

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«КИРОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Лобанова Надежда Юрьевна

**ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И ДИАГНОСТИКИ СУБКЛИНИЧЕСКОГО
АТЕРОСКЛЕРОЗА У ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ
И ФАКТОРАМИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА**

3.1.20. Кардиология

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Чичерина Елена Николаевна

Киров 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

| | |
|--|----|
| ВВЕДЕНИЕ..... | 5 |
| ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ | 14 |
| 1.1. Современное представление об этиопатогенезе атеросклероза..... | 14 |
| 1.2. Влияние факторов сердечно-сосудистого риска и гипертонической болезни на развитие атеросклероза..... | 19 |
| 1.3. Методы ранней неинвазивной диагностики атеросклероза | 24 |
| 1.3.1. Роль дуплексного сканирования экстракраниальных отделов брахиоцефальных артерий..... | 26 |
| 1.3.2. Оценка коронарного кальциноза..... | 27 |
| 1.3.3. Оценка лодыжечно-плечевого индекса | 31 |
| 1.4. Распространенность субклинического атеросклероза | 32 |
| 1.5. Влияние субклинического атеросклероза брахиоцефальных и коронарных артерий на изменение структурно-функционального состояния миокарда при гипертонической болезни | 34 |
| ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ..... | 38 |
| 2.1. Клиническая характеристика пациентов | 38 |
| 2.2. Методы исследования..... | 41 |
| 2.3. Методы статистической обработки результатов | 48 |
| ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИЗУЧЕНИЯ ТЕЧЕНИЯ СУБКЛИНИЧЕСКОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА У ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ | 52 |
| 3.1. Распространенность субклинического атеросклероза различных артериальных бассейнов у пациентов с гипертонической болезнью..... | 52 |
| 3.2. Особенности течения субклинического атеросклероза в зависимости от бассейна поражения у пациентов с гипертонической болезнью | 53 |
| 3.3. Корреляционные взаимоотношения между неинвазивными маркерами субклинического атеросклеротического поражения различных артериальных бассейнов у пациентов с гипертонической болезнью | 56 |

| | |
|---|----|
| ГЛАВА 4. РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ФАКТОРОВ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА И ИХ АССОЦИАЦИЯ С ЧАСТОТОЙ РАЗВИТИЯ СУБКЛИНИЧЕСКОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА У ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ | 58 |
| 4.1. Анализ распространенности факторов сердечно-сосудистого риска среди пациентов с гипертонической болезнью | 58 |
| 4.2. Корреляционные взаимосвязи между факторами сердечно-сосудистого риска и неинвазивными маркерами субклинического атеросклероза при гипертонической болезни..... | 62 |
| 4.3. Роль интеллектуальных методов анализа данных в оценке ассоциации факторов сердечно-сосудистого риска с субклиническим атеросклерозом брахиоцефальных и коронарных артерий при гипертонической болезни.... | 67 |
| 4.3.1. Множественный логистический регрессионный анализ в оценке ассоциации факторов сердечно-сосудистого риска при гипертонической болезни с субклиническим атеросклерозом брахиоцефальных артерий..... | 67 |
| 4.3.2. Множественный логистический регрессионный анализ в оценке ассоциации факторов сердечно-сосудистого риска при гипертонической болезни с субклиническим атеросклеротическим поражением коронарных артерий..... | 72 |
| 4.3.3. Использование методов многомерного анализа данных при прогнозировании вероятности субклинического атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий у пациентов с гипертонической болезнью | 77 |
| 4.3.4. Использование методов многомерного анализа данных при прогнозировании вероятности субклинического атеросклеротического поражения коронарных артерий у пациентов с гипертонической болезнью | 80 |

| | |
|---|-----|
| 4.4. Оценка приверженности пациентов к лечению гипертонической болезни и ее ассоциация с субклиническим атеросклерозом | 86 |
| ГЛАВА 5. ВЗАИМООБУСЛОВЛЕННОСТЬ ИЗМЕНЕНИЙ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ МИОКАРДА У ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРТОНической БОЛЕЗНЬЮ С ИЗОЛИРОВАННЫМ И СОЧЕТАННЫМ СУБКЛИНИЧЕСКИМ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ БРАХИОЦЕФАЛЬНЫХ И КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ | 91 |
| Клинический пример | 95 |
| ЗАКЛЮЧЕНИЕ | 100 |
| Обсуждение результатов. | 101 |
| ВЫВОДЫ | 109 |
| ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ..... | 111 |
| Перспективы изучения данного научного направления | 112 |
| СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ..... | 113 |
| СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ..... | 116 |
| Приложение А (справочное) Тесты MMAS-4 и MMAS-8 | 144 |
| Приложение Б (справочное) Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS) | 145 |
| Приложение В (справочное) Вопросник для оценки уровня физической активности..... | 146 |

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования.

Гипертоническая болезнь (ГБ) - независимый фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [239]. Влияя на эндотелий сосудистой стенки, повышая её жесткость, ГБ является фактором формирования атеросклероза, ключом к развитию которого является ремоделирование артериальной стенки [70, 153, 167]. По данным ВОЗ, около 30 % взрослого населения планеты имеют ГБ [16], распространенность ГБ в Российской Федерации составляет 43,5 % [12]. При ГБ доказан высокий риск развития ишемической болезни сердца (ИБС), цереброваскулярных заболеваний (ЦВБ) и, как следствие, смертности от ССЗ [11, 293]. ССЗ являются причиной 32 % всех смертей на планете [17], около 45 % - в европейских странах [272], 46,8 % - в Российской Федерации [24]. Установлено, что профилактика ССЗ имеет больший экономический и социальный эффект, чем лечение осложнений, связанных с ними. Успех профилактики развития фатальных сердечно-сосудистых (СС) катастроф во многом зависит от максимально раннего выявления атеросклероза [97].

К субклиническому атеросклерозу относят бессимптомное поражение стенки артерий, когда формирование атеросклеротических бляшек (АСБ) находится в начальной стадии, а степень сужения кровеносных сосудов еще не достигает гемодинамической значимости [28].

Данные о распространенности субклинического атеросклероза различаются в зависимости от изучаемой популяции, локализации атеросклеротического поражения [31, 62, 142]. Знание истинной распространенности и характеристик атеросклероза как среди населения в целом, так и среди лиц с ГБ, является предпосылкой для разработки успешных стратегий скрининга высокого риска развития ССЗ с использованием максимально эффективных и безопасных методик его диагностики [279]. В последние годы были предложены методы неинвазивной визуализации, включая ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий (БЦА), оценку индекса коронарной кальцификации

(КИ) при неинвазивной мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) и лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ). Внедрение таких методов дает возможность диагностировать субклинический атеросклероз у бессимптомных лиц [19, 41, 286]. Однако использование некоторых из них имеет противоречивую доказательную базу и экономическую эффективность (оценка КИ). Ведется активный поиск клинических, лабораторных и инструментальных методов, ассоциированных с атеросклеротическим поражением, позволяющих эффективно диагностировать его даже на субклинической стадии [7, 33] начиная с амбулаторно-поликлинического этапа.

ГБ является патогенетической основой изменений структурно-функциональных свойств миокарда левого желудочка (ЛЖ). Кроме ГБ, причиной гипертрофии миокарда левого желудочка (ГЛЖ), является ожирение, сахарный диабет, прогрессирование атеросклероза [29, 250]. ГЛЖ связана с развитием ИБС, инфаркта миокарда и внезапной смерти [52]. Исследования последних лет установили связь ГЛЖ с высокой частотой выявления атеросклеротических бляшек (АСБ) в сонной артерии [80, 246]. При поражении КА у лиц с концентрическим ремоделированием миокарда левого желудочка КИ выше, чем у лиц с нормальной его геометрией, максимальное значение КИ установлено при эксцентрической ГЛЖ [128, 140]. Ассоциация ГЛЖ с повышенным артериальным давлением (АД) способствует развитию ИБС, коррелирует с выявлением АСБ в сонных артериях, поэтому в оценку наличия и выраженности атеросклероза необходимо включать присутствие ГЛЖ [26]. Работ, посвященных сравнительному анализу влияния изолированного и сочетанного субклинического атеросклеротического поражения БЦА и КА на структурно-функциональное состояние миокарда, особенно при ГБ, в доступной нам литературе не найдено.

В течение последних десятилетий накапливаются сведения о возможности детекции атеросклеротического поражения одного артериального русла в связи с наличием поражения другого, однако имеющиеся на сегодняшний день данные еще недостаточны и требуют дальнейшего изучения [21, 32, 33, 180]. Существует необходимость создания математических моделей прогнозирования развития

субклинического атеросклеротического поражения в целом и особенно КА и БЦА [25]. Комплексное изучение факторов сердечно-сосудистого риска (ССР), клинико-лабораторных и инструментальных параметров может быть эффективно использовано для решения поставленных задач.

Степень разработанности темы исследования. Первое упоминание о субклинической (преморфологической) стадии атеросклероза, найденное в доступной нам литературе относится к 1976 г. [237]. Отмечается устойчивое повышение научного интереса к субклиническим формам кардиологических заболеваний [7, 28, 31].

Актуальным вопросом диагностики субклинического атеросклероза является его верификация при помощи методов прямой визуализации. Так метод дуплексного сканирования экстракраниальных отделов БЦА информативен в отношении выявления АСБ в сонных артериях, в оценке степени сужения просвета пораженного сосуда и её гемодинамической значимости [273]. Определение ЛПИ является относительно простым и недорогим методом исследования периферических артерий, позволяющим диагностировать атеросклероз на различных стадиях [159]. В настоящее время сложилось устойчивое представление о том, что атеросклероз и кальциноз артерий - синхронные взаимосвязанные процессы [7]. Вопрос визуализации коронарной кальцификации освещен во многих работах [34, 74, 104, 114, 119, 155-158, 206, 223], однако общепринятого взгляда на то, какими методами необходимо визуализировать коронарную кальцификацию еще не сформировано [7, 48]. За последние десятилетия собрано множество сведений, подтверждающих важность оценки коронарной кальцификации, как независимого предиктора заболеваемости и смертности в разных популяциях [108, 257, 277, 291].

Взаимосвязь между величиной КИ и последующими СС событиями у пациентов без симптомов атеросклероза была продемонстрирована в крупных исследованиях [119, 277]. Однако роль МСКТ в обследовании данной категории лиц до конца еще не определена, данные о прогностическом определении КИ еще недостаточны [36, 41].

В связи с высокой распространенностью ГБ в мире, важно знать точную оценку суммарного ССР, с использованием неинвазивных маркеров атеросклероза, что будет способствовать разработке максимально эффективных профилактических и лечебных мероприятий у данных пациентов [13]. Изучение особенностей течения субклинического атеросклероза необходимо для максимально раннего старта медикаментозной терапии или оценке её эффективности.

Таким образом, высокая распространенность ГБ в сочетании с факторами ССР их аддитивное неблагоприятное воздействие на эндотелий сосудов приводят к увеличению частоты атеросклероза. Вопрос об использовании субклинического атеросклероза в качестве обусловленного ГБ органа-мишени всё ещё открыт. Существует необходимость изучения распространенности субклинического атеросклероза (в том числе с поражением нескольких артериальных бассейнов) и факторов ССР при ГБ на региональном уровне. Поиск неблагоприятной комбинации факторов ССР в сочетании с ГБ может быть эффективен в прогнозировании развития субклинического атеросклероза.

Цель исследования – изучить распространенность, течение субклинического атеросклероза при гипертонической болезни и выявить значимо ассоциированные с этим факторы сердечно-сосудистого риска и структурно-функциональные особенности состояния миокарда.

Задачи исследования:

1. Изучить распространенность, течение субклинического атеросклеротического поражения различных артериальных бассейнов при ГБ.
2. Установить факторы ССР у пациентов с ГБ, наиболее значимо связанные с субклиническим атеросклерозом и разработать экономически эффективные модели прогнозирования субклинического атеросклеротического поражения БЦА и КА с использованием методов математического моделирования.
3. Изучить ассоциацию между частотой выявления субклинического атеросклероза при ГБ и приверженностью к антигипертензивной терапии.

4. Выявить особенности структурно–функциональных изменений миокарда у пациентов с ГБ в сочетании с субклиническим атеросклерозом.

Научная новизна. Изучена частота субклинического атеросклероза различных артериальных бассейнов среди лиц с ГБ, впервые на региональном уровне продемонстрирована его высокая распространённость при данной патологии, составившая 73 %. При этом субклиническое атеросклеротическое поражение БЦА выявлено в 5,9 раза чаще, чем у лиц, не имеющих ГБ.

Созданная база данных пациентов с ГБ позволила изучить у них региональную распространённость факторов ССР и выделить среди них факторы, значимо коррелирующие с субклиническим атеросклерозом БЦА и КА, интеллектуальными методами анализа разработать экономически низкочастотные математические модели, прогнозирующие риск субклинического атеросклеротического поражения БЦА и КА. Впервые дополнительно разработана программа поддержки принятия врачебного решения, позволяющая своевременно, уже на амбулаторном этапе, установить необходимость проведения неинвазивной МСКТ КА.

Низкая приверженность к антигипертензивной терапии является дополнительным фактором, увеличивающим частоту субклинического атеросклероза при ГБ.

Проведена оценка структурно–функционального состояния миокарда у пациентов с ГБ и сочетанными и изолированными формами субклинического атеросклероза БЦА и КА.

Теоретическая и практическая значимость работы. В течение последних десятилетий ГБ и атеросклероз рассматриваются как коморбидные состояния, широко распространенные в популяции. Изучение частоты ассоциации ГБ и проявлений атеросклероза, еще на субклинической стадии, вносит существенный вклад в своевременную диагностику, адекватное лечение и профилактику развития будущих фатальных и нефатальных СС катастроф. Исследование взаимосвязи факторов ССР у пациентов с ГБ с наличием АСБ в БЦА, изменением величины ЛПИ и выраженностью коронарного кальциноза, выявленных

неинвазивными методами, позволяет обосновать своевременную коррекцию модифицируемых факторов риска ССЗ, персонифицировать выбор медикаментозных и немедикаментозных подходов, что, несомненно, будет способствовать повышению приверженности пациентов с ГБ к ним, и, как следствие, сможет предотвратить развитие СС осложнений.

Методология и методы исследования. Основой для проведения диссертационного исследования послужили работы отечественных и зарубежных авторов, изучающие взаимосвязь ГБ и субклинического атеросклероза, как двух патогенетически взаимосвязанных заболеваний, с высокой частотой распространенности. Для решения поставленных задач проведено открытое, нерандомизированное исследование 131 пациента на базе клиники ФГБОУ ВО Кировского ГМУ Минздрава России. Исследование имеет прикладной характер, решая вопросы диагностики субклинического атеросклероза различных артериальных бассейнов при ГБ. Исходя из цели и поставленных задач, проведена разработка программы исследования.

В работе использованы методы: эмпирический (измерение, сравнение), теоретический, специальный (лабораторные, инструментальные методы и метод опроса), математический (статистический).

Положения, выносимые на защиту:

1. Региональная распространённость субклинического атеросклероза в различных артериальных бассейнах при гипертонической болезни составляет 73 %, что в 1,6 раза выше, чем у лиц без гипертонической болезни, и при этом в 5,9 раза чаще имеется поражение брахиоцефальных артерий.
2. На основании факторов сердечно-сосудистого риска, значимо ассоциированных с субклиническим атеросклерозом, у пациентов с гипертонической болезнью, разработаны экономичные и эффективные математические модели, позволяющие своевременно прогнозировать вероятность атеросклеротического поражения брахиоцефальных и коронарных артерий.

