить СРБ как фактор риска ССО, они указывают что данный общевосполительный показатель, как и стандартные факторы риска, не столь силен в предсказательной способности, нежели как оценка коронарного кальциевого индекса [53].

3.3. Взаимосвязь толщины комплекса интима-медиа общих сонных артерий и доклинического атеросклероза у военнослужащих МО РФ.

Для оценки взаимосвязи толщины комплекса интима-медиа общих сонных артерий в обеих исследуемых группах выполнено дуплексное сканирование общих сонных артерий, которое показало, что в каждой из групп были выявлены военнослужащие с утолщением комплекса интима-медиа, однако признаков атеросклеротической бляшки не обнаружено [13]. Достоверности различий средних значений толщины комплекса интима-медиа общих сонных артерий не обнаружено, данные показатели составили: у военнослужащих с доклиническим атеросклерозом $0,75 \pm 0,02$ мм, у военнослужащих без атеросклероза $0,69 \pm 0,01$ мм (таблица 12).

Таблица 12. Показатели толщины комплекса интима-медиа общих сонных артерий.

Показатель	С доклиническим атеросклерозом (n=41)	Без атеросклероза (n=62)
Кальциевый индекс по Агатсону, ед.	$48,23 \pm 3,13$	0
ТИМ, мм	$0,75 \pm 0,02$	$0,69 \pm 0,01$

Учитывая, что были обнаружены военнослужащие с утолщением комплекса интима-медиа общих сонных артерий, для сравнительного анализа изучаемых факторов сердечно-сосудистого риска в зависимости от толщины комплекса интима-медиа общих сонных артерий все военнослужащие были разделены на группы с утолщением комплекса интима-медиа и без него. (Таблица 13)

Нами получены данные, что кальциевый индекс по Агатсону достоверно выше в группе с утолщением комплекса интима-медиа общих сонных артерий и составляет $56,23 \pm 3,99$ ед, а в группе с нормальной толщиной комплекса интима-медиа $40,95 \pm 4,18$ ед.

Таблица 13. Данные сравнительного анализа толщины комплекса интима-медиа общих сонных артерий и кальциевого индекса по Агатсону

Показатель	С доклиническим атеросклерозом (n=41)		Без атеросклероза (n=62)	
	ТИМ>0,8 мм (n=18)	ТИМ<0,8 мм (n=23)	ТИМ>0,8 мм (n=22)	ТИМ<0,8 мм (n=40)
Кальциевый индекс по Агатсону, ед.	56,23±3,99 ^a	40,95±4,18 ^a	0	0
ТИМ, мм	0,85±0,01 ^b	0,67±0,02 ^b	0,82±0,01	0,62±0,02
Средний возраст, лет	42,55±0,64	42,13±0,62	33,89±0,61	33,11±0,69
Индекс массы тела, кг/м ²	28,12±0,16	28,43±0,17	26,91±0,32	27,34±0,29
Стаж курения, лет	18,15±0,15	19,25±0,30	6,25±0,15	6,75±0,15
Гиподинамия, часов	6,75±0,15	7,25±0,15	6,50±0,05	6,25±0,05
Общий холестерин, ммоль/л	5,47±0,01	5,43±0,02	5,18±0,01	5,20±0,05
Липопротеиды низкой плотности, ммоль/л	2,37±0,02	2,31±0,05	2,18±0,02	2,22±0,03
Липопротеиды высокой плотности, ммоль/л	1,58±0,02	1,53±0,02	1,59±0,01	1,64±0,02
Триглицериды, ммоль/л	1,47±0,01	1,55±0,01	1,48±0,01	1,58±0,02
С-реактивный белок, мг/л	5,55±0,08 ^c	3,66±0,18 ^c	2,21±0,06	1,09±0,12
Фибриноген, г/л	2,45±0,01	2,26±0,02	2,56±0,02	2,12±0,02

для a,b,c p<0,05

В группе военнослужащих с доклиническим атеросклерозом и утолщением комплекса интима-медиа общих сонных артерий достоверно значимо выше оказался уровень С-реактивного белка и составил $5,55 \pm 0,08$ мг/л, чем у военнослужащих с нормальной толщиной комплекса интима-медиа общих сонных артерий - $3,66 \pm 0,18$ мг/л. Средний возраст, общий холестерин, липопротеиды низкой плотности, липопротеиды высокой плотности, фибриноген – эти показатели были выше у военнослужащих с доклиническим атеросклерозом и утолщением комплекса интима-медиа общих сонных артерий, однако достоверности различий средних величин не выявлено. Учитывая, что в группе военнослужащих без атеросклероза (без кальциевого индекса по Агатсону) также обнаружены лица с утолщением комплекса интима-медиа общих сонных артерий, нельзя в полной мере утверждать о взаимосвязи атеросклероза в различных сосудистых бассейнах.

Согласно статье Кузнецова А.Н. (2008) и G. Tarantini, M. Napodano, N. Gasparetto et al. (2010), лишь в 30-40% случаев обнаруживается сочетанное атеросклеротическое поражение коронарных и сонных артерий. Однако, есть и данные, описанные этими же исследователями, что атеросклероз одного из сосудистых бассейнов оказывается предиктором атеросклеротического поражения других сосудистых бассейнов. Утолщение комплекса интима-медиа общих сонных артерий не всегда является проявлением доклинического атеросклеротического поражения, оно может наблюдаться при гипертрофии или гиперплазии гладкомышечных волокон. В то же время, D. O’Leary, J. Polak, R. Kronmal et al. (1999), доказали, что при утолщении комплекса интима-медиа общих сонных артерий пропорционально возрастает риск сердечно-сосудистых событий. В исследовании ARIC (L. Chambless, G. Heiss, A. Folsom et al.) указана нелинейная взаимосвязь риска мозгового инсульта, а также коронарных событий и утолщение комплекса интима-медиа общих сонных артерий: так при незначительном утолщении комплекса интима-медиа общих сонных артерий риск выше, чем при его более значимом утолщении [68]. В исследовании M. Laclaustra

et al. показал, что в большей степени коронарный кальций ассоциируется с атеросклерозом бедренных артерий, чем с каротидным атеросклерозом [104].

Корреляционный анализ кальциевого индекса по Агатсону и толщины комплекса интима-медиа общих сонных артерий показал достоверную корреляционную связь средней силы (таблица 14)

Таблица 14. Корреляционная взаимосвязь кальциевого индекса по Агатсону и толщины комплекса интима-медиа общих сонных артерий.

Группа	С доклинический атеросклероз (n=41)
Показатель	Кальциевый индекс по Агатсону, ед.
ТИМ, мм	0,413*

* для указанных параметров $p < 0,05$

Учитывая достоверные различия средних уровней С-реактивного белка у военнослужащих с доклиническим атеросклерозом в зависимости от толщины КИМ, был проведен корреляционный анализ толщины комплекса интима-медиа общих сонных артерий и С-реактивного белка (таблица 15).

Таблица 15. Корреляционный анализ толщины комплекса интима-медиа общих сонных артерий и С-реактивного белка.

Группа	С доклинический атеросклероз (n=41)
Показатель	С-реактивный белок, мг/л.
ТИМ, мм	0,516

Данные корреляционного анализа ТИМ и С-реактивного белка оказались не достоверны, вероятнее всего, обусловлено небольшой выборкой исследуемых военнослужащих.

Резюмируя выше описанные результаты нашего исследования: в группе военнослужащих МО РФ с доклиническим атеросклерозом кальциевый индекс по

Агатсону больше, чем толще комплекс интима-медиа общих сонных артерий, однако утолщение комплекса интима-медиа общих сонных артерий встречается и у военнослужащих МО РФ без признаков коронарного атеросклероза. У военнослужащих МО РФ с доклиническим атеросклерозом в сочетании с утолщением комплекса интима-медиа общих сонных артерий уровень С-реактивного белка выше, чем у военнослужащих МО РФ без утолщения комплекса интима-медиа общих сонных артерий.

3.4. Значение лодыжечно-плечевого индекса у военнослужащих МО РФ с доклиническим атеросклерозом.

Оценка параметра, характерного для выявления раннего атеросклероза нижних конечностей – лодыжечно-плечевого индекса (ABI), не обнаружила статистически значимых различий между изучаемыми группами и его средние значения оставались в пределах нормы. Так в группе военнослужащих с доклиническим атеросклерозом ABI составил $1,05 \pm 0,01$. В группе военнослужащих без атеросклероза ABI составил $1,06 \pm 0,01$. Полученные данные представлены в таблице 16.

Таблица 16. Показатели ABI в исследуемых группах

Показатель	С доклиническим атеросклерозом (n=41)	Без атеросклероза (n=62)
Кальциевый индекс по Агатсону, ед.	$48,23 \pm 3,13$	0
ABI	$1,05 \pm 0,01$	$1,06 \pm 0,01$

Исходя из полученных данных можно сделать вывод, что значения ABI у военнослужащих МО РФ не влияют на кальциевый индекс по Агатсону, и следовательно, не связан с доклиническим коронарным атеросклерозом. Такая картина очевидна, так в мета-анализе, проведенном F. Fowkes, G. Murray, A. Newman et al., патологическое значение ABI наблюдалось лишь у 12-27% асимптомных пациентов старше 55 лет [84], а в нашем же исследовании военнослужащих МО РФ были моложе. М.Н. Geisel et al в своем исследовании показали наибольшую прогностическую ценность лодыжечно-плечевого индекса в отношении различных сердечно-сосудистых событий, в отличие от коронарного кальциноза, но лишь у лиц с высоким сердечно-сосудистым риском более старшей возрастной группы, чем исследуемые нами военнослужащие. Что касается лиц с умеренным и низким риском, то кальцификация коронарных

артерий имеет наибольшую предсказательную ценность в отличие от ABI [86]. В исследовании The Dallas Heart Study (2016) авторами также, как и нами не было установлено взаимосвязи между кальцинозом коронарных артерий и лодыжечно-плечевым индексом [103].

3.5. Жесткость сосудов у военнослужащих МО РФ и её взаимосвязь с доклиническим атеросклерозом.