3. Низкая приверженность к антигипертензивной терапии является дополнительным фактором, увеличивающим частоту субклинического атеросклероза при гипертонической болезни.
4. Концентрическая гипертрофия миокарда левого желудочка у пациентов с гипертонической болезнью при изолированном атеросклеротическом поражении брахиоцефальных и коронарных артерий встречается с одинаковой частотой, а при их сочетании в 3 раза чаще, чем у лиц с гипертонической болезнью, но без субклинического атеросклероза.

Внедрение в практику. Научные положения и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, внедрены в клиническую практику работы терапевтического отделения клиники ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава России и включены в учебный процесс на кафедре внутренних болезней ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава России.

Связь работы с научными программами. Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава России, номер государственного учета НИОКТР АААА-А18-118122090072-7.

Степень достоверности и апробация результатов. О достоверности результатов исследования свидетельствуют достаточная выборка лиц, соответствие дизайна исследования поставленным задачам, применение общеклинических методов исследования, использование современных лабораторных и инструментальных исследований, корректное применение соответствующих методов статистического анализа в соответствии с поставленными задачами.

Основные результаты работы доложены и обсуждены на 20-ой Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием (Киров, 2019), на 21-ой Всероссийской заочной конференции с международным участием (Киров, 2020), на Российском национальном конгрессе кардиологов 2020 (Казань, 2020), на 9-ой международной конференции Евразийской Ассоциации Терапевтов «Внутренние

болезни в 2021 году. Уроки Пандемии» (Казань, 2021), на 22-ой Всероссийской научной конференции с международным участием (Киров, 2021), на 8-ом международном образовательном форуме «Российские дни сердца» (Санкт-Петербург, 2021), на Ежегодной Всероссийской научно-практической конференции «КАРДИОЛОГИЯ НА МАРШЕ 2021» и 61-ой сессии ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России (Москва 2021), на Европейском конгрессе кардиологов ESC Congress 2021 - Digital Experience 27 - 30 August 2021, на Российском национальном конгрессе кардиологов 2021 (Санкт-Петербург, 2021).

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 14 печатных работ, из них 3 статьи в журналах, входящих в перечень научных рецензируемых изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации для публикаций материалов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, в том числе 2 статьи в журналах, входящих в базу данных Scopus.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Название диссертации, её цели, задачи, основные научные положения, выносимые на защиту, полученные результаты и выводы соответствует паспорту специальности 3.1.20. Кардиология.

Личный вклад автора в исследование. На всех этапах планирования и проведения диссертационного исследования осуществлено личное участие автора. Автором лично проведен анализ литературных данных, разработан дизайн настоящего исследования, отобраны лица, включённые в текущее исследование. Для сбора информации о каждом пациенте, имеющих факторах ССР разработаны индивидуальные карты. Проведена оценка приверженности к лечению ГБ при помощи тестов 4-item Morisky Medication Adherence Scale – MMAS-4 [209] и 8-item Morisky Medication Adherence Scale - MMAS-8 [208] (приложение А), определен уровень тревожности и депрессии при помощи Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) [299] (приложение Б). Уровень физической активности (ФА) установлен с помощью Вопросника для оценки

уровня физической активности [27, 112] (приложение В). Для тщательной обработки статистических данных создана электронная база данных пациентов. Результаты, полученные в ходе исследования, проанализированы и сопоставлены с данными мировой научной литературы, чётко сформулированы выводы и практические рекомендации, подготовлены материалы к докладам и публикациям. Основные результаты исследования доложены и обсуждены в докладах и публикациях. Автором лично проведено ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий, эхокардиографическое исследование (ЭХО КГ), определение ЛПИ. Интерпретация данных МСКТ КА проведена совместно с заведующей кабинетом лучевой диагностики клиники ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава России, врачом-рентгенологом высшей квалификационной категории Е.В. Халиловой.

Структура и объем диссертации. Диссертация представляет собой рукопись, изложенную на русском языке, содержит 146 машинописных страниц и состоит из введения, пяти глав, заключения с обсуждением результатов, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. В список цитируемой литературы включено 299 источников, из них 212 работ зарубежных авторов. Диссертация содержит 20 таблиц и 29 рисунков. Работа оформлена в соответствии с ГОСТом Р 7.0.11-2011.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Современное представление об этиопатогенезе атеросклероза

Атеросклероз - патологический процесс, приводящий к изменению стенки артерий в результате накопления липидов, образования фиброзной ткани и формирования бляшки, сужающей просвет сосуда. Данное заболевание имеет хроническое прогрессирующее течение и преимущественно поражает стенки артерий среднего и крупного калибра. Однако клинически атеросклеротическое поражение сосудистой стенки проявляется достаточно поздно, тогда, когда гемодинамические нарушения уже произошли [190].

Согласно современным взглядам на патогенез атеросклероза основным механизмами, лежащим в его основе, являются иммунновоспалительные и пролиферативные реакции, липидная инфильтрация сосудистой стенки, хроническое патологическое ремоделирование сосудистой стенки, окислительный стресс, а также протеолиз, неоангиогенез, апоптоз, кальцификация и фиброз [202].

Липидно-инфильтрационная гипотеза. В настоящее время считается, что иммунная система и воспалительные процессы играют ключевую роль в развитии и прогрессировании атеросклероза [121, 132, 220, 276] на всех этапах атеросклеротического процесса. Воспаление является общей основой для физиологических и патологических изменений, в течение всего периода возникновения и развития атеросклероза [135, 265].

Удержание частиц ЛПНП в стенке сосуда считается первым этапом патогенеза атеросклероза. На втором этапе субэндотелиальные ЛПНП окисляются и запускают образование в сосудистых клетках моноцитарного хемоаттрактантного белка и макрофагальных колониестимулирующих факторов [133]. Окисленные ЛПНП активируют иммунные клетки, в частности макрофаги [141, 147, 177]. Макрофаги захватывают ЛПНП, вызывая воспаление [134] и внутри бляшки превращаются в пенистые клетки [173, 276, 298].

Накопление пенистых клеток приводит к образованию жировых полос, которые являются наиболее ранним видимым атеросклеротическим поражением

стенки сосуда [130]. Пенистые клетки также вызывают каскад воспалительных реакций, которые способствуют большей задержке липопротеинов, модификации внеклеточного матрикса и устойчивому хроническому воспалению [57, 210, 211].

Таким образом, атеросклероз обусловлен сочетанием накопления липидов и иммунных клеток в бляшке [229]. Из вышесказанного можно заключить, что нарушение липидного обмена, модификация ЛПНП и воспаление вносят основной вклад в развитие атеросклероза. Сегодня обе теории атеросклероза объединены в липидно-инfiltrационную гипотезу.

Гипотеза окисления. Окисление липидов является одним из двух основных инициаторов развития атеросклероза, другой - сосудистая продукция активных форм кислорода (АФК) [231]. Патологическое изменение ЛПНП может быть результатом окислительного стресса [86]. Окислительный стресс является мощным триггером развития ССЗ и способствует их прогрессированию [86, 259].

Считается доказанным, что роль пускового фактора в каскаде образования АФК играют пероксидазы. При их воздействии, в результате ряда реакций, выделяемые ураты ведут себя как прооксиданты и вызывают образование других радикалов, которые имеют тенденцию окислять липидные мембраны, что объясняет корреляцию между гиперурикемией и ожирением [98]. Окислительный стресс, вызванный мочевой кислотой, также связан с ГБ и ССЗ [116]. Ураты кроме усиления адипогенеза способствуют образованию пенистых клеток, таким образом, окислительный стресс и воспаление становятся общими механизмами развития атеросклероза [170].

Роль эндотелия в патогенезе атеросклероза. Возникая в субэндотелиальном пространстве, атеросклероз характеризуется не только локальным воспалением сосудистой стенки с отложением в ней патологически измененных липидов, но и развитием эндотелиальной дисфункции [219]. Эндотелиальные клетки играют роль в регулировании окислительного/антиоксидантного баланса путем выработки АФК, а также антиоксидантов [191].

С точки зрения гемостаза и тромбоза, интактная, нормально функционирующая эндотелиальная оболочка обеспечивает идеальные условия для движения крови. Она не активирует собственный каскад коагуляции, не способствует адгезии тромбоцитов, а фактически обладает антикоагулянтными и фибринолитическими свойствами [145].

Нарушение нормального функционирования эндотелия - сложное патофизиологическое событие, которое, через активацию эндотелиальных клеток, приводит к возникновению эндотелиальной дисфункции [38, 130, 139], инициирующей развитие атеросклеротического процесса [115]. Именно повреждению эндотелия некоторые авторы отводят ключевую роль в развитии раннего атерогенеза [109, 145, 248].

Среди множества факторов, вызывающих эндотелиальную дисфункцию, к инициаторам атеросклероза чаще всего относят: оксид углерода, поступающий в кровь при активном и «пассивном» курении, дислипидемию, повышение АД [1, 125, 192].

Одним из основных механизмов повреждения органов-мишеней при ГБ является хроническое повреждение эндотелия [120]. В норме эндотелиальные клетки подвергаясь физиологическому воздействию давления крови, выделяют оксид азота, необходимый для поддержания сосудистого тонуса. При патологии кровотока имеет значительные колебания давления с высокими пиками в систолу и застоем крови в диастолу [153, 278]. Поток крови становится турбулентным, приводя к изменению жёсткости сосудистой стенки, усиливая изменение функции эндотелиальных клеток [146].

Хотя связь между эндотелиальной дисфункцией и ГБ хорошо известна, вопрос о том является ли ГБ причиной или следствием дисфункции остается спорным [120]. При ГБ происходит усиление окислительного стресса и сосудистого воспаления, активируется ренин-ангиотензин-альдостероновая система. [177].

Это взаимное влияние ГБ и эндотелиальной дисфункции приводит к распространенному поражению сосудов, особенно почек [263]. Считается, что

наличие альбуминурии не зависит от функции почек (скорости клубочковой фильтрации (СКФ)), а, как предполагают, является индикатором генерализованной эндотелиальной дисфункции, которая ускоряет развитие атеросклероза [164, 264, 270], является маркером-предиктором повышенного риска развития ССЗ или смертности [252, 288].

Значение микро и макрокальцификации атеросклеротических бляшек. Выявлено, что утолщение интимы может присутствовать у каждого человека с рождения, особенно в области бифуркации артерий, затем, уже в детстве, в этих областях могут появляться липидные отложения [258]. В дальнейшем распространенность атеросклероза и его степень возрастают с увеличением возраста [86], что было подтверждено при проведении аутопсий 2876 подростков и молодых людей (в возрасте 15-34 лет) в США, умерших от внешних причин [261]. При аутопсии, у всех обследованных лиц, были обнаружены признаки атеросклероза.

Чаще АСБ располагаются в тех участках сосуда, которые более всего подвержены механическому воздействию крови, поражая сосуды, имеющие больше всего изгибов и ответвлений (коронарные артерии, бифуркация сонных артерий, проксимальная часть внутренней сонной артерии, брюшной отдел аорты, почечные и подвздошные артерии) [138, 205, 279]. Начинаясь с интимы, атеросклеротический процесс распространяется на медию сосудистой стенки [265]. Учитывая отсутствие в интимае и внутренней части медики нервных окончаний, а также волнообразный характер (периоды стабилизации сменяются медленным или быстрым прогрессированием) атеросклероз имеет длительное бессимптомное течение [39, 99].

Раннее развитие атеросклеротического поражения в КА начинается в промышленно развитых странах во втором десятилетии жизни. Однако ранние атеросклеротические поражения не всегда прогрессируют до поздней стадии, приводя к сосудистым катастрофам, таким как инфаркт миокарда или внезапная сердечная смерть [224].

Долгое время атеросклероз и кальцификация считались тесно связанными пассивными, дегенеративными процессами и конечной стадией старения [93, 265]. Тем не менее, несколько недавних исследований [212, 226, 249, 280] показали, что они являются активными, высокодинамичными и жестко регулируемые процессами, включающими миграцию клеток, апоптоз, воспаление, остеогенез и кальцификацию интимы, развивающуюся от ранних поражений до прогрессирующих бляшек. Некроз ядра бляшки может усилить воспаление [99] приводя к микрокальцификации и нестабильности бляшки.

Механизмы вызывающие кальцификацию окончательно не понятны, но апоптоз гладкомышечных клеток, по-видимому, является важным этапом, который затем служит очагом кальцификации [166, 255].

Сосудистая кальцификация в зависимости от ее расположения может быть классифицирована на две различные формы (в интима или в сосудистом медиальном слое) [184]. Медиальная кальцификация (кальцификация Mönckeberg) в основном поражает периферические артерии нижних конечностей, приводя к потере эластичности, и обычно наблюдается у пациентов с заболеванием периферических сосудов. Кальцификация медики может быть связана с почечной недостаточностью, гиперкальциемией, гиперфосфатемией, нарушениями обмена паратиреоидного гормона и продолжительным диализом. Кальцификация интимы является доминирующим типом, наблюдаемым в коронарных артериях [207, 223].

Считается, что кальцификация в атеросклеротических бляшках развивается как заживляющая реакция на интенсивную воспалительную и иммунную активность макрофагов [65, 220]. При поражениях с обширным воспалением, везикулы, происходящие из макрофагов, высвобождаются в некротическом ядре бляшки и служат ядром кальцификации [232]. С другой стороны, сами кальцификации стимулируют инфильтрацию макрофагов [283].

Уровень кальцификации коронарных артерий имеет различные клинические последствия [203, 207]. Если воспаление уменьшается, бляшки стабилизируются, развивается макрокальцификация [126, 214, 254]. В настоящее время считается,

что макрокальцификация делает бляшку устойчивой, выступая в качестве барьера, ограничивающего распространение воспаления, и лишь в редких случаях приводит к разрыву. Это подтверждается тем, что использование статинов, которые, как известно, уменьшают воспаление сосудистой стенки [121, 235], приводит к повышению кальцификации бляшек и утолщению фиброзной покрышки, стабилизируя атеросклеротическое поражение [158, 187, 296].

1.2. Влияние факторов сердечно-сосудистого риска и гипертонической болезни на развитие атеросклероза

На формирование атеросклеротического процесса влияет множество факторов (на сегодняшний день их более 200), которые можно разделить на модифицируемые и немодифицируемые [56, 59, 294]. К немодифицируемым факторам риска (ФР) относят: пол, возраст, отягощенный наследственный анамнез и другие. Модифицируемыми факторами являются: АГ, дислипидемия, повышение глюкозы крови натощак, сахарный диабет (СД), курение, избыточная масса тела, ожирение, гиподинамия и т.д. Установленным считается тот факт, что сочетание 2 и более ФР способствует развитию СС осложнений вследствие прогрессирования атеросклероза [37, 79, 293].

Начинаясь в раннем возрасте, имея длительный латентный период, атеросклероз приводит к серьезным осложнениям [227, 293] в частности, к ИБС. Хорошо известно, что ИБС также имеет длительный бессимптомный латентный период и высокую смертность, которая может быть снижена путем раннего выявления и целевой профилактической терапии [23, 148, 200].

В 1951 году Уайт и его коллега Гертлер, провели тщательные наблюдения за 100 людьми в возрасте до 40 лет, перенесшими приступы стенокардии. Они определили ряд факторов, которые предрасполагают к развитию этого заболевания. К этим факторам отнесли: мужской пол, высокий уровень общего холестерина (ОХС) в крови, повышенное АД, курение, семейный анамнез и гиперстенический тип телосложения, все они были признаны факторами ССР

[143]. Вместе с тем с воздействием тех же факторов ассоциировано развитие атеросклероза. Общие факторы риска (например, СД, уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) или холестерин липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и ожирение) объединяют оба заболевания [89, 98, 186, 212, 240, 273].

А. I. Aladin с соавторами (2018 г.) изучали связь субклинического атеросклероза с риском развития ГБ. Ученые обследовали 3304 индивидуума без ГБ. Проведено МСКТ коронарных сосудов с определением КИ. Средний возраст составил 59 ± 10 лет, средний период наблюдения 10,6 лет, за этот период было зарегистрировано 1283 случая ГБ. Каждое увеличение КИ за время исследования на 1 единицу было связано с повышением риска развития ГБ на 12 % (95 % ДИ от 9 % до 16 %) [89].

Развитие ГБ вызывает эндотелиальную дисфункцию, ремоделирование сосудов, воспаление, кальцификацию и повышение жесткости сосудистой стенки [153]. Поэтому ГБ является независимым ФР развития атеросклероза [12], а также связана с кальцификацией интимы сосудистой стенки [167]. Таким образом, индивидуальная оценка ССР приобретает наиболее актуальный характер для пациентов с ГБ и бессимптомным атеросклерозом. Инструмент такой оценки должен быть простым, надежным, удобным и специфичным для страны, в которой он разработан и используется [18, 260]. Большинство из современных шкал риска проводит общую оценку риска, и учитывает множество факторов риска, тем не менее, данные рискометры могут прогнозировать только 65-80 % будущих СС событий [216, 269].

В 2018 г. экспертами Европейского общества кардиологов/ Европейского общества артериальной гипертонии (ЕОК/ЕОАГ) выделены факторы, повышающие риск СС осложнений: гиперурикемия, частота сердечных сокращений (ЧСС) в покое >80 ударов в минуту, СД, семейный анамнез раннего возникновения АГ, ранняя менопауза, сидячий образ жизни, психосоциальный и социально-экономический факторы. Эти факторы рекомендовано учитывать при стратификации риска у пациентов с ГБ [13].

В своем исследовании J. A. C. Delaney с соавторами [117] оценили взаимосвязь между уровнем ФА, КИ и ЛПИ. Установлено, что более интенсивные физические упражнения снижают риск возникновения атеросклероза периферических артерий (ОР = 0,85 (95 % ДИ: 0,74-0,98)), выявлена значительная связь между низкой ФА и повышенной частотой выявления коронарной кальцификации (ОР = 0,97 (95 % ДИ: 0,94-1,00)).

Активно изучаются вопросы влияния психологических факторов на частоту развития ССЗ и неблагоприятных исходов [30, 49]. Оценивая воздействие стресса на рабочем месте, N. Dragano и соавторы пришли к выводу, что при наличии дисбаланса между усилием и вознаграждением, риск развития ИБС повышается в 1,16 раза (95 % ДИ: 1,01-1,34) [124]. В российском исследовании КОМПАС показано, что 52 % пациентов с артериальной гипертензией имеют расстройства депрессивного спектра, а клинически выраженное депрессивное состояние около 30 % из них [60]. В ЭССЕ-РФ клинически выраженная депрессия (≥ 11 баллов по шкале HADS) зарегистрирована у 8,8 % обследованных, а тревога у 18,1 % [30]. В недавнем исследовании В. В. Скибицкий и соавторы (2021 г.), установили, что уровень тревоги и депрессии у пациентов с артериальной гипертензией (по данным HADS) существенно выше. Распространенность субклинически выраженной тревоги составила 30-33 %, клинически выраженной тревоги 65-68 %, субклинической депрессии - 30%, а клинически выраженной депрессии 61-63 % [68].

Семейный анамнез развития ССЗ - один из важных факторов риска тесно ассоциирующийся с риском СС смертности [1]. При изучении вклада семейного анамнеза в развитие коронарного атеросклероза [110, 225] исследователи пришли к выводу, что семейный анамнез ССЗ повышает риск развития коронарного атеросклероза. Так в исследовании R. Cohen и соавторы оценивали влияние семейного анамнеза на развитие ИБС и ССЗ среди лиц с изначальной оценкой КИ равной нулю. В работу включено 3 185 лиц, с базовой оценкой КИ = 0 (средний возраст 58 лет, 37 % мужчин). В среднем за 10 лет у 101 (3,2 %) участника были зарегистрированы ССЗ, а у 56 (1,8 %) ИБС. Семейный анамнез ИБС

ассоциировался с увеличением случаев ССЗ (ОР = 1,73 (95 % ДИ: 1,17-2,56)) и ИБС (ОР = 1,72 (95 % ДИ 1,01-2,91)) [110].

Поскольку атеросклероз является мультифокальным заболеванием [71, 76, 279], поражающим всю сосудистую сеть, выявление атеросклеротической бляшки в одном сосудистом русле, например, в сонных артериях или артериях нижних конечностей, также может быть маркером прогрессирующего заболевания в других сосудистых бассейнах, а особенно в КА, из-за их высокой восприимчивости к атеросклеротическому поражению [9, 21]. Таким образом, наличие стеноза сонной артерии, выявленного с помощью ультразвукового исследования или заболевания периферических сосудов, выявленного с помощью оценки ЛПИ, сопряжено с высоким риском развития фатальных и нефатальных СС событий [8, 99].

J.F. Polak с соавторами [234] в 2013г оценили влияние выявления факта наличия атеросклеротических бляшек при ультразвуковом сканировании сонных артерий на изменение предсказательной ценности Фрамингемской шкалы. На основании полученных данных сделан вывод о том, что факт обнаружения атеросклеротических бляшек был достоверно связан с увеличением частоты развития ССЗ. Наиболее сильная связь наблюдалась для бляшек, суживающих просвет на 25 % и более (ОР = 1,65 (95 % ДИ: 1,34 – 2,03)).

Существует мнение ученых о том, что основным показанием для оценки КИ является улучшение прогнозирования риска среди бессимптомных пациентов [127, 154, 292]. Выявление коронарного кальциноза при проведении неконтрастной МСТ, является наиболее надежным предиктором развития ИБС в бессимптомной популяции, особенно в группах с промежуточным риском [155, 260].

В настоящее время изучается новая концепция «Сила нуля», установившая что, пациенты с КИ = 0 имеют низкий риск смертности в течение 15 лет в группе низкого и среднего риска по Фрамингемской шкале и в течение 5 лет в группе высокого риска [206, 215, 216, 243].

В многонациональном проспективном исследовании (V. Valenti и соавторы, 2015 г. [277]), включавшем 3217 пациентов, с помощью КТ ангиографии оценили значение КИ и соотнесли его величину с тяжестью коронарного атеросклероза в популяции бессимптомных пациентов. Проведено сопоставление величины КИ с наличием таких ФР как: возраст, пол, ГБ, СД, курение, дислипидемия. Установлено, что распространенность и тяжесть коронарного атеросклероза выше у пациентов с ГБ ($p < 0,001$). Нулевое значение КИ связано с более низким риском смертности от ССЗ для лиц моложе 60 лет ($p = 0,09$). Совокупное присутствие факта ГБ и любого КИ, отличного от нуля, было связано с почти пятикратным увеличением риска смерти ($OR = 4,68$ (95 % ДИ: 2,22-9,87)) от ССЗ, даже среди пациентов из группы низкого риска. В связи с полученными результатами исследователи приходят к выводу, что среди бессимптомных лиц с ГБ наличие КИ отличного от нуля эффективно выявляет людей с повышенным риском развития ССЗ и смертности.

В настоящее время ведется активный поиск маркеров субклинического атеросклероза, так как профилактическое и терапевтическое воздействие на атеросклероз на субклинической фазе может быть эффективным способом устранения подавляющего большинства ССЗ [145, 238]. Наличие достоверных маркеров субклинического атеросклероза способствует мотивации пациентов к коррекции модифицируемых ФР, повышает приверженность не только к статинотерапии, но и к антигипертензивной терапии [294].

В исследовании ПРИЗМА (2011 г.) проведена оценка приверженности к медикаментозной терапии у пациентов с артериальной гипертензией. Тест ММАС-4 показал, что доля лиц приверженных (4 балла ММАС-4) к медикаментозной антигипертензивной терапии составляет 43,0-69,4 % [44]. В исследовании ФОРТИССИМО (2013г.) 4 балла по ММАС-4 имели 45,05 % пациентов [40]. В исследовании КОНСТАНТА (2015 г.) оценивали приверженность, мотивацию и осведомленность пациента с использованием модифицированного опросника Мориски-Грина. Процент приверженных к антигипертензивной терапии лиц (набравших 4 балла по ММАС-4) на момент

включения в исследование составил 44,2 % [50]. А. А. Сарычева и соавторы (2017 г.) изучили приверженность к антигипертензивной терапии у пациентов высокого риска с артериальной гипертензией и дислипидемией. На втором визите приверженность к лечению составила от 12 % до 25 % (пациенты, набравшие 4 балла MMAS-4) [65]. Распространенность артериальной гипертензии повышается во всем мире [46, 171]. При высокой распространенности артериальной гипертензии сохраняется низкая эффективность ее лечения [4], приверженность к медикаментозной терапии остается на неудовлетворительном уровне [15], что является фактором, способствующим прогрессированию поражения органов мишеней, и потенцирует развитие СС осложнений [4].

1.3. Методы ранней неинвазивной диагностики атеросклероза

Как правило, клиническая манифестация заболевания атеросклеротического генеза наступает при формировании нестабильной АСБ и/или декомпенсации коллатерального кровообращения. Именно поэтому в последнее время все больше исследований посвящается методам раннего выявления атеросклеротических изменений на субклинической стадии [206, 257, 277]. Данные методы необходимы для разработки и/или переоценки стратификации ССР, проведении превентивных и/или лечебных мероприятий [18].

Для оценки ССР [105] в мире используются различные системы оценки рисков (Framingham, 2008; Q-риск, 2007; PROCAM, 2002; Reynolds, 2007; CUORE, 2007; ASSIGN 2007; Pooled Cohort equations, 2013; Globorisk, 2015). В нашей стране традиционно используют шкалу SCORE [233]. Данная шкала позволяет оценить 10 летний риск фатальных осложнений ССЗ, не смотря на значительные преимущества, использование шкалы SCORE имеет и свои ограничения. Так, например, она не рекомендована к использованию у пациентов, автоматически относящихся к категории высокого и очень высокого ССР, а также не рекомендована у лиц молодого возраста (до 40 лет). Для лиц молодого возраста

предпочтительно использовать Шкалу относительного риска и понятие «сердечно-сосудистого возраста» [113, 172].

Как правило, развитие ССЗ может быть объяснено с точки зрения наличия традиционных ФР, однако, степень выраженности атеросклеротического процесса очень вариабельна, и не всегда может быть точно соотнесена с имеющимися ФР. В связи с этим становится актуальным вопрос о необходимости использования неинвазивных методов визуализации сосудов для уточнения степени ССР, реклассификации пациентов с промежуточным риском в группу более высокого или низкого ССР [190, 191, 206, 257, 277].

К методам неинвазивной диагностики субклинического атеросклеротического поражения сосудов традиционно относят [43, 51, 282]:

- исследование коронарного кальция (КИ),
- оценку ЛПИ,
- дуплексное сканирование экстракраниальных отделов БЦА,
- оценку жесткости сосудистой стенки (определение скорости пульсовой волны или измерение индекса аугментации).

Неоспорим тот факт, что пациенты с ГБ имеют более высокий риск развития атеросклероза и, как следствие, ИБС [84]. По статистическим данным, в 2018 г. на территории Российской Федерации было зарегистрировано 16157200 человек с болезнями, характеризующимися повышенным АД и 7817800 человек с ИБС. При сравнении, в 2010 г. эти показатели составляли 11787200 человек и 7374400 соответственно [35]. Таким образом, учитывая распространенность ГБ, высокую смертность от ССЗ, отраженную выше, ряд исследователей считают необходимым использовать методы неинвазивной диагностики субклинического атеросклероза, даже среди бессимптомных пациентов с ГБ [277].

Одним из дополнительных факторов, способствующих более раннему развитию и прогрессированию атеросклероза, является нарушение углеводного обмена. Известна склонность пациентов с СД к раннему кальцифицирующему мультифокальному атеросклерозу [295]. Тем не менее, пациенты с СД, как правило, исключаются из оценки глобального риска, поскольку СД считается

«эквивалентом риска развития ишемической болезни сердца». В последнее время в оценку риска ССЗ, у пациентов с СД начали включать определение неинвазивных маркеров субклинического атеросклероза [291].

1.3.1. Роль дуплексного сканирования экстракраниальных отделов брахиоцефальных артерий

Сочетание атеросклеротического поражения различных артериальных бассейнов подводит к необходимости изучения наиболее доступных для исследования артерий [6, 79]. В этой связи наибольший интерес представляют БЦА, при проведении дуплексного сканирования которых хорошо визуализируется область бифуркации общей сонной артерии [22, 85]. Бифуркации артерий мышечно-эластического типа наиболее часто подвержены риску формирования атеросклеротических бляшек, в том числе в молодом возрасте [258, 261].

При проведении ультразвукового исследования экстракраниальных отделов БЦА определяется толщина комплекса интима - медиа (КИМ) и характеризуются АСБ [10, 273].

На сегодняшний день накоплено достаточное количество противоречивых данных, о роли толщины КИМ в дальнейшем развитии ССЗ. В систематическом обзоре и метаанализе 14 исследований с 45828 бессимптомными пациентами, прошедшими однократное измерение толщины КИМ и последующим наблюдением в течение 11 лет, установлено, что увеличение толщины КИМ связано с повышением риска первого инфаркта миокарда или инсульта [118]. В другом метаанализе 16 исследований с 36984 лицами без известных ССЗ, которые прошли повторные измерения толщины КИМ в течение 7 лет, никакой связи между увеличением толщины КИМ и будущими СС событиями не установлено [194]. Отсутствие унифицированных критериев определения толщины КИМ, высокая вариабельность, низкая воспроизводимость между исследователями

являются недостатками метода и не позволяют отнести определение КИМ к маркерам ССР [43, 51, 256] в отличие от выявления АСБ.

Р. Hofmann с соавторами (2005 г.) в исследовании 420 пациентов со значительным стенозом сонной артерии обнаружили, что примерно 60 % пациентов без симптомов ССЗ имели значительные коронарные стенозы, выявленные с помощью коронарной ангиографии [161].

Положительная связь между атеросклерозом сонных и коронарных артерий была продемонстрирована в исследовании Р. Amarengo и соавторов [92]. На сегодняшний день установлено, что наличие бляшек в экстракраниальных отделах БЦА напрямую связано с увеличением риска кардиоваскулярных событий, а неомогенные бляшки (в отличие от кальцинированных) повышают риск цереброваскулярных событий [47, 107, 273].

1.3.2. Оценка коронарного кальциноза

Исследования с использованием измерения кальцификации коронарных артерий тесно связывают кальцификацию с коронарными событиями [188] и смертностью. Существует линейная зависимость между коронарной кальцификацией и общей тяжестью коронарного атеросклероза на сегментарном уровне и по всему сосуду [244]. Не кальцинированная и частично кальцинированная бляшка, предвещают более высокий риск развития фатальных и нефатальных СС событий, чем полностью кальцинированная бляшка [95].

От анатомов эпохи Возрождения и ранних СС патологов до пионеров - рентгенологов, изучающих рутинную рентгенографию грудной клетки и рентгеноскопию грудной клетки, исследователи отмечали тесную связь между наличием, степенью коронарной кальцификации и выраженностью клиники ИБС. В 1960-х годах было обнаружено, что кальцификация КА, идентифицированная с помощью флюороскопии, положительно коррелировала с распространенностью клинически значимых коронарных атеросклеротических поражений [198]. С тех пор было установлено, что определение КИ является надежным,

воспроизводимым методом и прогнозирует различные неблагоприятные исходы. Кроме того, увеличение КИ коррелирует с прогрессированием атеросклеротического поражения КА, добавляя дополнительную прогностическую ценность [100].

Оценка КИ, введенная в 1990 году, [88] отличается простотой и элегантностью [90]. За последние 25 лет понимание того, почему оценка КИ является отличным прогностическим маркером, утвердилось, и в настоящее время доступно множество исследований, предлагающих потенциальные способы улучшения оценки КИ [101,154,155, 254, 255].