Анализ одного из показателей жесткости сосудов – сердечно-лодыжечного сосудистого индекса (CAVI), показал, что более чем у половины военнослужащих МО РФ с доклиническим атеросклерозом данный показатель превышал прогностически неблагоприятную величину (более 8,3) [20] и составил $8,57 \pm 0,05$, в то время как у военнослужащих МО РФ без атеросклероза данный показатель был менее 8,3 и составил $7,03 \pm 0,09$. Сравнительный анализ средних значений CAVI представлен в таблице 17.

Таблица 17. Данные сравнительного анализа CAVI у военнослужащих

Показатель	С доклиническим атеросклерозом (n=41)	Без атеросклероза (n=62)	p
Кальциевый индекс по Агатсону, ед.	$48,23 \pm 3,13$	0	
CAVI	$8,12 \pm 0,11^a$	$7,03 \pm 0,09^a$	$a < 0,05$

Учитывая тот факт, что у военнослужащих с атеросклерозом были выявлены прогностически неблагоприятные, патологические величины CAVI, то группа военнослужащих с доклиническим атеросклерозом для более подробного изучения была разделена на 2 подгруппы: 1 – CAVI > 8,3; 2 – CAVI < 8,3. Сравнение кальциевого индекса по Агатсону в зависимости от индекса CAVI представлено в таблице 18.

Как видно из таблицы 18 в подгруппах с патологическим CAVI был выявлен достоверно более высокий кальциевый индекс по Агатсону и составил $59,19 \pm 3,08$ ед., что отражает взаимосвязь CAVI и выраженности атеросклеротического процесса.

Таблица 18. Данные сравнительного анализа кальциевого индекса по Агатсону в зависимости от CAVI.

Показатель	CAVI>8,3 (n=25)	CAVI<8,3 (n=16)	p
Кальциевый индекс по Агатсону, ед.	59,19±3,08 ^a	31,20±2,56 ^a	a<0,05
CAVI	8,57±0,05 ^b	7,45±0,05 ^b	b<0,05

Наши данные согласуются с результатами, полученными японскими учеными М. Izuhara (2008), Т. Miyoshi (2010) и К. Nakamura (2008), они первыми продемонстрировали тесную взаимосвязь CAVI и степени выраженности атеросклероза. Однако их исследования проводились на японской популяции. А вот исследования проведенные на нашей популяции расходятся с результатами японских авторов. Так Сумин А.Н. (2014) не обнаружил взаимосвязи CAVI с распространенностью атеросклероза. В недавно опубликованном исследовании взаимосвязи CAVI и коронарного кальциевого индекса по Агатсону, Оно Т. et al. (2017) на достаточно большой выборке (n=653) сделали выводы о том, что повышение CAVI может быть новым методом скрининга для раннего атеросклероза и полезного предиктора для сердечно-сосудистых событий, данный вывод был обусловлен тем, что значения CAVI были ассоциированы с кальциевым индексом по Агатсону [123]. В исследовании Matsumoto S. et al., показано что CAVI имеет существенную взаимосвязь с коронарным атеросклерозом, выявленным с использованием КТ-коронарографии. Кроме того, это исследование показало, что CAVI может стратифицировать потенциальный ССР у всего населения США [114].

В нашем исследовании выполнен сравнительный анализ факторов риска в зависимости от CAVI (таблице 18).

Таблица 18. Значения факторов риска в зависимости от CAVI

Показатель	CAVI>8,3 (n=25)	CAVI<8,3 (n=16)	p
Кальциевый индекс по Агатсону, ед.	59,19±3,08 ^a	31,20±2,56 ^a	a<0,05
Средний возраст, лет	41,95±0,53	42,41±0,75	
Индекс массы тела, кг/м ²	28,89±0,04 ^b	26,91±0,03 ^b	b<0,05
Стаж курения, лет	20,37±0,49 ^c	17,13±0,30 ^c	c<0,05
Гиподинамия, часов	7,90±0,20 ^d	6,20±0,14 ^d	d<0,05
Общий холестерин, ммоль/л	5,38±0,02	5,41±0,04	
Липопротеиды низкой плотности, ммоль/л	2,32±0,02	2,31±0,02	
Липопротеиды высокой плотности, ммоль/л	1,57±0,01	1,55±0,02	
Триглицериды, ммоль/л	1,50±0,02	1,52±0,02	
С-реактивный белок, мг/л	5,25±0,15 ^e	3,39±0,17 ^e	e<0,05
Фибриноген, г/л	2,78±0,12	2,52±0,19	
ТИМ, мм	0,77±0,02	0,72±0,03	

При сравнительном анализе факторов риска были получены следующие данные: у военнослужащих с патологическим CAVI – средний возраст 41,95±0,53 лет, индекс массы тела 28,89±0,04 кг/м², стаж курения 20,37±0,49 лет, гиподинамия 7,90±0,20 часов, общий холестерин 5,38±0,02 ммоль/л, липопротеиды низкой плотности 2,32±0,02 ммоль/л, липопротеиды высокой плотности 1,57±0,01 ммоль/л, триглицериды 1,50±0,02 ммоль/л, С-реактивный белок 5,25±0,15 мг/л, фибриноген 2,78±0,12 г/л, толщина комплекса интима-медиа 0,77±0,02 мм; у военнослужащих с CAVI<8,3 - средний возраст 42,41±0,75 лет, индекс массы тела 26,91±0,03 кг/м², стаж курения 17,13±0,30 лет, гиподинамия 6,20±0,14 часов, общий холестерин 5,41±0,04 ммоль/л, липопротеиды низкой плотности 2,31±0,02 ммоль/л, липопротеиды высокой плотности 1,55±0,02 ммоль/л, триглицериды 1,52±0,02 ммоль/л, С-реактивный белок 3,39±0,17 мг/л,

фибриноген $2,52 \pm 0,19$ г/л, толщина комплекса интима-медиа $0,72 \pm 0,03$ мм. Достоверно было выявлено, что у военнослужащих с патологическим CAVI индекс массы тела, стаж курения, гиподинамия, С-реактивный белок были больше чем у военнослужащих $CAVI < 8,3$. Полученные данные сравнительного анализа согласуются с данными японских исследователей Т. Namekata, К. Suzuki, N. Ishizuka et al., которые выявили более высокие показатели CAVI у японцев с кардиоваскулярными факторами риска.

Для оценки взаимосвязи CAVI и факторов риска проведен корреляционный анализ. Данные анализа представлены в таблице 19.

Таблица 19. Данные корреляционного анализа CAVI и факторов сердечно-сосудистого риска

Группа	С доклинический атеросклероз (n=41)
Показатель	CAVI
Кальциевый индекс по Агатсону, ед.	0,457*
Средний возраст, лет	0,071
Индекс массы тела, кг/м ²	0,341*
Стаж курения, лет	0,317*
Гиподинамия, часов	0,367*
Общий холестерин, ммоль/л	0,210
Липопротеиды низкой плотности, ммоль/л	0,123
Липопротеиды высокой плотности, ммоль/л	0,167
Триглицериды, ммоль/л	0,129
С-реактивный белок, мг/л	0,584*
Фибриноген, г/л	0,217
ТИМ, мм	0,303*

* для указанных параметров $p < 0,05$

Корреляционный анализ факторов сердечно-сосудистого риска с индексом CAVI у военнослужащих с доклиническим атеросклерозом показал достоверную положительную корреляцию средней силы между кальциевым индексом по Агатсону и CAVI, С-реактивным белком и CAVI, достоверную положительную корреляцию слабой силы индекса массы тела и CAVI, стажа курения и CAVI, гиподинамии и CAVI, ТИМ и CAVI.

Полученные результаты взаимосвязи CAVI и кардиоваскулярных факторов риска согласуются с результатами многих исследователей, так К. Kadota (2008) отмечал корреляции индекса CAVI и толщины КИМ общих сонных артерий. S. Laurent и соавторы (2006) также обнаружили взаимосвязь индекса CAVI и факторов сердечно-сосудистого риска.

Исходя из полученных результатов, можно сделать следующий вывод: у военнослужащих с доклиническим атеросклерозом в 61% случаев встречается патологическое значение CAVI, корреляционный анализ CAVI показал его тесную взаимосвязь с доклиническим атеросклерозом и факторами ССР, в связи с этим сердечно-лодыжечный сосудистый индекс может применяться для комплексной диагностики доклинического атеросклеротического процесса.

3.6. Частота встречаемости структурных изменений сосудов у военнослужащих МО РФ.

Для определения показаний выполнения КТ-коронарографии у военнослужащих с целью стратификации сердечно-сосудистого, произведен подсчет частоты встречаемости структурных изменений сосудов у военнослужащих с доклиническим атеросклерозом. Данные частоты встречаемости структурных изменений сосудов у военнослужащих с доклиническим атеросклерозом представлены в таблице 20.

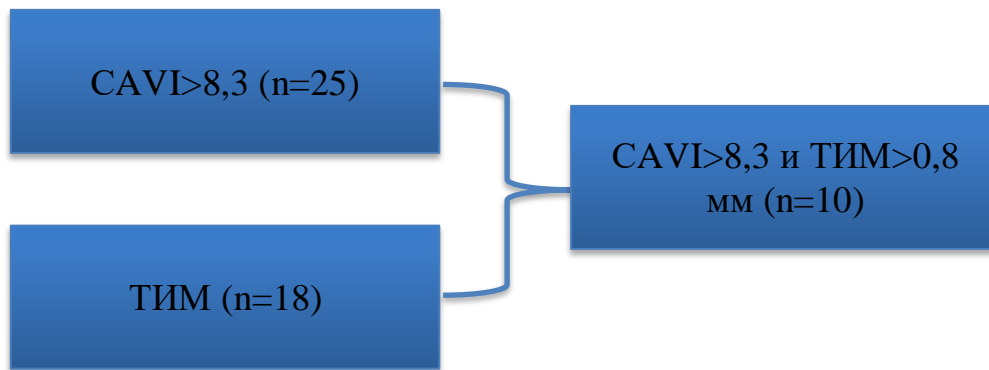
Таблица 20. Частота встречаемости структурных изменений сосудов у военнослужащих МО РФ.