Первая оценка КИ [88], предложенная А. Agatston (кардиологом) и W. Janowitz (рентгенологом), остается эталонным стандартом и наиболее часто используется в клинической практике, именно она была адаптирована для МСКТ [119]. Появление МСКТ СС системы сделало возможным обнаружение гораздо меньшего количества кальция в артериальной стенке [53], что и привело к концепции выявления субклинического атеросклероза [103].

Оценка КИ по методу Agatston и соавторов учитывает, как общую площадь, так и максимальную плотность коронарной кальцификации и является суммой всех кальцинированных коронарных поражений. Стандартизированные категории для оценки КИ по методу Agatston позволяют выделить следующие группы в зависимости от тяжести коронарного кальциноза: КИ = 0, КИ от 1 до 10, КИ от 11 до 99, КИ от 100 до 399 и КИ >400 [51, 100, 116, 154]. В соответствии с величиной КИ пациенты могут быть разделены на группы риска развития ИБС: КИ =0 – очень низкая вероятность развития ИБС и ее осложнений, 0-10 – низкий риск, 11-100 - умеренный риск, 101-400 – умеренно высокий риск, и КИ >400 высокий риск [100]. Предлагают и другую градацию тяжести коронарного кальциноза в зависимости от величины КИ: КИ = 0, КИ от 1 до 100, КИ от 100 до 300 и КИ >300. КИ >1000 указывает на очень высокий коронарный кальциноз [217].

По мнению некоторых авторов [3, 67, 74], показаниями к проведению МСКТ коронарных артерий являются:

1. обследование с целью скрининга коронарного атеросклероза лиц без ССЗ, но имеющих факторы риска его развития (в данную категорию включен критерий возраста: для мужчин это 40–75 лет и для женщин 50–75 лет);
2. обследование пациентов с атипичными болями в грудной клетке при отсутствии установленного диагноза ИБС и\или с сомнительными результатами нагрузочных проб;
3. обследование пациентов, имеющих промежуточный риск развития коронарных осложнений по шкале SCORE.

Однако роль МСКТ в обследовании данной категории лиц до конца еще не определена, данные о прогностическом определении КИ еще недостаточны. Использование МСКТ как метода скрининга в оценке риска развития ИБС объясняется неинвазивным характером МСКТ, относительной простотой в исполнении, а также возможностью широкого применения в повседневной практике.

Кроме того, используются другие системы оценки КИ, включая оценку массы кальция, оценку объема кальция, визуальную оценку плотности кальция [255]. Оценка объема кальция предложена Т. Callister и ее коллегами в 1998 году [104] и подобна определению КИ по методу Agatston. С помощью этого метода пытаются оценить истинный «объем» кальцификации. Общий балл по объему кальцификации суммируется для всех отдельных поражений, независимо от их регионального распределения.

Принимая во внимание, что оценка по методу Agatston и оценка объема не измеряют истинную «массу» коронарного кальция, оценка массы представляет собой расчет фактической минеральной массы, выраженной в миллиграммах. Для получения абсолютного значения массы кальция выполняется калибровочное измерение кальцинированного цилиндра с известной плотностью (ρ calcium) и определяется калибровочный коэффициент с использованием специального уравнения [255]. Общая оценка массы коронарного кальция затем рассчитывается как сумма массы всех отдельных поражений без учета их регионального распределения в коронарном русле.

В недавних исследованиях было установлено, что визуальный метод является простым, быстрым и достаточно точным методом оценки КИ при КТ-сканировании грудной клетки [156, 157]. Используется следующая степень градации (CAC-DRS) коронарного кальциноза: отсутствие, легкая, умеренная и тяжелая. Соответственно выделяют категории CAC-DRS: 0, 1, 2 и 3 [58, 157]. Визуальный метод применим только при проведении МСКТ органов грудной клетки. Его использование не рекомендуется при проведении неконтрастной МСКТ коронарных артерий [100]. Однако визуальный метод может быть рекомендован для раннего (в том числе у бессимптомных пациентов) выявления ИБС [63, 157, 238, 284].

Определение КИ методом Agatston в настоящее время признан надежным инструментом для оценки риска инфаркта миокарда, коронарной смерти и смертности от всех причин [90, 179]. Кальцификация является специфической особенностью коронарного атеросклероза [284]. По данным ряда авторов, величина КИ коррелирует с частотой и выраженностью коронарного атеросклероза [7, 18, 103, 154]. В исследовании ACCURACY, 2008 г. установлена чувствительность и специфичность неинвазивной МСКТ с определением КИ в диагностике локализации и степени поражения КА (в сравнении с коронароангиографией (КАГ)). Показано, что определение КИ является высокоэффективной неинвазивной альтернативой КАГ для исключения обструктивного стеноза КА (чувствительность и специфичность определения КИ для выявления стеноза КА $\geq 50\%$ составила 95 % и 83 %, а для стеноза $\geq 70\%$ - 94 % и 83 % соответственно) [102]. А. Н. Коков и соавторы также показали корреляцию величины КИ с тяжестью атеросклеротического поражения КА, определенных с помощью КАГ [45].

На основании одноцентровых и многоцентровых клинических и популяционных исследований с краткосрочными и долгосрочными данными о результатах наблюдения оценка КИ стала широкодоступным, последовательным и воспроизводимым средством оценки риска основных СС событий, особенно для бессимптомных индивидуумов [284]. Величина КИ показала свою значимость в

планировании первичных профилактических мероприятий, а также в назначении лекарственной терапии. Определение КИ у бессимптомных лиц является экономически эффективным в широком диапазоне СС рисков [284].

1.3.3. Оценка лодыжечно-плечевого индекса

К другим неинвазивным методам диагностики атеросклероза относят определение ЛПИ [227].

Прогрессирующее изменение структуры и функции артерий, включая гипертрофию и гиперплазию ГМК в стенке артерии, в сочетании с отложением коллагена, кальция и потерей эластичного матрикса приводит к снижению эластичности сосудов и повышению их жесткости. Снижение эластичности и повышение сосудистой жесткости, в свою очередь, играет ключевую роль в инициации и прогрессировании атеросклероза [101].

В последние десятилетия появилось большое число исследований периферических артерий как модели для понимания течения атеросклероза, а также для разработки новых диагностических методов визуализации атеросклероза, особенно на субклинической стадии [106, 242].

Артериальная жесткость может оцениваться различными неинвазивными, воспроизводимыми и относительно недорогими методами, и связана с повышенным риском развития атеросклероза [59, 185].

Определение ЛПИ, а именно отношение систолического артериального давления (САД) на артериях стоп к САД на плечевых артериях, является относительно простым и недорогим методом исследования периферических артерий, позволяющим диагностировать атеросклероз на различных стадиях [159]. ЛПИ также является сильным предиктором ССЗ. Низкий ЛПИ $<0,9$ связан с более высоким риском ИБС, инсульта, транзиторной ишемической атаки, прогрессирующей почечной недостаточности и смертности от всех причин [135, 241]. Пациенты с атеросклеротическим поражением нижних конечностей имеют

повышенный риск смертности от ССЗ и ИБС, даже если поражение нижних конечностей протекает бессимптомно [201].

1.4. Распространенность субклинического атеросклероза

Распространенность субклинического атеросклеротического поражения в нескольких артериальных бассейнах активно изучается. Так, в США (1994 г.), провели оценку распространенности субклинического атеросклероза на основании комбинированного индекса (учитывавшего наличие АСБ в БЦА, толщину КИМ, величину ЛПИ). Распространенность субклинического атеросклероза составила 36 % у женщин и 38,7 % у мужчин и увеличивалась с возрастом [178]. В другом американском исследовании распространенность субклинического атеросклероза в сонных и/или в коронарных артериях выявлена у 58 % всех лиц [97].

1423 мужчины были включены в AWHNS study (2016 г.) (средний возраст $51,0 \pm 3,7$ года). Атеросклеротическое поражение, по крайней мере, одного сосудистого бассейна, присутствовало у 1020 участников (72 %). АСБ при ультразвуковом исследовании были обнаружены у 65 % участников (34 % в сонной и 54 % в бедренных артериях), и у 38 % выявлено наличие коронарной кальцификации (КИ от 1 до 299 в 34,5 % и $\text{КИ} \geq 300$ в 3,7 %) [180].

По данным ARIC study (1997 г.), среди лиц, не страдающих клиническими сердечно-сосудистыми заболеваниями, лица с ЛПИ $\leq 0,9$ имели статистически значимо более высокую распространенность субклинических бляшек в коронарных артериях по сравнению с лицами с ЛПИ $> 0,9$ (скорректированные по возрасту ОШ варьировали от 1,5 (95 % ДИ: 1,0-1,9) у белых женщин до 2,6 (95 % ДИ: 1,0-6,6) у афроамериканских мужчин) [297].

По данным немецкого исследования (Heinz Nixdorf Recall) из 3289 лиц только у 4,8 % обследованных значение ЛПИ $< 0,9$, коронарный кальциноз (КИ > 100) у 27,2 %, тяжелый коронарный кальциноз (КИ ≥ 400) у 9,8 % лиц [150]. В

другом немецком исследовании (MONICA) проведено изучение частоты субклинического атеросклероза брахиоцефальных артерий и артерий нижних конечностей. По меньшей мере, одна бляшка в сонных или бедренных артериях была выявлена у 51,8 % мужчин и у 36,3 % женщин [181].

Newman и соавторы на основании результатов Cardiovascular Health Study, проведённом среди 414 пожилых лиц (средний возраст $79,9 \pm 4,0$) установили, что значения ЛПИ $<0,9$ среди 18,2 % лиц, стеноз сонной артерии $>25\%$ у 26,7 %, КИ = 0 у 11 %, КИ 1-99 у 25,6 %, КИ 100-399 у 25,6 %, КИ 401-800 у 18,1 %, а КИ ≥ 800 у 19,6 % индивидуумов [218].

По данным регистра REACH (the Reduction of Atherothrombosis for Continued Health, 2009 г.) частота встречаемости ИБС и церебрального атеросклероза в Российской популяции 21,42 % [62]. В недавнем исследовании АТЕРОГЕН-Иваново распространенность субклинического атеросклеротического поражения БЦА и артерий нижних конечностей у лиц от 40 до 44 лет составила 20,8 и 43,6 % у мужчин и 11,5 и 28,6 % у женщин [31].

Таким образом, данные о частоте субклинического атеросклеротического поражения в различных по полу, возрасту и расовой принадлежности популяциях различаются. Оценка КИ является точным инструментом для прогнозирования основных неблагоприятных СС событий и смертности во всех возрастных группах и в группах с множественным ФР [204]. Кальцификация КА отражает атеросклероз и прогнозирует будущие СС события, независимо от традиционных ФР [236, 241].

В Российской Федерации, по данным 2018 года, болезни системы кровообращения занимали третье место в структуре общей заболеваемости (15,2 %; это около 37 млн случаев из 240 млн случаев зарегистрированных заболеваний). На долю ИБС приходится почти 8 млн случаев, что составляет 21 % от всех заболеваний системы кровообращения, а на долю заболеваний, характеризующихся повышенным АД, приходится чуть больше 16 млн случаев – 44 %. Причем смертность от болезней системы кровообращения среди лиц

трудоспособного возраста составила 32,5 % и 22,9 % среди мужчин и женщин соответственно [35].

В течение последних десятилетий отмечается устойчивая тенденция к сдвигу структуры первичной и общей заболеваемости и смертности населения в сторону неинфекционных заболеваний. Неинфекционные заболевания являются доминирующей причиной смертности, значительный вклад в которую вносят ССЗ и ЦВБ [16, 272, 275]. ГБ и атеросклероз являются ассоциированными, широко распространенными в популяции заболеваниями, приводящими к формированию и прогрессированию заболеваний других органов (ИБС, ЦВБ, поражение почек и др.), иными словами, носят системный характер. Тем не менее, в большинстве исследований ГБ отводят роль не самостоятельного заболевания, а лишь одного из многих ФР, влияющих на развитие атеросклеротического поражения какого-либо одного из артериальных бассейнов.

1.5. Влияние субклинического атеросклероза брахиоцефальных и коронарных артерий на изменение структурно-функционального состояния миокарда при гипертонической болезни

На фоне высокого АД с течением времени происходит снижение податливости и эластичности сосудистой стенки, повышается её жесткость [164, 245]. Амплитуда и скорость эластического растяжения стенки артерий у лиц с ГБ выше, чем у лиц с нормальным уровнем АД, что приводит к утомлению, повреждению ГМК в стенке сосуда, способствуя развитию фиброза и усиливая имеющуюся патологическую артериальную жесткость. Постепенно, под воздействием постоянных стрессовых стимулов происходит переключение фенотипа ГМК стенки сосуда на остеохондрогенные, обладающие схожими свойствами с остеобластами. ГМК приобретают способность связывать кальций и способствуют кальцификации сосудистой стенки [253], кроме того ГМК начинают продуцировать остеогенные факторы. При ГБ повышается активация

кальциевых каналов, а соответственно и уровень внутриклеточного кальция, дополнительно усиливающий сокращение ГМК сосудов [274] приводя к гиперсократимости. Избыточный внутриклеточный кальций разрушает структурные компоненты клетки, приводя к отложению солей кальция в эластичных волокнах, дополнительно снижая эластичность сосудистой стенки [164]. Итак, морфологический субстрат поражения артериальной стенки при ГБ и атеросклерозе на сегодняшний день достаточно хорошо изучен [223].

Как показано выше ГБ ассоциируется с развитием эндотелиальной дисфункции, повышением сосудистой жесткости, ремоделированием сосудистой стенки [2, 136, 173]. Атеросклероз – заболевание, оказывающее влияние на функцию СС системы [66]. М. J. Roman с соавторами (1996 г.) описали наличие тесной ассоциации гипертрофии миокарда левого желудочка (ГЛЖ) с высокой частотой выявления АСБ в сонной артерии. По мнению исследователей это связано с повышением жесткости, расширением сонных артерий, снижением растяжимости, а также скорости кровотока [246]. Поскольку артериальная дилатация и скорость кровотока напрямую связаны с напряжением сдвига, морфологические, а также функциональные изменения сонной артерии, связанные с ГЛЖ, могут привести к его изменению, что может действовать как локальный фактор прогрессирования атеросклероза. Более высокое местное пульсовое давление может влиять на структурные и функциональные изменения внутричерепных сосудов и толщину стенки сонной артерии, способствовать развитию бляшек и стенозов, а также разрыву нестабильных бляшек, что может объяснить учащение цереброваскулярных событий у этих пациентов [228]. По результатам недавнего исследования [79] у пациентов с ИБС увеличение систолического и диастолического диаметров плечеголового ствола ассоциировано с увеличением конечно-диастолического объема ЛЖ (КДО ЛЖ). Толщина и жесткость стенки БЦА у лиц с ИБС значительно выше, чем у здоровых и увеличивается с возрастом, повышением пульсового и систолического АД, а также дислипидемией.