Показатель	CAVI>8,3, n (%)	ABI>1,3, n (%)	ABI<0,9, n (%)	ТИМ>0,8 мм, n (%)
С доклиническим атеросклерозом (n=41).	25 (61%)	0 (0%)	0 (0%)	18 (44%)
Без атеросклероза (n=62)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	22 (35,5%)

Из таблицы 20 видно, что у военнослужащих с доклиническим атеросклерозом на 17% чаще встречается повышенная жесткость сосудистой стенки в виде патологического CAVI, чем утолщение КИМ ОСА. Так у военнослужащих с доклиническим атеросклерозом патологический CAVI отмечается у 25 человек и составляет 61%, утолщение комплекса интима-медиа общих сонных артерий у 18 военнослужащих и составляет 44%. У военнослужащих без признаков доклинического атеросклероза также встречается утолщение комплекса интима-медиа общих сонных артерий у 22 человек и составляет 35,5% и не встречается патологического CAVI. Что касается ABI, то данный параметр был в пределах нормальных значений в обеих группах.

Частота встречаемости сочетания патологического CAVI и утолщения комплекса интима-медиа общих сонных артерий представлена на схеме 2.

Схема 2. Частота встречаемости сочетания патологического CAVI и утолщения комплекса интима-медиа общих сонных артерий у военнослужащих МО РФ с доклиническим атеросклерозом (n=41).



Так на схеме 2 видно, что у военнослужащих МО РФ с доклиническим коронарным атеросклерозом (n=41) у 10 человек встречается сочетание патологического CAVI и утолщение КИМ, что составляет 24,4% от общего числа исследуемых военнослужащих МО РФ, с выявленным доклиническим атеросклерозом. Учитывая это можно сделать вывод, что каждый четвертый военнослужащий МО РФ с прогностически неблагоприятным значением CAVI, утолщением КИМ ОСА имеет признаки доклинического коронарного атеросклероза, и следовательно, может быть отнесен к категории высокого сердечно-сосудистого риска. Так японскими учеными М. Izuhara (2008) и Т. Miyoshi (2010) продемонстрировано сопоставимое сочетание утолщенного КИМ ОСА и повышения CAVI.

В связи с вышеописанным, есть необходимость рассмотрения более широкого использования методов функциональной диагностики для раннего выявления структурных изменений сосудистой стенки у военнослужащих МО РФ с факторами сердечно-сосудистого риска, и при выявлении патологических структурных изменений выполнять военнослужащим дообследование в виде КТ-

коронарографии, с последующей стратификацией риска и выполнения соответствующих профилактических мероприятий.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Совершенствование персонифицированной профилактики ССЗ, обусловленных атеросклерозом, невозможно без развития диагностики его доклинических форм, существенно влияющих на степень ССР и стратегию профилактических мероприятий, учитывая медикаментозную терапию.

Распространенность доклинического атеросклероза у молодых людей, и в частности у военнослужащих МО РФ, изучена недостаточно. Учитывая, что у 62% мужского населения инфаркт миокарда и внезапная смерть были первыми проявлениями сердечно-сосудистой патологии, указывает на длительное, бессимптомное течение атеросклеротического процесса.

Данные, которыми мы владеем в настоящее время, преимущественно касаются клинических форм сердечно-сосудистых заболеваний, обусловленных атеросклерозом. Актуальность выявления ранних форм атеросклероза продиктована возможностью уменьшать процессы ремоделирования сердечно-сосудистой системы на доклинических стадиях болезни. При оценке риска ССЗ и определения тактики лечения необходимо учитывать все факторы риска у индивидуума, включая доклинические формы атеросклероза.

Возможности использования различных неинвазивных методов функциональной диагностики для выявления доклинического атеросклероза у военнослужащих в широкой клинической практике ограничены. В скрининговое обследование обычно включено измерение АД, электрокардиография в 12 отведения и крайне редко ЭХО-КГ, но даже эти методы не всегда могут выявить доклиническую стадию болезни.

Атеросклероз – мультифокальное заболевание, характеризующееся, как правило, одновременным вовлечением нескольких сосудистых бассейнов. Сочетанные формы атеросклеротического поражения коронарных, периферических сосудов и общих сонных артерий наблюдаются в 50% случаев. Помимо этого, атеросклеротическое поражение одного из артериальных бассейнов способен быть предиктором поражений других сосудистых бассейнов.

В связи с этим для раннего выявления атеросклероза целесообразно выполнять исследование периферических сосудов и, в частности, ОСА. Оценка риска основывается на измерении толщины КИМ ОСА и оценке атеросклеротических бляшек при помощи дуплексного сканирования ОСА. Настоящая методика является неинвазивной, относительно недорогой и что самое важное для пациентов, безопасной, однако требует подготовленного специалиста.

Утолщение комплекса интима-медиа является показателем выраженности атеросклероза и гипертрофии стенки сосудов, который можно мониторировать при помощи УЗИ сосудов. Толщина КИМ ОСА - независимый ФР развития транзиторных ишемических атак и МИ [117]. Чем больше толщина КИМ ОСА, тем выше вероятность развития МИ.

Ультразвуковое исследование магистральных сосудов достигло широкого применения, благодаря его невысокой стоимости, простоте выполнения исследования, неинвазивности и безопасности для пациента, и в тоже время хорошей информативности. Данная методика дает возможность определить размеры, обнаружить расширение или стенозирование магистральных сосудов, аневризм, признаков атеросклеротических бляшек, тромботические массы, а также количественно определить скорость и тип кровотока в заданном сегменте. Наибольшей информативностью характеризуется исследование в режиме дуплексного сканирования артерий.

Выявлена выраженная связь толщиной КИМ ОСА с риском развития ССО, особенно при наличии АГ. Согласно данным М. Botsetal, утолщение КИМ ОСА в диапазоне референсных показателей (0,75 - 0,91 мм) сопровождается повышением относительного риска возникновения первого МИ почти в 5 раз среди мужчин и 19,5 раза среди женщин. В исследовании ARIC показано возрастание частоты возникновения ишемической болезни сердца в 4,5 раза у лиц мужского пола и в 19,5 раза у лиц женского пола, сопряженного с увеличением КИМ ОСА в диапазоне 0,6-1 мм [68].

Высокая частота встречаемости увеличения толщины КИМ ОСА у бессимптомных пациентов взаимосвязана с высоким риском ССО [152]. A. Favre

et al. выявили, что 142 больных асимптомных в отношении атеросклероза, но имеющие 2 фактора риска, такие как семейная отягощенность по сердечно-сосудистым заболеваниям, АГ, нарушения липидного обмена, СД, повышенная масса тела, курение табака, низкая физическая активность, гиподинамия, утолщение КИМ ОСА и признаки атеросклеротических бляшек выявлены в 59,3% случаев [142].

Ремоделирование артериальной стенки представляет собой сложный мультиэтиологический процесс, оказывая влияние на отдельные звенья которого можно предотвратить многие ССО, уменьшение частоты формирования цереброваскулярных болезней, занимающих ведущую роль среди причин гибели населения. В связи с этим определение толщины КИМ ОСА имеет важную диагностическую ценность для определения выраженности ремоделирования и атеросклеротического поражения артерии и практическое, как предиктора сердечно-сосудистых осложнений.

Утолщение КИМ ОСА представляет собой значимый прогностический маркер атеросклероза, что подтверждают материалы исследования Cardiovascular Health Study, где у пациентов с утолщением комплекса интима-медиа общих сонных артерий отмечается более высокий риск ишемической болезни сердца и мозгового инсульта. Взаимосвязь между бессимптомным атеросклеротическим процессом ОСА у пациентов с артериальной гипертензией и прогнозом изучена глубже и определена взаимосвязь атеросклеротической бляшки в сонных артериях с вероятностью возникновения инфаркта миокарда, мозгового инсульта и других ССО. Роттердамское исследование выявило, что утолщение комплекса интима-медиа общих сонных артерий является индикатором структурных изменений других сосудов и является независимым фактором ССР.

Установлено, что ЛПИ отражает структуру периферических сосудов нижних конечностей, и его уменьшение показывает, в первую очередь, атеросклеротический процесс в периферических артериях нижних конечностей. Принимая во внимание, что военнослужащие МО РФ, включенные в исследование, имели нормальный уровень общего холестерина, допустимость

наличия атеросклероза периферических сосудов, даже, принимая во внимание, факт курения (значимый риск атеросклероза), была чрезвычайно мала, что и подтверждалось референсными показателями лодыжечно-плечевого индекса. В настоящее время считают, что верхние значения ЛПИ ($\geq 1,1$) также способны указывать на увеличение артериальной ригидности, преимущественно у курящих лиц.

В последние годы все более активно обсуждается роль воспаления в патогенезе атеросклероза. Основанием к этому служат, обнаруживаемые в крови больных ИБС, маркеры воспаления: белки «острой» фазы (СРБ, фибриноген, сывороточный амилоид А и др.), провоспалительные цитокины и хемокины, а также наличие в очагах атеросклеротического поражения макрофагов и лимфоцитов, сенсibilизированных к антигенам сосудистой стенки.

Кроме потенциальной важности маркеров воспаления в качестве предикторов сердечно-сосудистых заболеваний, была определена связь воспалительных маркеров с сахарным диабетом, избыточной массой тела и ожирением. Воспаление наблюдается при атеросклеротическом поражении артерий и является одним из ведущих патологически процессов в его формировании, включая самые ранние стадии атеросклероза, как только начинает образовываться атеросклеротическая бляшка; помимо этого, воспаление является ключевым во многих процессах, способствующих разрыву атеросклеротической бляшки и запуску процесса тромбообразования. В крупномасштабных морфологических и эпидемиологических исследованиях минувших десятилетий обнаружены доказательные данные, что значение СРБ в крови характеризуется вялотекущим воспалением и представляет собой неблагоприятный фактор, с точки зрения прогноза, как у пациентов с острым коронарным синдромом, но у здоровых людей, без клинических признаков сердечно-сосудистых заболеваний. Есть доказательства, что развитие смертельного и несмертельного инфаркта миокарда взаимосвязано с маркерами воспаления.