Доказано, что ГБ приводит к изменению геометрии левого желудочка, развитию его гипертрофии. S. Altunkan и соавторы (2003 г.) изучили взаимосвязь коронарной кальцификации с изменением геометрии миокарда левого желудочка [91]. Установлено что, при наличии концентрического ремоделирования миокарда левого желудочка индекс коронарной кальцификации выше, чем у лиц с нормальной его геометрией. Максимальное значение данного индекса установлено при эксцентрической гипертрофии миокарда левого желудочка. По литературным данным, увеличение ММЛЖ, толщины МЖП в диастолу, толщины ЗСЛЖ в систолу и диастолу связаны с увеличением КИ [140]. S. Ehara и соавторы показали, что [128] отсутствие концентрической гипертрофии ЛЖ, связано с КИ = 0 (чувствительность 94 %, специфичность 20 %, положительная прогностическая ценность 25 % и отрицательная прогностическая ценность 92 %). Наблюдаемая взаимосвязь между увеличением КИ и массы миокарда ЛЖ, по крайней мере, частично, может быть объяснена увеличением давления наполнения ЛЖ из-за бессимптомной ишемии у лиц с более выраженным коронарным атеросклерозом [128]. Кроме того величина КИ связана и с более высоким индексом объема ЛП, маркером хронического повышения диастолического давления ЛЖ [289]. Диастолическая дисфункция (ДД), тесно связанная с ГБ, также ассоциируется с коронарной кальцификацией (даже у пациентов без ИБС) (D. Maragiannis и соавторы, 2015 г.) [197]. Многофакторный анализ установил связь диастолической дисфункции с высоким КИ (ОР = 13,82, (95 % ДИ от 5,57 до 37,37), $p = 0,001$) [197]. Более частое сочетание атеросклеротического поражения БЦА и выявления ГЛЖ может быть связано с тесной ассоциацией атеросклеротического поражения БЦА с бессимптомным атеросклерозом КА [20, 31, 266].

Итак, накоплено достаточно данных о наличии общих ФР развития атеросклероз - ассоциированных заболеваний при ГБ. Сохраняется высокая распространенность факторов ССР и ГБ в российской популяции. Атеросклероз ассоциированные заболевания также не уступают свои лидирующие позиции в

структуре общей заболеваемости и смертности. Влияние ГБ на течение и прогрессирование атеросклероза не вызывает сомнений.

Актуальна проблема диагностики атеросклеротического поражения на субклинической стадии его течения. Несмотря на то, что существует множество неинвазивных маркеров атеросклероза, позволяющих диагностировать его на самой ранней стадии, эффективность использования некоторых из них (например, МСКТ КА) имеет противоречивую доказательную базу. Продолжается активный поиск эффективных и информативных неинвазивных методов диагностики атеросклероза на различных его стадиях с целью улучшения стратификации ССР, оптимизации лечебных и\или профилактических мероприятий.

Требуется изучения вопрос частоты и преимущественной локализации субклинического атеросклеротического поражения различных артериальных бассейнов, неравномерность его течения, возможность детекции атеросклеротического поражения одного артериального русла на основании поражения другого.

Существует необходимость создания математических моделей прогнозирования развития субклинического атеросклеротического поражения, как в целом, так и особенно КА [72]. Комплексное изучение факторов ССР, клинико-лабораторных и инструментальных параметров может быть эффективно использовано для решения поставленных задач. Кроме того, индивидуальная, основанная на использовании прогностических моделей, оценка риска позволит своевременно использовать диагностические, лечебные и профилактические мероприятия. Профилактические меры приносят огромную пользу обществу, так как применяются у большого количества бессимптомных лиц, предотвращая их переход в менее многочисленную группу лиц с тяжелым (осложненным) течением заболевания (Д. Роуз, 1985 г.). Исходя из парадокса Роуза, выявление заболеваний на бессимптомной стадии может иметь огромное экономическое значение [247], в том числе снижая затраты на медицинскую реабилитацию. Все вышесказанное определило необходимость нашего исследования.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Клиническая характеристика пациентов

Результаты работы основаны на данных, полученных в ходе проведения открытого, нерандомизированного, клинического исследования 131 пациента. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

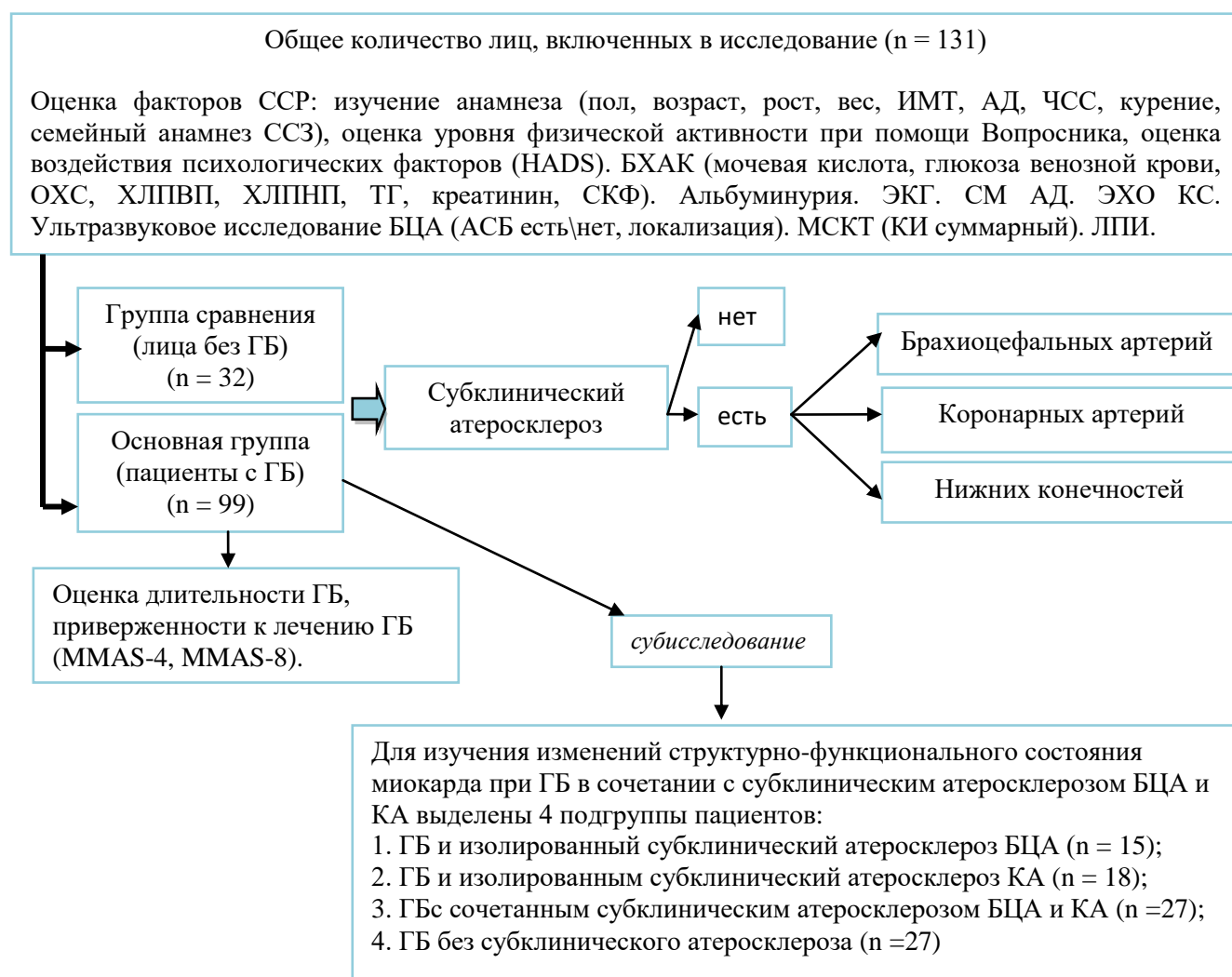


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Все медицинские исследования проведены в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной Медицинской Ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с

поправками 2000 г. с соблюдением международных стандартов и биоэтических норм. Обследование включенных в работу пациентов проводили после подписания установленной формы информированного согласия. Протокол исследования, форма добровольного информированного согласия одобрены локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава России (протокол заседания 30/2018 от 15.10.2018 г.).

Набор пациентов проведен на базе клиники ФГБОУ ВО Кировского ГМУ Минздрава России, в период с 01.11.2018 г. по 30.03.2020 г.

В исследование был включен 131 человек, из них 87 женщин (66,4 %) и 44 мужчины (33,6 %). Медиана возраста составила 57 (53; 62) лет. Больше всего обследованных лиц было в возрастном диапазоне от 55 до 59 лет - 25,9 %.

Все включенные в исследование лица относились к белой (европеоидной) расе.

Все исследуемые лица, были разделены на две группы: основная (лица с ГБ), $n = 99$ и группа сравнения (лица без установленного диагноза ГБ), $n = 32$.

Критерии включения в основную группу: установленный диагноз ГБ (согласно критериям Клинических рекомендаций Диагностика и лечение артериальной гипертензии (2019 г.) [83]); возраст 30-80 лет; добровольное информированное согласие пациентов на участие в исследовании.

Критерии включения в группу сравнения: отсутствие ГБ; возраст 30-80 лет; добровольное информированное согласие пациентов на участие в исследовании.

Критерии невключения: установленный диагноз злокачественных новообразований любой локализации; наличие симптомных заболеваний, обусловленных атеросклерозом; отказ пациента от участия в исследовании.

Пациенты обеих групп оказались сопоставимы по возрасту ($p = 0,883$) и полу ($p = 0,459$). Медиана возраста для лиц с ГБ составила 58 (51; 62) лет, а для лиц без ГБ 57 (53,5; 61) лет. В основную группу вошли 62 женщины (62,6 %), а в группу сравнения - 25 женщин (78,1 %).

Статистически значимых различий при распределении на возрастные категории, в соответствии с возрастной классификацией ВОЗ, в группах не выявлено (рисунок 2). Большинство лиц относились среднему возрасту.

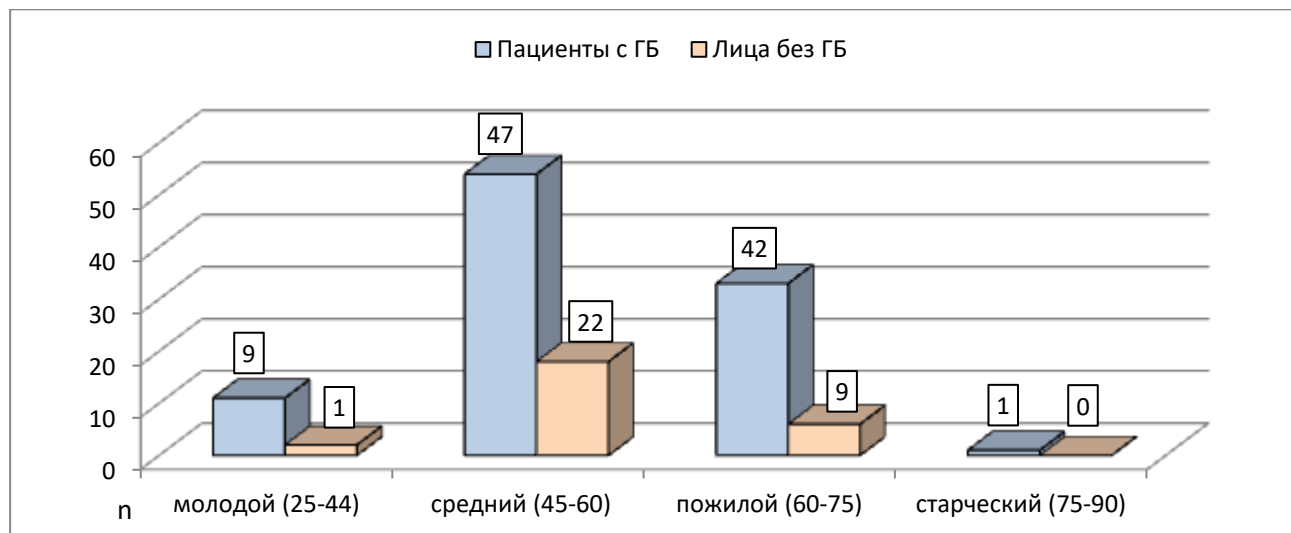


Рисунок 2 – Распределение лиц обеих групп в соответствии с возрастной классификацией ВОЗ

Анализ структуры общесоматической патологии у пациентов обеих групп показал, что пациенты с ГБ на 20 % чаще имели ожирение (в 39 % случаев против 19 % у лиц, не имеющих ГБ, $p = 0,003$), на 28 % чаще у них выявлялась ХБП (в 41 % случаев против 13 %, $p = 0,003$). В обеих группах установлены стадии ХБП С1 и С2 (СКФ от 62 до 123 мл/мин/1,73 м²). Различий по частоте встречаемости НТГ, СД не выявлено ($p = 0,206$, $p = 0,734$ соответственно). СД 2 типа имели 8 пациентов основной группы (8,1 %) и 2 человека в группе сравнения (6,3 %). У всех лиц СД имел не осложненное течение, без потребности в инсулинотерапии.

На втором этапе (субисследование) проведен сравнительный анализ структурно-функционального состояния миокарда у пациентов с ГБ с изолированным и сочетанным атеросклерозом БЦА и КА. Выделены 4 подгруппы: первая - пациенты с ГБ в сочетании с изолированным субклиническим атеросклерозом БЦА ($n = 15$); вторая - лица с ГБ в сочетании с изолированным субклиническим атеросклерозом КА ($n = 18$); третья - пациенты с

ГБ и сочетанным атеросклерозом БЦА и КА (n = 27), четвертая - пациенты с ГБ без субклинического атеросклероза (n = 27).

2.2. Методы исследования

Всем лицам, включенным в исследование, проведено общеклиническое, лабораторное и инструментальное обследование.

Первый этап (клинико-anamнестический) включал сбор жалоб, данных анамнеза, анализ медицинской документации, физикальное обследование (в том числе измерение АД и пульса).

Согласно Рекомендациям ESC/ESH по лечению больных с артериальной гипертензией 2018 г. [282] и Клиническим рекомендациям 2020 г. «Артериальная гипертензия у взрослых.» [43] к факторам сердечно-сосудистого риска у пациентов с ГБ относятся:

1. пол (мужчины > женщин);
2. возраст ≥ 65 лет у женщин и ≥ 55 лет у мужчин;
3. курение;
4. наличие избыточной массы тела или ожирения;
5. наличие семейного анамнеза развития ССЗ в молодом возрасте;
6. наличие анамнеза развития АГ в молодом возрасте у родителей или в семье;
7. ранняя менопауза;
8. малоподвижный образ жизни;
9. наличие психологических и социально-экономических факторов;
10. ЧСС в покое > 80 ударов в минуту;
11. дислипидемия: ОХС $> 4,9$ ммоль/л и/или ХС ЛПНП $> 3,0$ ммоль/л и/или ХС ЛПВП у мужчин — $< 1,0$ ммоль/л, у женщин — $< 1,2$ ммоль/л и/или триглицериды (ТГ) $> 1,7$ ммоль/л;

12. уровень мочевой кислоты ≥ 360 мкмоль/л у женщин, ≥ 420 мкмоль/л у мужчин;
13. нарушение толерантности к глюкозе;
14. нарушение гликемии натощак (натощак глюкоза плазмы крови 5,6–6,9 ммоль/л).

Для выявления таких факторов ССР, как: курение, наличие семейного анамнеза развития ССЗ в молодом возрасте, наличие анамнеза развития АГ в молодом возрасте у родителей или в семье, малоподвижный образ жизни, наличие психологических факторов, отобранные для участия в исследовании лица, заполнили специально разработанную анкету.

Из приведённых выше факторов нами изучено 13. Фактор ССР, связанный с ранним развитием менопаузы, нами не изучался, так как в исследование включены женщины различного возраста (в том числе репродуктивного).

Семейный анамнез ССЗ включал информацию о ранних (для мужчин до 55 лет, для женщин до 65 лет) и поздних ССЗ среди кровных родственников. Определение статуса курения – курящими считали тех, чей стаж курения составлял не менее 1 года, а число выкуриваемых папирос/сигарет ежедневно не меньше 5 штук. Курение в прошлом рассматривалось как фактор риска при отказе от курения в течение последнего года [77].

При оценке физикальных данных проводился расчет индекса массы тела (ИМТ), $\text{кг}/\text{м}^2$, по формуле

$$\text{ИМТ} = \frac{\text{вес тела (кг)}}{\text{рост м}^2}, \quad (1)$$

ИМТ 18,5–24,9 $\text{кг}/\text{м}^2$ – оценивался как нормальный, ИМТ от 25,0 до 29,9 $\text{кг}/\text{м}^2$ – избыточная масса тела, ≥ 30 $\text{кг}/\text{м}^2$ – ожирение (ВОЗ, 1997 г.).

Для оценки психологических факторов (тревоги и депрессии) использовали Госпитальную шкалу тревоги и депрессии (HADS, 1983 г.) (приложение 1). Для интерпретации результатов проведено суммирование баллов по каждой подшкале (депрессии и тревоги) в отдельности. При сумме баллов в подшкале 0-7 баллов - отсутствие достоверно выраженных симптомов тревоги/депрессии (норма), 8-10

баллов субклинически выраженная тревога/депрессия, 11 баллов и более - клинически выраженная тревога/депрессия.

Уровень физической активности определяли с помощью Вопросника для её оценки [27, 112] (приложение Б). Интерпретация: лица, физически неактивные и без намерений заниматься физическими упражнениями (по вопроснику номер 1); лица, раздумывающие или пытающиеся что-либо предпринять (по вопроснику номера 2-4); физически активные лица (по вопроснику номера 5-8).

Дополнительно нами исследован фактор приверженности пациентов с ГБ к ее медикаментозной терапии, а также влияние уровня систолического, диастолического и среднего АД на частоту выявления субклинического атеросклероза при ГБ.

Исследование приверженности к лечению ГБ проведено с помощью тестов Мориски-Грина (MMAS-4 и MMAS-8) [208, 209] (приложение В). Пациенты, набравшие в тесте MMAS-4 4 балла, считаются приверженными к терапии, 3 балла – недостаточно приверженными, с риском перехода в группу не приверженных к лечению, 1 – 2 балла – не приверженными. У лиц, набравших 8 баллов в тесте MMAS-8 приверженность к лечению высокая, 6 – 7 баллов средняя, <6 баллов низкая.

Для выявления и оценки дислипидемии, уровня мочевой кислоты, нарушения гликемии натощак или нарушения толерантности к глюкозе проведено биохимическое исследование в лаборатории клиники ФГБОУ ВО Кировского ГМУ Минздрава России. Материалом для исследования служила сыворотка крови пациента. Утром натощак из локтевой вены пациента в вакуумную пробирку VACUETTE (Greiner Bio-One, Австрия), содержащую активатор свертывания Z осуществляли забор крови. Кровь центрифугировали на центрифуге Allegra X-30 (Beckman coulter Inc., США, (2012 г.) при 3000 об\мин в течение 15 минут. ОХС, ТГ, ХС ЛПВП и ХС ЛПНП определяли в сыворотке крови спектрофотометрическим с помощью реагентов фирмы Cormay (Польша) на автоматическом биохимическом анализаторе Sapphire 400 (Hirose Electronic System, Япония, 2007 г.). Каждый из полученных показателей липидного обмена

сравнивали с оптимальными значениями, а именно: ОХС <4,9 ммоль/л; ХС ЛПНП <3,0 ммоль/л; ХС ЛПВП у мужчин — >1,0 ммоль/л у женщин — >1,2 ммоль/л; ТГ <1,7 ммоль/л [51]. Аналогичным способом определяли уровень мочевой кислоты, глюкозы венозной крови, креатинина, мочевины и также сравнивали с оптимальными показателями: мочевая кислота ≤ 360 мкмоль/л у женщин, ≤ 420 мкмоль/л у мужчин; глюкоза плазмы венозной крови натощак 5,6– 6,9 ммоль/л [43]. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывали по EPI [189]:

$$\text{СКФ} = 141 * \min(\text{Scr} / \kappa, 1)^\alpha * \max(\text{Scr} / \kappa, 1) - 1,209 * 0,993^{\text{Возраст}} * 1,018 \text{ [для женщин]}, \quad (2)$$

где Scr - креатинин сыворотки (мг/дл), κ составляет 0,7 для женщин и 0,9 для мужчин;
 α составляет -0,329 для женщин и -0,411 для мужчин;
 min указывает минимум Scr / κ или 1, а max указывает максимум Scr / κ или 1.

Для расчета использовали онлайн-калькулятор [61].

У всех включенных в исследование лиц отсутствовали электрокардиографические признаки перенесенного ранее инфаркта миокарда. Электрокардиографию (ЭКГ) проводили с помощью электрокардиографа CardiMax Fx 7302 (Fukuda Denshi, Япония) в 12 стандартных отведениях в положении лежа после пятнадцатиминутного отдыха. При анализе данных ЭКГ описывали характер ритма сердца, ЧСС, нарушения ритма и проводимости, наличие гипертрофии отделов сердца.

Для подтверждения или исключения ГБ, кроме сбора анамнестических данных, изучения медицинской карты амбулаторного больного (оценка зарегистрированных в медицинской документации цифр АД), измерения уровня АД по стандартной методике [43], проведено суточное мониторирование АД с использованием комплекта для многосуточного мониторирования АД (ПО ХОЛТЕРУ) «Кардиотехника-07» (ООО Инкарт, Россия, 2018г.).

Для оценки структурно-функционального состояния миокарда всем обследуемым выполнена трансторакальная ЭХО КГ на аппарате Vivid E9 (General Electric Co, США, 2012 г.) секторным фазированным датчиком, с частотой 1,5-4,6 МГц. Используются: М-режим, В-режим, импульсно-волновой, постоянно-

волновой и тканевой доплеровские режимы. Для корректного вычисления индексированных показателей определяли площадь поверхности тела (ППТ) по формуле Dubois D. (1975 г.). Оценивали структуру и функции камер сердца, состояние клапанного аппарата. Определяли размеры и объемы камер сердца, систолическое и среднее давление в легочной артерии. Фракцию выброса левого желудочка (ФВ) определяли по методу Teichgolz и Simpson. Изучены основные показатели, проведено сравнение с нормативными значениями [183, 213].

Исходя из параметров: индекс относительной толщины стенок ЛЖ (ОТС), толщина задней стенки ЛЖ в диастолу (ЗСЛЖ), масса миокарда ЛЖ (ММЛЖ, по методике ASE, 2015 г.), отношение массы миокарда ЛЖ к ППТ, отношение массы миокарда ЛЖ к росту^{2,7} определяли геометрию ЛЖ [182]. В рекомендациях ESC/ESH (2018 г.) [282] отмечено, что индексация по ППТ, может быть использована у лиц с нормальной массой тела, у пациентов с избыточной массой тела и ожирением, для выявления гипертрофии рекомендована индексация ММЛЖ к росту^{2,7}.

Для оценки систолической функции ЛЖ использована оценка ФВ по методу Simpson, о систолической дисфункции свидетельствует её снижение менее 50 % [73].

В соответствии с рекомендациями ASE/EACVI (2016 г.) [213] для оценки диастолической функции ЛЖ исследовали показатели трансмитрального потока, а именно: раннего быстрого наполнения ЛЖ ($V_{\max} \text{ PeakE}$), время замедления потока через митральный клапан (DT E), позднего наполнения ЛЖ ($V_{\max} \text{ PeakA}$) и соотношение скоростей раннего и позднего наполнения (E/A), время изоволюметрического расслабления ЛЖ (ВИВРЛЖ). Измерялась максимальная скорость движения фиброзного кольца митрального клапана в области ее латеральной части ($e' \text{ lat. норма}$) с расчетом индекса наполнения (E/ $e' \text{ lat}$). Наличие и тип диастолической дисфункции левого желудочка (ДД ЛЖ) устанавливались при отклонении указанных параметров от нормального значения [42, 64, 213].

Для выявления субклинического атеросклеротического поражения БЦА проведено цветное дуплексное сканирование их экстракраниальных отделов на аппарате Vivid E9 (General Electric Co, США, 2012 г.), линейным датчиком с частотой 2,4-10 МГц. Сканирование проведено в трех плоскостях: двух продольных (передняя и заднебоковая) и поперечной. Во время исследования проводилась оценка наличия, структуры и гемодинамической значимости АСБ и степени стенозирования сосуда. Согласно консенсусу Mannheim АСБ считается толщина комплекса интима-медиа общей сонной артерии более 1,5 мм или фокальное образование, выступающее в просвет сосуда более чем на 0,5 мм или более чем на 50 % от толщины прилегающей стенки [273]. При выявлении АСБ степень стенозирования оценивали в В-режиме и доплерографически. В В-режиме степень стеноза (S_D , %) процент стенозирования определяли по диаметру и рассчитывали по формуле:

$$S_D = \frac{D_1 - D_2}{D_1} \times 100 \%, \quad (3)$$

где D_1 – истинный диаметр сосуда, измеренный по внутренней границе адвентиции;
 D_2 – диаметр просвета сосуда, свободного от бляшки.

Дополнительным критерием стенозирования БЦА использована пиковая систолическая скорость и отношение пиковой систолической скорости кровотока в зоне стеноза ВСА к пиковой систолической скорости кровотока в общей сонной артерии ($V_{ps} \text{ ВСА} / V_{ps} \text{ ОСА}$) [75, 81]. Сведения о взаимосвязи толщины КИМ и субклинического атеросклероза разноречивы, учитывая это, её оценка в текущее исследование не включена [43, 51, 194, 256].

Для выявления субклинического атеросклеротического поражения коронарных артерий всем пациентам, включенным в исследование, проводили неинвазивное МСКТ сканирование с ЭКГ-синхронизацией на 64-срезовом компьютерном томографе (с возможностью получения 128 срезов) Optima CT 660 (General Electric Co, США, 2012 г.). Сканирование осуществляли в пошаговом режиме от уровня бифуркации трахеи до уровня диафрагмы в кранио-каудальном направлении. Для последующей обработки использовали срезы толщиной 0,625

мм. Количественное определение наличия и степени выраженности коронарного кальциноза основано на расчете КИ. Для этого вычисляли фактор плотности по пиковой плотности зоны кальциноза, выражаемой в единицах Hounsfield (Hounsfield units – HU). Кальциноз коронарных артерий определяется как участок плотностью более 130 HU. Далее КИ рассчитывался по методу Agatston [88] с помощью программы CaScore, входящей в пакет программного обеспечения рабочей станции. КИ вычисляли путем умножения площади кальцинированного участка коронарной артерии на фактор плотности. Общий КИ вычислялся как сумма индексов во всех срезах [88]. В зависимости от величины КИ приняты градации степени тяжести коронарного кальциноза [51, 100, 116, 83, 87, 154, 217]. В нашем исследовании использована следующая градация: КИ = 0 – кальциноз отсутствует, КИ от 1 до 10 – минимальный, от 11 до 100 – умеренный или средний, от 101 до 400 – повышенный, более 400 – выраженный или распространенный кальциноз [51, 100, 119, 122, 154].

Для выявления субклинического атеросклеротического поражения артерий нижних конечностей определяли ЛПИ. Для этого использовали стандартную методику [75, 81]. Измерения проводили в покое после пятнадцатиминутного отдыха пациента. Манжету поочередно накладывали на оба плеча и дистальную треть обеих голеней. Затем с помощью ультразвукового аппарата Vivid E9 (General Electric Co, США, 2012 г.), линейным датчиком с частотой 2,4-10 МГц регистрировали кровотоки по артериям. Измерение артериального давления проводили сначала на обеих руках, затем на обеих ногах. Определение уровня САД производилось при доплерографии плечевой, заднеберцовой артерий и тыльной артерий стопы. Наиболее высокий уровень полученного САД из четырех артерий стопы делится на максимальное САД, измеренное на плечевых артериях. Величину ЛПИ рассчитывали по формуле

$$\text{ЛПИ} = \frac{\text{САД на лодыжке}}{\text{САД на плече}}, \quad (4)$$

Величина ЛПИ от 1,0 до 1,3 считается нормальной, ЛПИ <0,9 указывает на наличие >50 % стеноза между аортой и периферическими артериями нижних

конечностей, ЛПИ $>1,3$ указывает на кальцификацию артерий нижних конечностей, ЛПИ $<0,4$ свидетельствует о тяжелой ишемии конечности [241].

2.3. Методы статистической обработки результатов

На начальном этапе проводилось формирование базы данных, сортировка, кодирование (шифрование) с использованием программы Microsoft Office Excel 2010 корпорации Майкрософт для работы с электронными таблицами. Статистическая обработка данных проведена при помощи программы «Statistica for Windows ver 10.0» (StatSoft, Inc. (США)) и easyROC: a web-tool for ROC curve analysis [149].

Практические расчеты и теоретическое обоснование применяемых статистических методов осуществлялось согласно руководствам по медицинской статистике [53, 78, 175].

Требуемый размер выборки определен по методике К.А. Отдельновой. Учитывая, что размер генеральной совокупности пациентов, пролеченных на базе клиники ФГБОУ ВО Кировского ГМУ Минздрава России с диагнозом ГБ в 2017 г., составил 432 человека, при уровне мощности исследования 95 % и заданном уровне значимости $\alpha = 0,05$, объем выборки должен составить 100 человек.

Статистическая обработка данных включала методы описательной и аналитической статистики. Оценка нормальности распределения количественных данных выполнена с помощью метода Шапиро-Уилка. Количественные признаки, имеющие распределение близкое к нормальному, представлены средней арифметической (M) и стандартным отклонением (SD). Для описания количественных данных, не подчиняющихся закону нормального распределения, применялась медиана (Me) и процентиля ($Q_1; Q_3$). Для описания качественных данных использованы частоты и доли (в %). Для сравнения количественных параметров использованы: U-критерий Манна-Уитни, непарный t-критерий Стьюдента. Качественные параметры сравнивались с использованием критерия χ^2 . В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей использовалось отношение шансов (ОШ). Данный показатель

отражает то, во сколько раз шансы наступления исхода при наличии изучаемого фактора выше шансов исхода при отсутствии данного фактора. Проведен расчет границ 95 % доверительного интервала (95 % ДИ) для проецирования полученных значений ОШ на генеральную совокупность. Различия считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$. При множественном сравнении использовался критерий Краскела-Уоллиса (H-test Kruscal-Wallis) и последующими апостериорными сравнениями при помощи теста Манна-Уитни, при этом, при сравнении четырех групп, различия считались статистически значимыми при $p < 0,0085$.

Для статистического описания связи между различными параметрами использован коэффициент ранговой корреляции Спирмена или Кендалла, когда это необходимо. Коэффициент корреляции считался статистически значимым при значении $p < 0,05$, с указанием силы и направления связи, а также 95 % ДИ. При значении коэффициента корреляции $< 0,30$ корреляционная связь слабая, при значении от 0,30 до 0,69 - связь средней силы, если коэффициент корреляции $> 0,70$ - связь сильная.

Для выявления факторов ССР, ассоциированных с развитием субклинического атеросклеротического поражения БЦА и КА при ГБ, использован множественный логистический регрессионный анализ. Построены модели множественной логистической регрессии (логит-модель). В построение логит-модели включались факторы ССР, оказывающие наиболее значимое влияние на развитие субклинического атеросклероза БЦА или КА (при уровне $p < 0,05$). Данные представлены в виде ОШ и 95 % ДИ. Статистическая значимость построенных моделей оценивалась с помощью критерия χ^2 Пирсона. Проверка значимости модели и ее параметров проводилась на уровне значимости $p < 0,05$.

Для построения логит-модели использовали уравнение логистической регрессии [175]:

$$Y = \frac{e^Z}{1+e^Z}, \quad (5)$$

где Y – вероятность принадлежности к одной из двух категорий зависимой переменной;

e – основание натурального алгоритма;

Z – уравнение регрессии (линейная комбинация факторных переменных):

$$Z = b_0 + b_1x_1 + \dots + b_mx_m$$

b_0 – константа, $b_1 \dots b_m$ – регрессионные коэффициенты для соответствующих переменных, χ_1, \dots, χ_m – значения независимых признаков-факторов.