С-реактивный белок представляет собой высокочувствительный, однако неспецифический воспалительный маркер. Каждое поражение тканей организма,

как при травме, так и обусловленное воспалением, вызывает увеличение С-реактивного белка в крови. Концентрация С-реактивного белка увеличивается уже через 5-9 часов, достигая максимума к 1 - 3 дню с начала повреждения, и довольно стремительно уменьшается при результативном медикаментозном лечении, нацеленном на уменьшении воспаления [19].

По данным ряда исследователей, повышенный уровень фибриногена отражает степень воспалительного процесса, достоверно ассоциирован с развитием ИМ, МИ и поражением периферических артерий. Повышение фибриногена считается прогностическим маркером развития атеросклероза [19].

Прогресс медицинской науки и техники обозначил выдающиеся достижения в верификации и лечении коронарного атеросклероза. Несмотря на это, достижения в снижении смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, достигнутые во многих экономически развитых странах, связаны, в первую очередь, с проведением высокоэффективной первичной профилактики ССЗ среди населения, а не лечебными мероприятиями уже диагностированных ССЗ в популяции. По данным множества исследований, не выявлено доказательств снижения смертности среди лиц, страдающих ИБС, после стентирования коронарных артерий, по сравнению со смертностью среди больных, получавших лекарственную терапию. Причины данного явления разнообразны. Значимый аспект, влияющий на эффективность лечения атеросклероза коронарных артерий и его ССО, является точность ранней визуализации атеросклеротических бляшек в коронарных артериях. С середины 20 века коронарная ангиография была единственным способом рентгенологической диагностики атеросклеротического поражения венечных артерий. Вскоре, к концу 20 века возник способ неинвазивного исследования коронарных артерий с помощью таких методов как КТ и магнитно-резонансная томография.

Современным методом оценки коронарного кальция, на сегодняшний день, является КТ-коронарография. Методика количественной оценки коронарного кальция основывается на коэффициенте ослабления рентгеновского излучения,

выраженный в единицах Хаунсфилда. Для расчета включения кальциевых депозитов рекомендуется использовать шкалу Агатсона.

Отсутствие коронарного кальция имеет очень высокую прогностическую ценность, так нулевой кальциевый индекс по Агатсону свидетельствует об отсутствии значимого сужения коронарных артерий. Исследователями показана тесная взаимосвязь между наличием коронарного кальция и ИБС, а высокий кальциевый индекс по Агатсону являлся независимым предиктором ИБС. Таким образом, КИ по Агатсону, подсчитанный при помощи КТ-коронарографии, позволяет лучше прогнозировать кардиоваскулярный риск. Показаниями к определению КИ по Агатсону является уточнение риска фатальных событий у лиц с ССР по шкале SCORE от 5% до 10% [19].

В то же время в некоторых европейских исследованиях показано наличие кальцификации коронарных артерий у пациентов с низким риском атеросклероза, поэтому прогностическая значимость коронарного кальция требует дальнейшего изучения.

Уже несколько лет во многих странах для оценки жесткости сосудов у пациентов с ССЗ, включая пациентов с атеросклерозом, ИБС и МИ широко используется индекс CAVI [133]. Возможности использования CAVI у больных атеросклерозом различной локализации достаточно обширны и включают следующие направления:

- оценка тяжести коронарного атеросклероза и прогноза у больных ИБС;
- оценка тяжести неврологических нарушений и прогноза у больных с острым нарушением мозгового кровообращения;
- оценка эффективности вторичной профилактики и реабилитации у больных ИБС и заболеваниями сосудов головного мозга.

Значение CAVI отражает выраженность коронарного атеросклероза у больных с ИБС [59, 133]. В исследованиях с использованием ангиографии выявлено, что артериальная жесткость возрастает пропорционально количеству пораженных атеросклерозом коронарных сосудов, а также протяженности и степени стенозирования.

Артериальная ригидность, является результатом старения артериальной стенки, признана независимым предиктором ССР. Во многих исследованиях доказано, что сосудистая ригидность возрастает с возрастом, а также и при многих патологических заболеваниях и синдромах, таких как АГ, сахарный диабет, повышение уровня общего холестерина и хронической болезни почек [32]. Показано, что возрастание сосудистой ригидности непосредственно связано с возникновением изолированной систолической артериальной гипертензии, атеросклероза в старших возрастных группах, и обуславливает среди них выраженное увеличение неблагоприятных ССО и смерти [55, 57, 135]. Во многих исследованиях выявлено, что помимо возраста, многие другие ФР могут влиять на артериальную жесткость [75, 77].

Таким образом, повышение артериальной жесткости ассоциируется с негативным прогнозом у больных с клиническими проявлениями атеросклероза, а повышение индекса CAVI коррелирует с распространенностью атеросклеротического поражения.

В многочисленных исследованиях показано использование CAVI при изучении здоровых индивидуумов с факторами риска ССЗ для оценки их потенциальных рисков развития сердечно-сосудистых заболеваний. Первичные цели оценки артериальной жесткости с использованием CAVI - это не просто помощь в раннем выявлении артериосклероза, чтобы обеспечить своевременное лечение и изменение образа жизни, но и количественно оценить прогрессирование заболевания и эффективность лечения.

Доказано, что помимо курения, жесткость артериальных сосудов возрастает у лиц с избыточной массой тела и ожирением [12]. К тому же доказано, что быстрое нарастание избыточной массы тела приводит к повышению сосудистой жесткости и увеличению скорости распространения пульсовой волны. Зафиксирована прямая взаимосвязь между сердечно-лодыжечным сосудистым индексом и ИМТ. Доказано, что значение CAVI может отражать суммарное воздействие всех факторов ССР [133]

В исследовании Suguru Matsumoto (2016) показана взаимосвязь CAVI с доклиническим коронарным атеросклерозом, верифицированным с помощью КТ-коронарографии [114].

В когорте военнослужащих МО РФ таких исследований нет. Поэтому, какие изменения артериальных сосудов можно обнаружить у военнослужащих МО РФ с факторами ССР до появления клинически очевидных ССЗ, которые могут применяться в качестве маркера доклинического атеросклероза, представляет бесспорный интерес, поэтому нами и было выполнено данное исследование.

Исходя из полученных результатов исследования, использование новых инструментальных способов неинвазивной оценки сосудистой стенки, в том числе и у военнослужащих МО РФ, является особо актуальным. Тем более, что в клинической практике войскового врача лишь неинвазивные методики могут быть легко воспроизводимы и доступны. Недавно таким методом была признана методика объемной сфигмографии, позволяющая рассчитывать различные показатели артериальной регидности.

Проведенное нами исследование показало, что, в целом, в выборке исследуемых военнослужащих МО РФ с такими факторами риска как отягощенная наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям, избыточная масса тела, курение, гиподинамия, низкая физическая активность, профессиональные вредности в 40% случаев встречается доклинический атеросклероз, из них у 61% имеет место патологическая жесткость сосудистой стенки, в виде повышения CAVI до патологических значений согласно возраста, утолщение КИМ ОСА у военнослужащих с доклиническим атеросклерозом встречается в 41% случаев. Также у 51% военнослужащих с доклиническим атеросклерозом отмечается патологический уровень СРБ.

Результаты проведенного исследования показали необходимость широкого применения неинвазивных методов диагностики доклинического атеросклероза у военнослужащих мужского пола, для ранней стратификации ССР и его мониторинга.

ВЫВОДЫ

1. На выраженность доклинического атеросклероза у военнослужащих МО РФ влияют возраст, индекс массы тела, стаж курения и длительность гиподинамии.
2. Уровень С-реактивного белка тесно связан с выраженностью доклинического атеросклероза у военнослужащих МО РФ, в свою очередь взаимосвязи фибриногена с доклиническим атеросклерозом у военнослужащих не выявлено.
3. Выраженность доклинического атеросклероза у военнослужащих МО РФ тесно взаимосвязана с толщиной комплекса интима-медиа общих сонных артерий.
4. У военнослужащих МО РФ с доклиническим атеросклерозом имеет место высокая частота патологического значения CAVI. CAVI тесно взаимосвязан с доклиническим атеросклерозом и факторами сердечно-сосудистого риска. Лодыжечно-плечевой индекс не показал взаимосвязи с доклиническим атеросклерозом.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При диспансерно-динамическом наблюдении военнослужащих МО РФ с факторами сердечно-сосудистого риска необходимо проводить оценку структурных изменений сосудов за счет широкого использования методов функциональной диагностики.
2. При выявлении у военнослужащих с факторами сердечно-сосудистого риска структурных изменений сосудов в виде утолщения комплекса интима – медиа общих сонных артерий в сочетании с патологическим CAVI, рекомендовано выполнение КТ-коронарографии для подсчета кальциевого индекса по Агатсону.
3. При невозможности выполнения КТ-коронарографии для подсчета кальциевого индекса по Агатсону, альтернативой для мониторинга может выступать объемная сфигмография, отличающаяся доступностью, простотой выполнения, и не требующая специально подготовленного специалиста.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Подробно изучив мировую литературы, а также опираясь на результаты, полученные в ходе нашего исследования, необходимость продолжать дальнейшее изучение доклинического атеросклероза не вызывает сомнений.

Нельзя не брать во внимание лиц с сочетанием кардиоваскулярных факторов риска, так как вероятность наличия у них доклинического коронарного атеросклероза достаточно высока, что может повлечь за собой жизнеугрожающие осложнения, связанные с дестабилизацией бессимптомной атеросклеротической бляшки. Учитывая результаты нашего исследования, у таких лиц должен проводится скрининг при помощи методов визуализации и оценки сосудистой жесткости.

Необходимо также более подробное изучение таких факторов ССР как курение, гиподинамия и их влияние на атеросклеротический процесс на патоморфологическом уровне.

Более подробное изучение общевоспалительных показателей в патогенезе атеросклероза даст наиболее полное понимание в его формировании и прогрессировании.

Также необходимо продолжить изучать такое понятие как мультифокальность атеросклеротического процесса, которая достаточно часто встречается и при ранних стадиях атеросклероза, как показано в нашем исследовании.