Для максимально полной оценки ассоциации факторов ССР с субклиническим атеросклерозом БЦА и КА при ГБ, осуществлена разработка математической модели деревьев классификации (деревьев решений).

Для построения деревьев классификации в качестве входных признаков использовались 26 параметров. Из них:

- 10 параметров в бинарном виде, где 0 - отсутствие признака, 1 наличие признака: наличие субклинического атеросклеротического поражения БЦА и артерий нижних конечностей, курения, семейного анамнеза развития ССЗ в молодом возрасте, анамнеза развития АГ в молодом возрасте у родителей или в семье, наличие приверженности к лечению (по опросникам MMAS-4 и MMAS-8), малоподвижного образа жизни, признаков тревоги и депрессии;
- 1 параметр (пол) представлен в бинарном виде, где 0 - женский пол, 1 - мужской пол;
- 15 параметров представлены в количественном виде: длительность (стаж) ГБ, уровень систолического, диастолического, и среднего АД, возраст, ИМТ, ЧСС, уровень мочевой кислоты, ОХ, ХС ЛПВП, ТГ, ХС ЛПНП, креатинина, СКФ, альбуминурия.

В данной математической модели классификация пациентов осуществлялась на два класса, где 0 - отсутствие субклинического атеросклеротического поражения БЦА или КА, а 1 - его наличие. Построения дерева классификации осуществлялось методом CHAID.

Для оценки качества полученных моделей проведено построение ROC-кривой (ROC – Receiver operating characteristic), с последующим определением порога отсека, диагностической чувствительности и специфичности. Использована программа easyROC: a web-tool for ROC curve analysis [149].

Для уточнения оптимального порога отсечения (отрезной точки, Cutt off) использован метод баланса между чувствительностью и специфичностью, т.е. когда $Se \approx Sp$, определяемый по формуле:

$$\text{Cutt off} = \min | Se - Sp | \quad (6)$$

где Se – чувствительность;
Sp – специфичность.

Чувствительность модели (Sensitivity) определяли по формуле:

$$Se = \frac{TP}{TP + FN} * 100 \%, \quad (7)$$

где Se – чувствительность; TP (True Positives) – верно классифицированные положительные примеры; FN (False Negatives)– положительные примеры, классифицированные как отрицательные (ошибка I рода).

Специфичность модели (Specificity) определяли по формуле:

$$Sp = \frac{TN}{TN + FP} * 100 \%, \quad (8)$$

где Sp – специфичность; TN (True Negatives)– верно классифицированные отрицательные примеры; FP (False Positives)– отрицательные примеры, классифицированные как положительные (ошибка II рода).

Кроме того, проведен расчёт значения площади под ROC-кривой (ROC AUC - Area under ROC curve). Значения ROC AUC 0,9-1,0 свидетельствуют об отличном качестве модели, 0,8-0,9 - очень хорошем, 0,7-0,8 - хорошем качестве, 0,6-0,7 среднем, 0,5-0,6 – неудовлетворительном качестве модели.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИЗУЧЕНИЯ ТЕЧЕНИЯ СУБКЛИНИЧЕСКОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА У ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

У пациентов обеих групп жалоб, специфичных для атеросклеротического поражения различных артериальных бассейнов не установлено. Всех пациентов с ГБ беспокоили периодические головные боли, снижение работоспособности, памяти, внимания, около 8 % из них отмечали приступы головокружения, несистемного характера, а 3 % - ощущение «кома в горле» при стрессовых ситуациях.

Сравнительный анализ уровня АД показал, что пациенты с ГБ имели достоверно более высокие показатели систолического, диастолического и среднего АД (при $p < 0,001$ во всех случаях).

3.1. Распространенность субклинического атеросклероза различных артериальных бассейнов у пациентов с гипертонической болезнью

На сегодняшний день показана частая ассоциация субклинического атеросклеротического поражения различных артериальных бассейнов [7, 20, 21, 32]. Несмотря на это, сведения о распространенности сочетанных форм субклинического атеросклероза противоречивы.

В текущем исследовании установлено, что у лиц с ГБ на 15 % чаще выявлялось изолированное поражение БЦА ($p = 0,044$) и на 18 % чаще его сочетание с субклиническим атеросклеротическим поражением КА ($p = 0,037$) (таблица 1). а шансы развития комбинированного поражения БЦА и КА почти в 4 раза выше (ОШ = 3,63, (95 % ДИ: 1,02-12,9)) чем у лиц без неё.

Таблица 1 – Сравнительный анализ распространенности изолированных и сочетанных форм субклинического атеросклероза при ГБ

| Частота встречаемости субклинического атеросклероза | Пациенты с ГБ (n = 99) | Лица без ГБ (n = 32) | χ^2 | p |
|--|---------------------------|-------------------------|----------|--------------|
| Изолированное поражение БЦА, n (%) | 15 (15) | - | 5,48 | 0,044 |
| Изолированное поражение КА, n (%) | 18 (18) | 9 (28) | 1,39 | 0,239 |
| Изолированное поражение артерий нижних конечностей, n (%) | 3 (3) | 1 (3) | 0,32 | 0,573 |
| Сочетанное поражение БЦА и КА, n (%) | 27 (28) | 3 (10) | 4,39 | 0,037 |
| Сочетанное поражение БЦА и артерий нижних конечностей, n (%) | 1 (1) | - | 0,36 | 0,551 |
| Сочетанное поражение КА и артерий нижних конечностей, n (%) | - | 2 (6) | 2,81 | 0,094 |
| Сочетанное поражение БЦА, КА и артерий нижних конечностей, n (%) | 8 (8) | - | 2,75 | 0,098 |
| Общая распространенность субклинического атеросклероза, n (%) | 72 (73) | 15 (47) | 6,13 | 0,013 |

Показано, что из 99 пациентов с ГБ, включенных в исследование, неинвазивные маркеры субклинического атеросклероза различных артериальных бассейнов выявлены у 72 (73 %) лиц, а в группе сравнения у 15 (47 %) из 32 лиц. Распространенность субклинического атеросклероза у пациентов с ГБ выше в 1,6 раза ($p = 0,013$), а его шансы в 3,0 раза выше (ОШ = 3,02, 95 % ДИ: 1,33-6,88), чем у лиц, не имеющих ГБ.

3.2. Особенности течения субклинического атеросклероза в зависимости от бассейна поражения у пациентов с гипертонической болезнью

По данным ультразвукового исследования из 99 лиц с ГБ у 52 (53 %) выявлено субклиническое атеросклеротическое поражение БЦА, а в группе сравнения - у 3 (9 %) лиц из 32 пациентов (ОШ = 10,69 (95 % ДИ: 3,06-37,42), $p < 0,001$). АСБ, суживающие просвет БЦА более чем на 50 %, не выявлены ни в основной группе, ни в группе сравнения, что подтверждает субклинический характер поражения [273]. Максимальная степень стенозирования БЦА у лиц с ГБ, включенных в исследование, составила 40 %, а для лиц группы сравнения –

25 %. Медианные значения максимальной степени стеноза БЦА статистически значимо выше у пациентов с ГБ по сравнению с лицами, не имеющими ГБ (0,0 (Q1;Q3: 0,0;24,0 и 0,0 (Q1;Q3: 0,0;0,0) соответственно, $p = 0,002$).

У 32 лиц (32 %) с ГБ субклиническое атеросклеротическое поражение БЦА имело однососудистый характер, у 11 (11 %) индивидуумов выявлено двухсосудистое поражение, а субклиническое поражение трех и более сосудов – у 9 (9 %) (таблица 2).

Таблица 2 – Характер субклинического атеросклеротического поражения БЦА при ГБ

| Характер поражения БЦА Группы | Однососудистый, n (%) | Двухсосудистый, n (%) | Три и более сосуда, n (%) |
|----------------------------------|--------------------------|--------------------------|------------------------------|
| Пациенты с ГБ, n = 99 | 32 (32) | 11 (11) | 9 (9) |
| Лица без ГБ, n = 32 | 3 (9) | 0 (0) | 0 (0) |
| χ^2 | 5,39 | 2,57 | 1,86 |
| p | 0,021 | 0,109 | 0,173 |

Атеросклеротическое поражение БЦА среди лиц группы сравнения носило только однососудистый характер. У пациентов с ГБ АСБ достоверно чаще выявлены в области общих сонных артерий, чем у лиц группы сравнения (таблица 3).

Таблица 3 – Локализация атеросклеротических бляшек при наличии субклинического поражения БЦА при ГБ

| Локализация АСБ Группы | Правая общая сонная артерия, n (%) | Правая внутренняя сонная артерия, n (%) | Левая общая сонная артерия, n (%) | Левая внутренняя сонная артерия, n (%) | Брахиоцефальный ствол, n (%) |
|---------------------------|---------------------------------------|--|--------------------------------------|---|---------------------------------|
| Пациенты с ГБ, n = 99 | 32 (32) | 8 (8) | 30 (30) | 11 (11) | 11 (11) |
| Лица без ГБ, n = 32 | 1 (3) | 2 (6) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| χ^2 | 10,97 | 0,002 | 10,92 | 2,57 | 2,57 |
| p | 0,027 | 0,966 | <0,001 | 0,109 | 0,109 |

Анализ структуры и тяжести субклинического атеросклеротического поражения КА у пациентов с ГБ не установил статистически значимых различий медианных значений величины КИ между пациентами основной группы и группы сравнения (3 ед. (Q1;Q3: 30;58 и 0 ед. (Q1;Q3: 0;25) соответственно, $p = 0,222$). Также не установлено различий между группами при градации по степени тяжести коронарного кальциноза в зависимости от величины КИ. Так КИ от 0 до 10 выявлен у 9 (9 %) лиц с ГБ, в группе сравнения у 5 (16 %), ($p = 0,299$), КИ от 11 до 99 у 26 (26 %) и 7 (22 %) лиц ($p = 0,620$), КИ от 100 до 400 у 9 (9 %) и 1 (3 %) индивидуума ($p = 0,270$), КИ >400 у 9 (9 %) и 1 (3 %) индивидуума ($p = 0,270$) соответственно.

При анализе структуры субклинического атеросклеротического поражения артерий нижних конечностей у пациентов с ГБ снижения ЛПИ $<0,4$, свидетельствующего о тяжелой ишемии нижних конечностей не выявлено. Медианные значения величины ЛПИ среди пациентов с ГБ и лиц, не имеющих ГБ, статистически значимо не различались (1,00 (Q1;Q3: 0,93;1,00 и 1,00 (Q1;Q3: 0,92;1,00, соответственно $p = 0,938$). Минимальная величина ЛПИ у пациентов с ГБ равна 0,51, а у лиц без ГБ 0,85, что подтверждает субклинический характер поражения нижних конечностей [241].

Итак, у пациентов с ГБ субклиническое атеросклеротическое поражение БЦА выявлялось в 5,9 раза чаще, чем у лиц, не имеющих ГБ (53 % против 9 %, ОШ = 10,69 (95 % ДИ: 3,06-37,42)) и характеризовалось более частым поражением общих сонных артерий ($p = 0,027$, $p < 0,001$). У лиц с ГБ в 20 % случаев поражение БЦА имело многососудистый характер.

Достоверных различий в частоте выявления неинвазивных маркеров субклинического атеросклероза КА и артерий нижних конечностей среди пациентов с ГБ и лиц, не имеющих ГБ, не выявлено.

3.3. Корреляционные взаимоотношения между неинвазивными маркерами субклинического атеросклеротического поражения различных артериальных бассейнов у пациентов с гипертонической болезнью

Учитывая, что атеросклеротическое поражение чаще всего локализуется в бифуркации артерий мышечно-эластического типа и имеет мультифокальный характер, нами изучена корреляция между частотами выявления маркеров субклинического атеросклеротического поражения БЦА, КА и артерий нижних конечностей (таблица 4). При ГБ установлено наличие прямой корреляционной связи средней силы между субклиническим атеросклерозом БЦА и коронарным кальцинозом ($r_b = 0,33$ (95 % ДИ: 0,14; 0,49), $p < 0,001$), а также наличие отрицательной корреляционной связи слабой силы между наличием субклинического атеросклеротического поражения БЦА и ЛПИ $< 0,9$ ($r_b = -0,19$ (95 % ДИ: -0,37; 0,01), $p = 0,005$), что свидетельствует о том, что чем ниже величина ЛПИ, тем чаще выявляется субклиническое атеросклеротическое поражение БЦА, подтверждая мультифокальный характер процесса.

Таблица 4 – Корреляционная взаимосвязь между неинвазивными маркерами субклинического атеросклероза различных артериальных бассейнов при ГБ

| Маркеры субклинического атеросклероза, между которыми изучена корреляционная связь | r_b (95 % ДИ) | p |
|--|------------------------------|--------------------------------|
| Наличие АСБ БЦА и КИ > 0 | 0,33 (95 % ДИ: 0,14; 0,49) | $< 0,001$ |
| Наличие АСБ БЦА и ЛПИ $< 0,9$ | -0,19 (95 % ДИ: -0,37; 0,01) | 0,005 |
| КИ > 0 и ЛПИ $< 0,9$ | -0,12 (95 % ДИ: -0,31; 0,08) | 0,073 |

Резюме

Установлено, что распространенность субклинического атеросклеротического поражения у пациентов с ГБ составила 73 %, что 1,6 раза выше по сравнению с лицами, не имеющими ГБ (ОШ = 3,02 (95 % ДИ: 1,33-6,88)).

У пациентов с ГБ субклиническое атеросклеротическое поражение БЦА выявлялось 5,9 раза чаще, чем у лиц, не имеющих ГБ (ОШ = 10,69 (95 % ДИ: 3,06-37,42)), на 15 % чаще имело изолированный характер, и на 18 % чаще его сочетание с субклиническим атеросклеротическим поражением КА ($p = 0,044$ и $p = 0,037$ соответственно).

У лиц с ГБ в 20 % случаев поражение БЦА имело многосудистый характер ($p = 0,021$) и чаще поражало общие сонные артерии ($p = 0,027$, $p < 0,001$).

Проведенный корреляционный анализ установил связь между частотой выявления неинвазивных маркеров субклинического атеросклероза БЦА и КА, показал наличие отрицательной слабой корреляционной связи снижения величины ЛПИ, как неинвазивного маркера субклинического атеросклероза артерий нижних конечностей с увеличением частоты выявления АСБ БЦА, что подтверждает мультифокальный характер субклинического атеросклеротического поражения у пациентов с ГБ.