Учитывая выявленную тесную ассоциацию индекса CAVI и коронарного кальциевого индекса, целесообразно продолжить изучение данного вопроса с подробным изучением других показателей коронарного атеросклероза и сосудистой жесткости.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

ВНОК – Всероссийское Научное Общество Кардиологов

ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения

ГНИЦ ПМ – Государственный Научно-исследовательский Центр
Профилактической Медицины

ДАД – диастолическое артериальное давление

ИА – индекс аугментации

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИМ – инфаркт миокарда

ИМТ – индекс массы тела

КТ – компьютерная томография

КИМ – комплекс интима-медиа

МИ – мозговой инсульт

МС – метаболический синдром

ОСА – общая сонная артерия

ОХ – общий холестерин

ПАД – пульсовое артериальное давление

САД – систолическое артериальное давление

СД – сахарный диабет

СПВА – скорость пульсовой волны в аорте

СРБ – С-реактивный белок

СРПВ – скорость распространения пульсовой волны

СРПВкф – каротидно-феморальная скорость распространения пульсовой волны

СРПВпл – плече-лодыжечная скорость распространения пульсовой волны

СРРЖ – синдром ранней реполяризации желудочков

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ССО – сердечно-сосудистые заболевания

ССР – сердечно-сосудистый риск

ТГ – триглицериды

УЗДГ – ультразвуковая доплерография

ФР – фактор риска

ХМ ЭКГ – мониторинг ЭКГ по Холтеру

ЛПИ – лодыжечно-плечевой индекс

ЛПВП – липопротеиды высокой плотности

ЛПНП – липопротеиды низкой плотности

ЛПОНП – липопротеиды очень низкой плотности

ДС ОСА – дуплексное сканирование общих сонных артерий.

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭКГ – электрокардиограммы

ЭхоКГ – эхокардиография

ABI – лодыжечно-плечевой индекс

AI – индекс аугментации

CAVI – сердечно-лодыжечный сосудистый индекс

SCORE – Systemic coronary risk evaluation

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Акимова, Е.В. Курение, риск сердечно – сосудистой смерти в мужской когорте и социальный градиент / Е. В. Акимова, В. Ю Смазнов, М. М. Каюмова [и др.] // Профилактика заболеваний и укрепление здоровья – 2007. – №3. – С. 23–28.
2. Александри, А.Л. Связь потребления алкоголя с уровнем артериального давления и ишемической болезнью сердца у мужчин 20-59 лет (эпидемиологическое исследование): автореф. дис. канд. мед. наук / Александри Анатолий Львович – Москва, 1997. – 30 с.
3. Алмазов, В.А. Метаболический сердечно-сосудистый синдром // В кн.: Алмазов В.А., Благосклонная Я.В., Шляхто Е.В. [и др.] – СПб., 1999. – С. 8–12.
4. Аронов, Д.М. Лечение и профилактика атеросклероза / Д.М. Аронов – М.: Триада Х, 2000. – 412 с.
5. Арутюнов, Г.П. Терапия факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний / Г.П. Арутюнов - М.: ГЭОТАР – МЕДИА, 2010. – С. 91–99.
6. Бойцов, С.А. Взаимосвязи артериосклероза, атеросклероза и артериальной гипертонии – старый вопрос в свете новых данных / С.А. Бойцов // Терапевтический архив. – 2009. – №12. – С. 5–11.
7. Браунвальд, Е. Внутренние болезни. Книга 5. Болезни сердечно-сосудистой системы / Е. Браунвальд // Пер. с англ. / М., 1997. – С. 361–417.
8. Бритов, А.Н. Оценка сердечно-сосудистого риска у больных артериальной гипертонией / А.Н. Бритов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2003. – №3. – С. 9–16.
9. Гурфинкель, Ю.И. Исследование скорости распространения пульсовой волны и эндотелиальной функции у здоровых и пациентов с сердечно-сосудистой патологией / Ю.И. Гурфинкель, Н.В. Каце, Л.М. Парфенова [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2009. – №2. – С. 9–16.

10. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (Российские рекомендации, IV пересмотр) / Разработаны Комитетом экспертов ВНОК. – М.: 2009. – 82 с.
11. Демографический ежегодник России. 2015: стат. сб. Росстат. – М., 2015. – 263 с.
12. Иваненко, В.В. Взаимосвязь показателей жесткости сосудистой стенки с различными сердечно-сосудистыми факторами риска / В.В. Иваненко, О.П. Ротарь, А.О. Конради // Артериальная гипертензия. – 2009. – №15(3). – С. 290–295.
13. Кардиоваскулярная профилактика: национальные рекомендации // Кардиоваскулярная терапия и профилактика – 2011. – 289 с.
14. Кардиоваскулярная профилактика: национальные рекомендации // Кардиоваскулярная терапия и профилактика – 2012. – № 11 (2). – 86 с.
15. Кардиоваскулярная профилактика: национальные рекомендации // Кардиоваскулярная терапия и профилактика – 2012. – № 11 (3). – 84 с.
16. Константинов, В.В. Распространенность артериальной гипертензии и ее связь со смертностью и факторами риска среди мужского населения в городах разных регионов / В.В. Константинов, Г.С. Жуковский, Т.Н. Тимофеева [и др.] // Кардиология. – 2001. – №4. – С. 39–43.
17. Кочкина, М.С. Измерение жесткости артерий и ее клиническое значение / М.С. Кочкина, Д.А. Затейщиков, Б.А. Сидоренко // Кардиология. – 2005. – №1. – С. 63–71.
18. Кузнецов, А.Н. Мультифокальный атеросклероз. Современные принципы лечения мультифокального атеросклероза / А.Н. Кузнецов // Вестник Национального медико-хирургического центра имени Н.И. Пирогова. – 2008. – Т. 3. – №2. – С. 78–83.
19. Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике Всероссийского научного общества кардиологов // Приложение 2 к журналу "Кардиоваскулярная терапия и профилактика". – 2011. – 10(6) – С. 16.

20. Милягин, В.А. Метод объемной сфигмографии на аппарате VaSera VS-1500 N / В.А. Милягин, И.В. Милягина, М.А. Пурыгина [и др.] // Методические рекомендации. Смоленск. – 2014. – Т. 30.
21. Моисеев, В.С. Концепция факторов риска. Новые факторы риска / В.С. Моисеев // Клиническая фармакология и терапия. – 2002. – Т.11. – №3. – С. 1–6.
22. Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике Всероссийского научного общества кардиологов // Приложение 2 к журналу "Кардиоваскулярная терапия и профилактика". – 2011. – 10(6) – С. 42.
23. Недогода, С.В. Болезни сердца и сосудов / С.В. Недогода, Т.А. Чаляби. – 2006. – Т.1. – №4. – С. 1–15.
24. Недогода, С. В. Сосудистая жесткость и скорость распространения пульсовой волны: плацдарм и мишень артериальной гипертензии / С.В. Недогода, Т.А. Чаляби // Болезни сердца и сосудов. – 2006. – № 4. – С. 10–13.
25. Об утверждении руководства по диспансеризации военнослужащих в Вооруженных Силах Российской Федерации [Электронный ресурс]: приказ Министра Обороны Российской Федерации от 18 июня 2011 г. № 800. URL: <http://base.garant.ru/70883132>.
26. Оганов, Р.Г. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний в работе врача общей практики / Р.Г. Оганов // Врач. – 2000. – №2. – С. 20–27.
27. Оганов, Р.Г. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний: возможности профилактического здравоохранения / Р.Г. Оганов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2002. – №1. – С. 5–9.
28. Оганов, Р.Г. Развитие профилактической кардиологии в России / Р.Г. Оганов, Г.Я. Масленникова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2004. – №3. – С. 11–14.
29. Оганов, Р.Г. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний – реальный путь улучшения демографической ситуации в России / Р.Г. Оганов, Г.Я. Масленникова // Кардиология. – 2007. – №1. – С. 4–7.

30. Оганов, Р.Г. Новый способ оценки индивидуального сердечно-сосудистого суммарного риска для населения России / Р.Г. Оганов, С.А. Шальнова, А.М. Калинина [и др.] // Кардиология. – 2008. – №5. – С. 87–91.
31. Онищенко, Г.Г. Информационное письмо главного санитарного врача. 04.05.2000.
32. Орлова, Я.А. Жесткость артерий как интегральный показатель сердечно-сосудистого риска: физиология, методы оценки и медикаментозной коррекции / Я.А. Орлова, Ф.Т. Агеев // Сердце. – 2006. – №5(2). – С. 65–70.
33. Оценка риска развития клинических осложнений атеросклероза по толщине комплекса «интима-медиа» общих сонных и бедренных артерий / А.Е. Филиппов [и др.] // Атеросклероз и дислипидемии. – 2016. – №3(24). – С. 39–47.
34. Ощепкова, Е.В. Федеральная целевая программа «Профилактика и лечение артериальной гипертензии в Российской Федерации» / Е.В. Ощепкова // Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. – 2002. – №1. – С. 3–6.
35. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии Всероссийского научного общества кардиологов. Диагностика и лечение артериальной гипертензии // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2008. – №4. (Приложение). – С. 1–5
36. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии Всероссийского научного общества кардиологов. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. // Системные гипертензии. – 2010. – №3. – С. 5–26.
37. Руководство по эксплуатации к прибору VaSera VS – 1000 CAVI plus. Fukuda Denshi. – С. 139.
38. Скворцова, В.И. Современные подходы к профилактике инсульта / В.И. Скворцова, Л.В. Стаховская // Качество жизни. – 2004. – №2. – С. 10–12.
39. Скворцова, В.И. Артериальная гипертензия и цереброваскулярные нарушения / В.И. Скворцова, К.В. Соколов, Н.А. Шамалов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2006. – №11. – С. 57–66.

40. Скворцова, В.И. Снижение заболеваемости и смертности от инсульта в Российской Федерации / В.И. Скворцова // Журнал неврологии и психиатрии. ИНСУЛЬТ. Спец. выпуск. – 2007. – 25 с.
41. Субклинический атеросклероз как фактор риска сердечно-сосудистых осложнений / С.Ж. Уразалина [и др.] // Атеросклероз и дислипидемии. – 2012. – № 2. – С. 13–18.
42. Сумин, А.Н. Взаимосвязь пограничных значений сердечно-сосудистого индекса с клинико-инструментальными показателями у больных ИБС / А.Н. Сумин, А.В. Щеглова, Н.В. Федорова [и др.] // Сибирский научный медицинский журнал. – 2014. – Т. 34. – №. 4.
43. Суркичин, Е.М. Основные факторы риска развития ишемической болезни сердца у больных с метаболическим синдромом: автореф. дис. канд. мед. наук / Суркичин Елена Михайловна – Москва, 2011. – 7 с.
44. Терновой, С.К. Мультиспиральная компьютерная томография коронарных артерий: современные возможности и перспективы / С.К. Терновой, С.П. Морозов, И.Ю. Насникова [и др.] // Терапевтический архив. – 2009. – Т.81. – №4. – С. 79–81.
45. Чазова, И.Е. Метаболический синдром / И.Е. Чазова, В.Б. Мычка // – М.: Медиа Медика, 2004. – 168 с.
46. Шальнова, С.А. Оценка и управление суммарным риском сердечно-сосудистых заболеваний у населения России / С.А. Шальнова, Р.Г. Оганов, А.Д. Деев // Кардиоваскулярная терапия и профилактика – 2004. – №4. – С. 4–11.
47. Шальнова, С.А. Факторы, влияющие на смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции / С.А. Шальнова, А.Д. Деев, Р.Г. Оганов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика – 2005. – №1. – С. 4–9.
48. Agatston, A.S. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography / A.S. Agatston, W.R. Janowitz, F.J. Hildner [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 1990. – Vol.15 (4).– P. 827–832

49. An Analysis of Prospective Risk Factors for Aortic Stiffness in Men / 20-Year Follow-Up From the Caerphilly Prospective Study / C.M. McEniery, M. Spratt, M. Munnery, J. Yarnell [et al.] // *Hypertension*. – 2010. – № 56. – P. 36–43.
50. Anand, S. Risk factors for myocardial infarction in women and men insights from the INTERHEART study / S. Anand, S. Isiam, A. Rosengren [et al.] // *European Heart Journal*. – 2008. – Vol. 29. – P. 932–940.
51. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: A longitudinal study / P. Boutouyrie, A.I. Tropeano, R. Asmar [et al.] // *Hypertension*. – 2002. – № 39. – P. 10–15.
52. Aortic Stiffness, Blood Pressure Progression, and Incident Hypertension / B.M. Kaess, J. Rong, M.G. Larson [et al.] // *Journal of the American Medical Association*. – 2012. – № 308 (9). – P. 875–881.
53. Arad, Y. Coronary calcification, coronary disease risk factors, C-reactive protein, and atherosclerotic cardiovascular disease events: the St. Francis Heart Study / Y. Arad, K.J. Goodman, M. Roth [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2005. – T. 46. – №1. – C. 158–165.
54. Arakawa, K. Antihypertensive mechanism of exercise / K. Arakawa // *Hypertension*. – 1993. – Vol. 11 (3). – P. 223–229.
55. Arterial Stiffness and Cardiovascular Events. The Framingham Heart Study / G.F. Mitchell, Shih-Jen Hwang, R.S. Vasan [et al.] // *Circulation*. – 2010. – № 121. – P. 505–511.
56. Arterial Stiffness and Hypertension. Emerging Concepts / R.A. Payne, I.B. Wilkinson, D.J. Webb // *Hypertension*. – 2010. – № 55. – P. 9–14.
57. Arterial Stiffness, Wave Reflections, and the Risk of Coronary Artery Disease / Th. Weber, J. Auer, M.F. O'Rourke [et al.] // *Circulation*. – 2004. – № 109. – P. 184–189.
58. Assmann, G. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Münster (PROCAM) study / G. Assmann, P. Cullen, H. Schulte // *Circulation*. – 2002. – T. 105. – №. 3. – C. 310–315.

59. Asmar, R. Principles and usefulness of the cardio-ankle vascular index (CAVI): a new global arterial stiffness index / R. Asmar // *European Heart Journal Supplements*. – 2017. – T. 19. – №. suppl_B. – P. B4–B10.
60. Baber, U. Prevalence, impact, and predictive value of detecting subclinical coronary and carotid atherosclerosis in asymptomatic adults: the BioImage study / U. Baber, R. Mehran, S. Sartori [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2015. – T. 65. – №11. – P. 1065–1074.
61. Berenson, G.S Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart Study / G.S. Berenson, S.R. Srinivasan, W. Bao [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 1998. – Vol. 338 – P. 1650–1656.
62. Benetos, A. Pulse Pressure a Predictor of Longterm Cardiovascular Mortality in a French Population / A. Benetos, M. Safar, A. Rudnichi [et al.] // *Hypertension*. – 1997. – Vol. 30. – P. 1410–1415.
63. Boutouyrie, P. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study / P. Boutouyrie, A.I. Tropeano, R. Asmar [et al.] // *Hypertension*. – 2002. – Vol.39. – P. 10–15.
64. Brindle, P. Predictive accuracy of the Framingham coronary risk score in British men: prospective cohort study / P. Brindle, E. Jonathan, F. Lampe [et al.] // *British Medical Journal*. – 2003. – T. 327. – №. 7426. – P. 1267.
65. Carr, J.J. Association of coronary artery calcium in adults aged 32 to 46 years with incident coronary heart disease and death / J.J. Carr, D.R. Jacobs, J.G. Terry [et al.] // *Jama cardiology*. – 2017. – T. 2. – №4. – P. 391–399.
66. Carotid intima-media thickness and the risk of new vascular events in patients with manifest atherosclerotic disease: the SMART study / J.M. Dijk, G. van der Graat, M.L. Bots [et al.] // *European Heart Journal*. – 2006. – № 24. – P. 1971–1978.
67. Chambless, L.E. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in

Communities (ARIC) study, 1987-1993 / L.E. Chambless, G. Heiss, A.R. Folsom [et al.] // American Journal of Epidemiology. – 1997. – Vol. 146. – P. 483–494.

68. Chambless, L.E. Carotid wall thickness is predictive of incident clinical stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study / L.E. Chambless, A.R. Folsom, L.X. Clegg [et al.] // American Journal of Epidemiology. – 2000. – Vol. 151. – P. 478–487.

69. Chandola, T. Work stress and coronary heart disease: what are the mechanisms? / T. Chandola, A. Britton, E. Brunner [et al.] // European Heart Journal. – 2008. – Vol.29. – P. 640–648.

70. Clinical applications of arterial stiffness, Task Force III: recommendations for user procedures / L.M. Vanbortel, D. Duprez, M.J. Starmans-Kool [et al.] // Hypertension. – 2002. – № 15. – P. 445–452.

71. Conroy, R.M. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project / R.M. Conroy, K. Pyorala, A.P. Fitzgerald [et al.] // European Heart Journal. – 2003. – Vol. 24. – P. 987–1003.

72. Cross-sectional analysis of baseline data to identify the major determinants of carotid intima-media thickness in a European population: the IMPROVE study / D. Baldassarre, K. Nyyssonen, R. Rauramaa [et al.] // European Heart Journal. – 2010. – N. 31. – P. 614–622.

73. Deedwania, P.C. The changing face of hypertension: is systolic Blood pressure the final answer? / P.C. Deedwania // Archives of Internal Medicine. – 2002. – Vol. 162. – P. 506–508.

74. Doll, R. Mortality in relation to smoking: 40 years observations on male British doctors / R. Doll, R. Peto, K. Wheatley [et al.] // British Medical Journal. – 1994. – Vol. 309 (6959). – P. 901–911.

75. Domanski, M. For the MRFIT Research Group: Pulse pressure and cardiovascular disease – related mortality / M. Domanski, G. Mitchell, M. Pfeiffer [et al.] // Journal of the American Medical Association. – 2002. – Vol. 287. – P. 2677–2683.

76. Dwyer, T Decline in physical fitness from childhood to adulthood associated with increased obesity and insulin resistance in adults / T. Dwyer, C.G. Magnussen, M.D. Schmidt [et al.] // *Diabetes Care*. – 2009 – Vol. 32 – P. 683–687.

77. Emberson, J. Evaluating the impact of population and high-risk strategies for the primary prevention of cardiovascular disease / J. Emberson, P. Whincup, R. Morris [et al.] // *European Heart Journal*. – 2004. – Vol. 25 (6). – P. 484–491.

78. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. The Task for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) // *European Heart Journal*. – 2011. – Vol. 32. – P. 1769–1818.

79. European Guidelines cardiovascular disease prevention in clinical practice. 4th Joint European Societies' Task Force on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice // *European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation*. – 2007. – Vol. 4

80. Fagard, R. The role of exercise in blood pressure control: supportive evidence / R. Fagard // *Hypertension*. – 1995. – Vol. 13 (11). – P. 1223–1227.

81. Fernández-Friera, L. Imaging subclinical atherosclerosis: is it ready for prime time? A Review / L. Fernández-Friera, B. Ibáñez, V. Fuster // *Journal of Coating Technology and Research*. – 2014. – Vol. 7. – P. 623–634.

82. Fernström, M. Aerobic fitness is associated with low cardiovascular disease risk: the impact of lifestyle on early risk factors for atherosclerosis in young healthy Swedish individuals—the Lifestyle, Biomarker, and Atherosclerosis study / M. Fernström, U. Fernberg, G. Eliason [et al.] // *Vascular health and risk management*. – 2017. – T. 13. – P. 91.

83. Flueckiger, P. Guideline based statin/lipid- lowering therapy eligibility for primary prevention and accuracy of coronary artery calcium and clinical cardiovascular events: The Multi- Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) / P. Flueckiger, W. Qureshi, E.D. Michos [et al.] // *Clinical cardiology*. – 2017. – T. 40. – №3. – P. 163–169.

84. Fowkes, F.G.R. Development and validation of an ankle brachial index risk model for the prediction of cardiovascular events / F.G.R. Fowkes, G.D. Murray, I. Butcher [et al.] // *European Journal of Preventive Cardiology*. – 2014. – T. 21. – №3. – P. 310-320.

85. Franklin, S.S. Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart disease? Framingham Heart study / S.S. Franklin, S.A. Khan, N.D. Wong [et al.] // *Circulation*. – 1999. – Vol. 100. – P. 354–360.

86. Geisel, M.H. Comparison of coronary artery calcification, carotid intima-media thickness and ankle-brachial index for predicting 10-year incident cardiovascular events in the general population / M.H. Geisel, M. Bauer, F. Hennig [et al.] // *European Heart Journal*. – 2017. – T. 38. – №. 23. – C. 1815–1822.

87. Girman, C.J. 4S Group, AFCAPS/TexCAPS Research Group: The metabolic syndrome and risk of major coronary events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study 4S and the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS) / C.J. Girman, T. Rhodes, M. Mercuri [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2004. – Vol. 93. – P. 136–141.

88. 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) (2013) / G. Mancia, R. Fagard, K. Narkiewicz [et al.] // *Hypertension*. – 2013. – № 31 (7). – P. 1281–1357.

89. Hayashi, G. Analysis of vascular wall constitutive law with finite deformation theory / G. Hayashi, M. Sato, H. Niimi [et al.] // *Medical Electronics and Biological Engineering*. – 1975. – T. 13. – P. 293–297.

90. Heart Disease and Stroke Statistics-2014 Update: A Report From the American Heart Association / Al.S. Go, D. Mozaffarian, V.L. Roger [et al.] // *Circulation*. – 2014. – № 129. – P. 2–268.

91. Held, C. Prognostic implications of intima- media thickness and plaques in the carotid and femoral arteries in patients with stable angina pectoris /

C. Held, P. Hjerdahl, S.V. Eriksson [et al.] // *European Heart Journal*. – 2001. – Vol. 22. – P. 11–14.

92. Horinaka, S. Comparison of atherosclerotic indicators between cardio ankle vascular index and brachial ankle pulse wave velocity / S. Horinaka, A. Yabe, H. Yagi [et al.] // *Angiology*. – 2009. – Vol. 60. – P. 468–476.

93. Intengan, H.D. Structure and mechanical properties of resistance arteries in hypertension: role of adhesion molecules and extracellular matrix determinations / H.D. Intengan, E.L. Schifftrun // *Hypertension*. – 2000. – Vol. 36. – P. 312–318.

94. Izuhara, M. Relationship of cardio-ankle vascular index (CAVI) to carotid and coronary arteriosclerosis / M. Izuhara, K. Shioji, S. Kadota [et al.] // *Circulation Journal*. – 2008. – T. 72. – №. 11. – P. 1762–1767.

95. Jens, N Augmentation index is associated with cardiovascular risk / N. Jens, A. Keflioglu-Scheiber, M. Anabelle [et al.] // *Journal of Hypertension*. – 2002. – Vol. 20. – P. 2407–2414.

96. Jousilahti, P. Sex, age, cardiovascular risk factors and coronary heart disease: a prospective follow-up study of 14786 middle-aged men and women in Finland / P. Jousilahti, E. Vartiainen, J. Tuomilehto // *Circulation*. – 1999. – Vol. 99. – P. 1165–1172.

97. Kannel, W.B. Some Lessons in cardiovascular epidemiology from Framingham / W.B. Kannel // *American Journal of Cardiology*. – 1976. – Vol. 37 (2). – P. 269–282.

98. Kannel, W.B. Heart rate and cardiovascular mortality the Framingham study / W.B. Kannel, C. Kannel, Jr.R.S. Paffenbarger [et al.] // *American Heart Journal*. – 1987. – Vol. 113. – P. 1489–1494.

99. Kaplan, N.M. Obesity in hypertension: effects on prognosis and treatment / N.M. Kaplan // *Hypertension*. – 1998. – Vol. 16. – P. 35–37

100. Kavamoto, R. Metabolic syndrome amplifies the LDL-cholesterol associated increases in carotid atherosclerosis / R. Kavamoto, H. Tomito, Y. Oka [et al.] // *Internal Medicine*. – 2005. – Vol. 44. – P. 1232–1238.

101. Kawasaki, T. Noninvasive measurement of common carotid artery effect with echo phase tracking system / T. Kawasaki, K. Takechi, M. Hasegawa [et al.] // Journal of Japanese College of Angiology. – 1982. – T. 22. – P. 241–248.

102. Khang, Y.H. Risk for cardiovascular disease, stroke, ischemic heart disease and diabetes mellitus associated with metabolic syndrome using the new harmonized definition: Finding from nationality representative longitudinal data from an Asian population / Y.H. Khang, S.I. Cho, H.R. Kim [et al.] // Atherosclerosis. – 2010. – Vol. 213. – P. 579–585.

103. Koshy, T.P. Relationship Between Ankle-Brachial Index Definitions and Coronary Artery Calcification: The Dallas Heart Study / T.P. Koshy, A. Khera, C. Ayers [et al.] // Circulation. – 2016. – T. 134. – №. Suppl.1 – P. A19542.

104. Laclaustra, M. Femoral and carotid subclinical atherosclerosis association with risk factors and coronary calcium: the AWHs study / M. Laclaustra, J.A. Casasnovas, Fernandez-Ortiz [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2016. – T. 67. – №. 11. – C. 1263–1274.

105. Laurent, S. Aortic stiffness in an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients / S. Laurent, P. Boutouyrie, R. Asmar [et al.] // Hypertension. – 2001. – Vol. 37. – P. 1236–1241.

106. Laurent, S. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications / S. Laurent, J. Cockcroft, L. Bortel [et al.] // European Heart Journal. – 2006. – T. 27. – № 21. – P. 2588–2605.

107. Laurent, S. Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension / S. Laurent, S. Katsahian, C. Fassot [et al.] // Stroke. – 2003. – Vol. 34 (5). – P. 1203–1206.

108. Lear, S.A. Physical Activity to Prevent Cardiovascular Disease: A Simple, Low-Cost, and Widely Applicable Approach for All Populations / S.A. Lear, S. Yusuf // JAMA cardiology. – 2017. – T. 2. – №. 12. – C. 1358–1360.

109. Lorenz, M.W. Prediction of Clinical Cardiovascular Events With Carotid Intima-Media Thickness: A Systematic Review and Meta-Analysis / M.W.

Lorenz, H.S. Marcus, M.X. Bots [et al.] // *Circulation*. – 2007. – Vol. 115 (4). – P. 459–467.

110. Luc, F. What is the relationship between risk factor reduction and degree of weight loss? / F. Luc, Van Gaal, L. Ilse [et al.] // *European Heart Society of Cardiology*. – 2005. – Vol. 7. (Supp. L). – P. 21–26.

111. MacMahon, S. Blood pressure and the risk of cardiovascular disease / S. MacMahon // *New England Journal of Medicine*. – 2000. – Vol. 342. – P. 50–52.

112. Mahmood, S.S. The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective / S.S. Mahmood, D. Levy, R.S. Vasan [et al.] // *The Lancet*. – 2014. – T. 383. – №. 9921. – C. 999–1008.

113. Marcovina, S.M. Biochemical and Bioimaging markers for risk assessment and diagnosis in major cardiovascular diseases: a road to integration of complementary diagnostic tools / S.M. Marcovina, F. Crea, J. Davignon [et al.] // *Internal Medicine*. – 2007. – Vol. 261. – P. 214–234.

114. Matsumoto, S. The relationship between cardio-ankle vascular index and subclinical atherosclerosis evaluated by cardiac computed tomographic angiography / S. Matsumoto, R. Nakanishi, Y. Luo [et al.] // *Clinical cardiology*. – 2017. – T. 40. – №. 8. – P. 549–553.

115. McClelland, R. L. Distribution of coronary artery calcium by race, gender, and age: results from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) / R.L. McClelland, H. Chung, R. Detrano [et al.] // *Circulation*. – 2006. – T. 113. – №. 1. – P. 30–37.

116. Mertens, I.L. Overweight, obesity and blood pressure: the effects of modest weight reduction / I.L. Mertens, L.F. Van Gaal // *Obesity Research*. – 2000. – Vol. 8. – P. 270–278.

117. Meijer, R. Striking Increases in Carotid Artery Wall Thickness in Healthy Subjects / R. Meijer, S. Stork, G.W. Evans [et al.] // *Cerebrovascular Diseases*. – 2010. – Vol. 30. – P. 448–455.

118. Moran, A. Changes in insulin resistance and cardiovascular risk during adolescence: establishment of differential risk in males and females / A. Moran,

D.R. Jacobs, J. Steinberger [et al.] // *Circulation* – 2008 – Vol. 117. – P. 2361–2368.

119. Morris, J.N. Exercise in leisure time: coronary attack and death rates / J.N. Morris, D.J. Clayton, M.G. Everitt [et al.] // *British Heart Journal*. – 1990. – Vol. 63. – P. 325–334.

120. Nakamura, K. Cardio-ankle vascular index is a candidate predictor of coronary atherosclerosis / K. Nakamura, T. Tomaru, S. Yamamura [et al.] // *Circulation*. – 2008. – Vol. 72 – P. 598–604.

121. Ohkubo, T. Relation between nocturnal decline in blood pressure and mortality. The Ohasama study / T. Ohkubo, Y Imai, I. Tsuji [et al.] // *American Journal of Hypertension*. – 1997. – Vol. 10. – P. 1201–1207.

122. O’Leary, D.H. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults / D.H. O’Leary, J.F. Polak, R.A. Kronmal [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 1999. – T. 340. – №. 1. – P. 14–22.

123. Ono, T. P5453 Cardio-ankle vascular index, a novel parameter of subclinical atherosclerosis predicts prognosis in patients at high risk for cardiovascular disease / T. Ono, T. Miyoshi, Y. Ohno [et al.] // *European Heart Journal*. – 2017. – T. 38. – №. suppl_1.

124. Palatini, P. Identification and management of the hypertensive patient with elevated heart rate: statement of European Society of Hypertension Consensus Meeting / P. Palatini, A. Benetos, G. Grassi [et al.] // *Hypertension*. 2006. – Vol. 24. – P. 603–610.

125. Parati, G. How to assess arterial compliance in humans / G. Parati, L. Bernardi // *Journal of Hypertension*. – 2006. – T. 24. – №. 6. – P. 1009–1012.

126. Pedersen, J. The combined influence of leisure-time physical activity and weekly alcohol intake on fatal ischemic heart disease and all-cause mortality / J. Pedersen, B.L. Heitmann, P. Schnohr [et al.] // *European Heart Journal*. – 2008. – Vol. 29 (2). – P. 204–212.

127. Prevalence, vascular distribution, and multiterritorial extent of subclinical atherosclerosis in a middle-aged cohort the PESA (Progression of Early Subclinical Atherosclerosis) study / L. Fernández-Friera [et al.] // *Circulation*. – 2015. – N.131. – P. 2104–2113.

128. Raitakari, O.T. Cardiovascular risk factors in childhood and carotid artery intima-media thickness in adulthood: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study / O.T. Raitakari, M. Juonala, M. Kahonen [et al.] // *Journal of the American Medical Association*. – 2003 – Vol. 290 – P. 2277–2283.

129. Rasmussen-Torvik, L.J. Development of associations among central adiposity, adiponectin and insulin sensitivity from adolescence to young adulthood / L.J. Rasmussen-Torvik, J.S. Pankow, D.R. Jacobs, [et al.] // *Diabetic Medicine*. – 2012 – Vol. 29 – P. 1153–1158.

130. Reaven, G. Role of insulin resistance in human disease / G. Reaven // *Diabetes*. – 1988. – Vol. 37. – P. 1595–1607.

131. Roland, A. Principles and usefulness of the cardio-ankle vascular index (CAVI): a new global arterial stiffness index / A. Roland // *European Heart Journal*. – 2017. – suppl. 19. – P. 4–10.

132. Rose, G. Strategy of prevention: lessons from cardiovascular disease / G. Rose // *British Medical Journal (Clinical research ed.)*. – 1981. – T. 282. – №6279. – P. 1847.

133. Saiki, A. The role of a novel arterial stiffness parameter, cardio-ankle vascular index (CAVI), as a surrogate marker for cardiovascular diseases / A. Saiki, Y. Sato, R. Watanabe [et al.] // *Journal of atherosclerosis and thrombosis*. – 2016. – T. 23. – №. 2. – C. 155–168.

134. Safar, M.E. Pulse pressure, arterial stiffness and wave reflections (augmentation index) as cardiovascular risk factors in hypertension / M.E. Safar // *Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease*. – 2008. – № 2 (1). – P. 13–24.

135. Safar, M.E. Therapeutic studies and arterial stiffness in hypertension: Recommendations of the European Society of Hypertension / M.E. Safar, G.M. London // *Hypertension*. – 2000. – № 18. – P. 1527–1535.

136. Shankar, S.S. Obesity and endothelial dysfunction / S.S. Shankar, H.O. Steinberg // *Seminars in Vascular Medicine*. – 2005. – Vol. 2005. – Vol. 5. – P. 56–64.
137. Shirai, K. A novel blood pressure-independent arterial wall stiffness parameter; cardio-ankle vascular index (CAVI) / K. Shirai, J. Utino, K. Otsuka [et al.] // *Journal of atherosclerosis and thrombosis*. – 2006. – T. 13. – № 2. – P. 101–107.
138. Selvin, E. Prevalence of risk factors for peripheral arteries disease in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2000 / E. Selvin, T.P. Erlinger // *Circulation*. – 2004. – Vol. 110. – P. 738–743.
139. Shaw, L.J. Prognostic value of cardiac risk factors and coronary artery calcium screening for all-cause mortality / L.J. Shaw, P. Raggi, E. Schisterman [et al.] // *Radiology*. – 2003. – T. 228. – № 3. – P. 826–833.
140. Shokawa, T. Pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality: findings from the Hawaii-Los Angeles-Hiroshima study / T. Shokawa, M. Imazu, H. Yamamoto [et al.] // *Circulation*. – 2005. – Vol. 69. – P. 259–264.
141. Stamler, J. Blood pressure, systolic and diastolic, and cardiovascular risk. US population data / J. Stamler, R. Stamler, J.D. Neaton // *Archives Internal Medicine*. – 1993. – Vol. 153 (8). – P. 598–615.
142. Stein, J.H. Use of Carotid Ultrasound to Identify Subclinical Vascular Disease and Evaluate Cardiovascular Disease Risk: A Consensus Statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force Endorsed by the Society for Vascular Medicine / J.H. Stein, C.E. Korcarz, R.T. Hurst [et al.] // *Journal of the American Society of Echocardiography*. – 2008. – Vol. 48. – P. 93–111.
143. Stephane, L. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issue sand clinical applications / L. Stephane, J. Cockcroft, L.V. Bortel [et al.] // *European Heart Journal*. – 2006. – Vol. 27. – P. 2588–2605.

144. Stary, H.C. The sequence of cell and matrix changes in atherosclerotic lesions of coronary arteries in the first forty years of life / H.C. Stary // *European Heart Journal*. – 1990. – T. 11. – №. suppl_E. – P. 3–19.
145. Stokes, J. Blood pressure as a risk factor for cardiovascular disease. The Framingham study: 30 years of follow-up / J. Stokes, W. Kannel, P. Wolf [et al.] // *Hypertension*. – 1989. – Vol. 13 (Suppl.). – P. 131–181.
146. Sun, Y. Carotid atherosclerosis, intima media thickness and risk factors - an analysis of 1781 asymptomatic subjects in Taiwan / Y. Sun, C.H. Lin, C.J. Lu [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2002. – Vol. 164. – P. 89–94.
147. Sutton-Tyrrell, K. Elevated aortic pulse wave velocity, a marker of arterial stiffness, predicts cardiovascular events in well-functioning older adults / K. Sutton-Tyrrell, S.S. Najjar, R.M. Boudreau [et al.] // *Circulation*. – 2005. – Vol. 111. – P. 3384–3390.
148. Takahashi, K. Impact of menopause on the augmentation of arterial stiffness with aging / K. Takahashi, S. Miura, A. Mori-Abe [et al.] // *Gynecol Obstet Invest*. – 2005. – Vol. 60 (3). – P. 162–166.
149. Tarantini, G. Impact of multivessel coronary artery disease on early ischemic injury, late clinical outcome, and remodeling in patients with acute myocardial infarction treated by primary coronary angioplasty / G. Tarantini, M. Napodano, N. Gasparetto [et al.] // *Coronary Artery Disease*. – 2010. – T. 21. – №. 2. – P. 78–86.
150. Teo, K.K. Tobacco use and risk of myocardial infarction in 52 countries in the INTERHEART study: a case-control study / K.K. Teo, S. Ounpuu, S. Hawken [et al.] // *The Lancet*. – 2006. – Vol. 368. – P. 647–658.
151. Tine, W.H. Prognostic Value of Aortic Pulse Wave Velocity as Index of Arterial Stiffness in the General Population / W.H. Tine, J.A. Staessen, C. Torp-Pedersen [et al.] // *Circulation*. – 2006. – Vol. 113. – P. 664–670.
152. Touboul, P.J. Mannheim intima-media thickness Consensus / P.J. Touboul, M.G. Hennerici, S. Meairs [et al.] // 13th European Stroke Conference,

Mannheim Germany. – Cerebrovascular Diseases. – 2004. – Vol. 18 (4). – P. 346–349.

153. Tuzcu, E.M. High prevalence of coronary atherosclerosis in asymptomatic teenagers and young adults: evidence from intravascular ultrasound / E.M. Tuzcu, S.R. Kapadia, E. Tutar // *Circulation*. – 2001. – Vol. 103. – P. 2705–2710.

154. Ultrasound markers of carotid atherosclerosis and cognition. The Northern Manhattan Study / H. Gardener [et al.] // *Stroke*. – 2017. – N. 48. – P. 1855–1861.

155. Utility of automated brachial ankle pulse wave velocity measurements in hypertensive patients / M. Munakata, N. Ito, T. Nunokawa [et al.] // *American Journal of Hypertension*. – 2003. – № 16. – P. 653–657.

156. Vasan, R.S. Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and men. The Framingham Heart Study / R.S. Vasan, A. Beiser, S. Seshadri [et al.] // *Journal of the American Medical Association*. – 2002. – Vol. 287. – P. 1003–1010.

157. Vollset, S.E. Smoking and deaths between 40 and 70 years of in women and men / S.E. Vollset, A. Tverdal, H.K. Gjessing // *Annals of Internal Medicine*. – 2006. – Vol. 144. – P. 381–389.

158. Wong, N.D. Coronary calcium and cardiovascular event risk: Evaluation by age- and sex-specific quartiles / N.D. Wong, J. Matthew, Budoff [et al.] // *American Heart Journal*. – 2002. – Vol. 143. – P. 456–459.

159. Ward, M.R. Arterial remodelling. Mechanism and implications / M.R. Ward, G. Pasterkamp, A.C. Yeung [et al.] // *Circulation*. – 2000. – Vol. 102. – P. 1186–1191.

160. Wilkinson, I.B. Heart rate dependency of pulse pressure amplification and arterial stiffness / I.B. Wilkinson, N.H. Mohamad, S. Tyrrell [et al.] // *American Journal of Hypertension*. – 2002. – Vol. 15. – P. 24–30.

161. Wilson, K. Effect of smoking cessation on mortality after myocardial infarction: meta-analysis of cohort studies / K. Wilson, N. Gibson, A. Willan, [et al.] // *Archives Internal Medicine*. – 2000. – Vol. 160. – P. 939–944.

162. WHO-1999 World Health Organization - International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. Endorsed by the European Society of Hypertension // *Blood Pressure*. – 1999. – Vol. 8 (Suppl. 1). – P. 9–43.

163. Yambe, T. Brachio-ankle pulse wave velocity and cardio-ankle vascular index (CAVI) / T. Yambe, M. Yoshizawa, Y. Sajio [et al.] // *Biomedicine & Pharmacotherapy*. – 2004. – T. 58. – P. 95–98.