ГЛАВА 4. РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ФАКТОРОВ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА И ИХ АССОЦИАЦИЯ С ЧАСТОТОЙ РАЗВИТИЯ СУБКЛИНИЧЕСКОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА У ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРТЕНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

4.1. Анализ распространенности факторов сердечно-сосудистого риска среди пациентов с гипертонической болезнью

Учитывая общность факторов ССР и ФР атеросклероза, а также с целью изучения распространенности и ассоциации факторов ССР с развитием субклинического атеросклероза нами проведен сравнительный анализ частоты встречаемости 13 основных факторов ССР у пациентов с ГБ, отраженных в современных европейских (2018 г.) и российских рекомендациях (2020 г.) [43, 282]. Результаты сравнительного анализа представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Особенности факторов ССР у пациентов с ГБ

| Фактор риска ССЗ | Пациенты с ГБ n = 99 | Лица без ГБ n = 32 | χ^2 | p | ОШ (95 % ДИ) |
|---|-------------------------|-----------------------|----------|--------------|--------------------|
| Возраст, ассоциированный с полом, всего n (%) | 34 (34) | 5 (16) | 3,21 | 0,074 | 2,82 (0,99 – 7,99) |
| из них: мужчин ≥ 55 лет, n (%) | 21 (21) | 2 (6) | 0,19 | 0,663 | 4,11 (0,89-18,29) |
| женщин ≥ 65 лет, n (%) | 13 (13) | 3 (10) | 0,19 | 0,663 | 1,48 (0,39-5,49) |
| Курение, n (%) | 18 (18) | 5 (16) | 0,10 | 0,741 | 1,21 (0,41-3,54) |
| Избыточная масса тела или ожирение, n (%) | 74 (75) | 15 (47) | 8,63 | 0,003 | 3,36 (1,54 – 8,14) |
| Семейный анамнез развития ССЗ в молодом возрасте, n (%) | 22 (22) | 7 (22) | 0,01 | 0,967 | 1,1 (0,39-2,67) |
| Развитие АГ в молодом возрасте у родителей или в семье, n (%) | 25 (25) | 3 (9) | 3,63 | 0,057 | 3,32 (0,92-11,66) |
| Малоподвижный образ жизни, n (%) | 45 (45) | 12 (38) | 0,62 | 0,430 | 1,41 (0,61-3,15) |
| Наличие субклинических или клинических признаков депрессии, n (%) | 32 (32) | 4 (13) | 4,77 | 0,029 | 3,34 (1,08-10,34) |

Продолжение таблицы 5

| Фактор риска ССЗ | Пациенты с ГБ n = 99 | Лица без ГБ n = 32 | χ^2 | p | ОШ (95 % ДИ) |
|--|----------------------------|--------------------------|----------|------------------|------------------|
| Наличие субклинических или клинических признаков тревоги, n (%) | 14 (14) | 10 (31) | 4,73 | 0,029 | 0,36 (0,14-0,93) |
| ЧСС в покое >80 ударов в минуту, n (%) | 18 (18) | 3 (9) | 1,39 | 0,238 | 2,15 (0,59-7,83) |
| Гиперхолестеринемия (ОХС >4,9 ммоль/л) | 81 (82) | 25 (78) | 0,21 | 0,644 | 1,32 (0,47-3,36) |
| Снижение уровня ХС ЛПВПН из них | 32 (32) | 14 (44) | 0,93 | 0,335 | 0,61 (0,27-1,39) |
| <1,0 ммоль/л (у мужчин) | 18 (18) | 3 (10) | 3,46 | 0,063 | 2,24 (0,59-7,83) |
| < 1,2 ммоль/л (у женщин) | 14 (14) | 11 (34) | 3,46 | 0,063 | 0,33 (0,13-0,79) |
| Повышение уровня ТГ (ТГ >1,7, ммоль/л) | 78 (79) | 12 (38) | 19,17 | <0,001 | 6,19 (1,85-4,69) |
| Повышение уровня ХС ЛПНП (ХС ЛПНП >3,0, ммоль/л) | 78 (79) | 21 (65) | 2,27 | 0,132 | 1,91 (0,81-4,66) |
| Повышение уровня мочевой кислоты из них | 12 (12) | 2 (6) | 0,36 | 0,351 | 2,11 (0,44-9,78) |
| ≥360 мкмоль/л у женщин | 6 (6) | - | 0,30 | 0,582 | - |
| ≥420 мкмоль/л у мужчин | 6 (6) | 2 (6) | 0,30 | 0,582 | 0,93 (0,19-5,05) |
| Нарушение гликемии натощак (глюкоза плазмы венозной крови натощак 5,6–6,9 ммоль/л) | 49 (50) | 10 (31) | 3,33 | 0,069 | 2,21 (0,93-5,02) |

Пациенты с ГБ на 28 % чаще имели избыточную массу тела или ожирение ($p = 0,003$). Шансы выявления такого фактора ССР как избыточная масса тела или ожирение для лиц с ГБ в 3,4 раза (95 % ДИ: 1,54 – 8,14) выше, чем для лиц без ГБ. У лиц с ГБ на 19 % чаще выявлялись признаки депрессии, чем у лиц, не имеющих ГБ ($p = 0,029$). Шанс наличия клинической или субклинической депрессии у пациентов основной группы в 3,3 раза выше (95 % ДИ: 1,08-10,34), чем у лиц, группы сравнения. Признаки субклинической или клинической тревоги у пациентов с ГБ выявлены на 17 % реже, чем у лиц без ГБ ($p = 0,029$).

Наличие субклинических или клинических признаков депрессии не всегда имеет прямую взаимосвязь с наличием тревоги. Так Н. А. Марута и другие [54] выделяют два варианта развития тревожно-депрессивных расстройств. При первом варианте депрессивные расстройства с симптомами тревоги начинаются непосредственно с депрессивной симптоматики, к которой в дальнейшем присоединяются симптомы тревоги, а при втором варианте расстройства начинаются с тревожной симптоматики, трансформирующейся в развитие депрессии. Исследования последних лет показали наличие связи ССЗ с наличием тревожно-депрессивных расстройств [60, 68, 69, 230]. При этом пациенты, имеющие субклинические или клинические признаки депрессии, имеют худший прогноз в отношении риска развития неблагоприятных СС событий и смерти [30, 49, 152, 230].

Основное количество циркулирующих в крови ТГ переносится частицами липопротеидов очень низкой плотности, поэтому концентрация ТГ в плазме крови может служить отражением концентрации циркулирующих апоВ-содержащих липопротеинов, богатых ТГ [195]. Кроме того, как показано выше, пациенты с ГБ на 28 % чаще ($p = 0,003$) имеют избыточную массу тела или ожирение. Именно они тесно ассоциированы с выраженным влиянием на развитие гипертриглицеридемии. Анализ показал, что у лиц с ГБ в 2 раза чаще выявлена гипертриглицеридемия ($p < 0,001$) (таблица 6), а шансы её выявления при ГБ более чем в 6 раз выше (ОШ= 6,19, 95 % ДИ: 1,85 – 4,69), по сравнению с лицами, не имеющими ГБ.

Изучены показатели липидного спектра, уровень гликемии, альбуминурии, уровня креатинина и СКФ.

Таблица 6 – Результат сравнительного анализа лабораторных данных у пациентов с ГБ

| Показатель | Пациенты с ГБ n = 99 | Лица без ГБ n = 32 | p |
|---------------------|-------------------------|-----------------------|---------------|
| ОХ, ммоль/л, М (SD) | 5,8 (1,1) | 5,5 (0,8) | 0,016* |

Продолжение таблицы 6

| Показатель | Пациенты с ГБ n = 99 | Лица без ГБ n = 32 | p |
|---|-------------------------|-----------------------|---------------------|
| ХСЛПВП, ммоль/л, Me (Q ₁ ;Q ₃) | 1,2 (1,05;1,46) | 1,3 (1,1;1,4) | 0,951 [•] |
| ТГ, ммоль/л, Me (Q ₁ ;Q ₃) | 1,97 (1,70;2,67) | 1,60 (1,39;1,89) | <0,001 [•] |
| ХЛПНП, ммоль/л, Me (Q ₁ ;Q ₃) | 3,6 (3,1;4,2) | 3,39 (2,8;3,6) | 0,087 [•] |
| Мочевая кислота, мкмоль/л, Me (Q ₁ ;Q ₃) | 287,0 (240,0;353,0) | 228,0 (199,5;259,5) | <0,001 [•] |
| СКФ, мл/мин, Me (Q ₁ ;Q ₃) | 91,0 (80,0;97,0) | 91,0 (78,0;95,5) | 0,603 [•] |
| Креатинин, мкмоль/л, Me (Q ₁ ;Q ₃) | 70 (64;81) | 72,5 (63;78) | 0,774 [•] |
| Альбуминурия, мг/л, Me (Q ₁ ;Q ₃) | 2 (1;9) | 1 (0;3) | <0,001 [•] |
| Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л, Me (Q ₁ ;Q ₃) | 5,5 (5,2;6,0) | 5,4 (5,2;5,7) | 0,115 [•] |

Примечание - Для сравнения групп и вычисления p, использовали: * - непарный критерий Стьюдента, [•]U- критерий Манна-Уитни. Различия значимы при p <0,05.

В нашем исследовании подтверждена ассоциация ГБ с дислипидемией [51]. У лиц с ГБ цифры ОХ и ТГ статистически значимо выше (p = 0,016 и p <0,001), чем у лиц без ГБ. Уровень мочевой кислоты у лиц с ГБ также статистически значимо выше, чем у лиц без ГБ (p <0,001), но не превышает оптимальные значения. Альбуминурия является дополнительным фактором прогрессирования ГБ и поражения органов мишеней, а также отражает наличие эндотелиальной дисфункции [5, 120, 164, 263], что нашло подтверждение в текущем исследовании (p <0,001).

У всех лиц, включенных в исследование, проведен расчет максимального суммарного количества факторов ССР. Наличие всех 13 факторов ССР у одного индивидуума нами не установлено. Сравнительный анализ максимального суммарного количества ФР у лиц с ГБ представлен на рисунке 3.

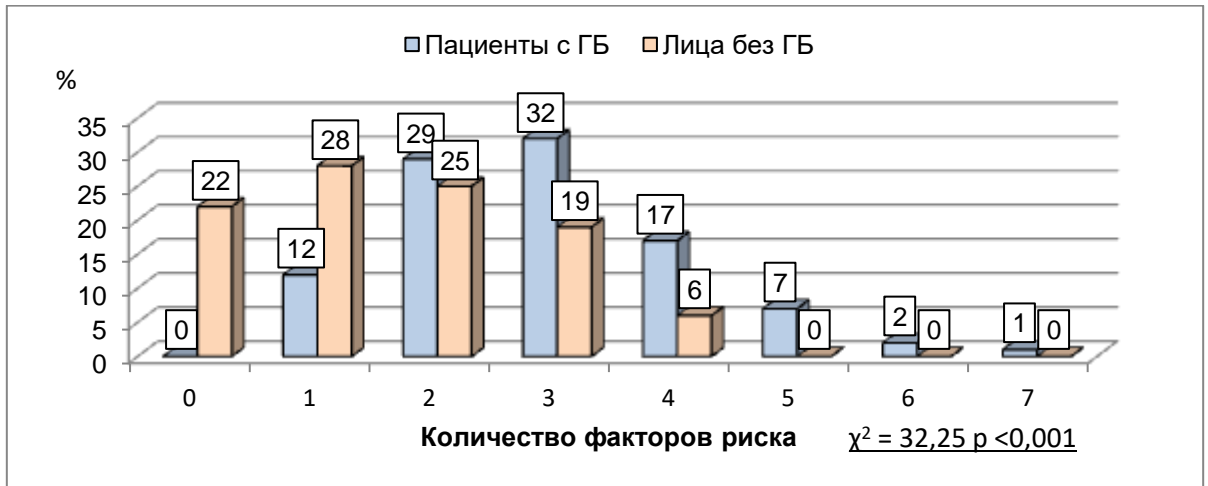


Рисунок 3 – суммарное количество факторов риска у лиц с ГБ и без ГБ

Среди лиц с ГБ в большем проценте случаев выявлено сочетание трех ФР (32 %), в то время как у лиц без ГБ в большем проценте случаев выявлен один ФР (28 %). Пациенты с ГБ характеризовались статистически значимо более высоким средним значением суммарного количества факторов ССР ($3,89 \pm 1,23$) против $1,69 \pm 1,10$) для лиц, не имеющих ГБ), $p < 0,001$.

У пациентов с ГБ статистически значимо чаще выявлялись такие факторы ССР как избыточная масса тела или ожирение, наличие субклинических или клинических признаков депрессии, кроме того, они достоверно чаще имели сочетание 3 факторов ССР. В нашем исследовании подтверждена ассоциация ГБ с высокими показателями ОХ, ТГ, уровня мочевой кислоты и альбуминурии.

Следующим этапом нашего исследования было проведение анализа ассоциации факторов ССР и субклиническим атеросклерозом различных артериальных бассейнов у пациентов с ГБ.

4.2. Корреляционные взаимосвязи между факторами сердечно-сосудистого риска и неинвазивными маркерами субклинического атеросклероза при гипертонической болезни

При ГБ выявлена прямая корреляционная зависимость субклинического поражения БЦА с такими факторами ССР как возраст ≥ 55 лет у мужчин и ≥ 65 лет

у женщин, курение, малоподвижный образ жизни, наличие психологических факторов (депрессии и тревоги) (таблица 7). Прямая зависимость средней силы выявлена для возраста $t_b = 0,40$ (95 % ДИ: 0,22; 0,55), $p < 0,001$, слабой для курения $t_b = 0,19$ (95 % ДИ: 0,01; 0,37), $p = 0,004$, наличия субклинических или клинических признаков депрессии $t_b = 0,15$ (95 % ДИ: -0,05; 0,34), $p = 0,027$ и наличия субклинических или клинических признаков тревоги $t_b = 0,16$ (95 % ДИ: -0,04; 0,35), $p = 0,018$. Слабая отрицательная корреляционная взаимосвязь определена с малоподвижным образом жизни $t_b = -0,15$ (95 % ДИ: -0,05; 0,34), $p = 0,028$. Иными словами, снижение физической активности увеличивает частоту развития субклинического атеросклеротического поражения БЦА.

Таблица 7 – Взаимосвязь факторов ССР с частотой выявления субклинического атеросклеротического поражения БЦА у пациентов с ГБ

| Факторы ССР | Значение коэффициента корреляции | (95 % ДИ) | p |
|--|----------------------------------|-------------|------------------|
| Возраст ≥ 55 лет у мужчин, ≥ 65 лет у женщин | 0,40* | 0,22; 0,55 | <0,001 |
| Курение | 0,19* | 0,01; 0,37 | 0,004 |
| Избыточная масса тела или ожирение | 0,05* | -0,15; 0,24 | 0,439 |
| Семейный анамнез развития ССЗ в молодом возрасте | 0,06* | -0,14; 0,25 | 0,383 |
| Развитие АГ в молодом возрасте у родителей или в семье | 0,10* | -0,10; 0,29 | 0,148 |
| Малоподвижный образ жизни | -0,15* | -0,34; 0,05 | 0,028 |
| Психологические факторы: наличие субклинических или клинических признаков депрессии | 0,15* | -0,05; 0,34 | 0,027 |
| Психологические факторы: наличие субклинических или клинических признаков тревоги | 0,16* | -0,04; 0,35 | 0,018 |
| ЧСС в покое >80 ударов в минуту | -0,01* | -0,21; 0,19 | 0,834 |
| Гиперхолестеринемия (ОХС $>4,9$ ммоль/л) | 0,13 \sim | -0,07; 0,32 | 0,204 |
| Снижение уровня ХС ЛПВПН (ХС ЛПВПН, $<1,0$ ммоль/л у мужчин и $<1,2$ ммоль/л у женщин) | 0,03 \sim | -0,17; 0,23 | 0,791 |
| Повышение уровня ТГ (ТГ $>1,7$, ммоль/л) | -0,01 \sim | -0,21; 0,19 | 0,989 |
| Повышение уровня ХС ЛПНП (ХС ЛПНП $>3,0$, ммоль/л) | -0,11 \sim | -0,30; 0,09 | 0,322 |

Продолжение таблицы 7

| Факторы ССР | Значение коэффициента корреляции | (95 % ДИ) | p |
|---|----------------------------------|-------------|-------|
| Повышение уровня мочевой кислоты (≥ 360 мкмоль/л у женщин ≥ 420 мкмоль/л у мужчин) | 0,05 \checkmark | -0,15; 0,24 | 0,626 |
| Нарушение гликемии натощак (глюкоза плазмы венозной крови натощак 5,6–6,9 ммоль/л) | 0,09 \checkmark | -0,11; 0,28 | 0,368 |

Примечание – использованы коэффициенты корреляции * - T_b Кендалла, \checkmark - r_s Спирмена, p статистическая значимость коэффициента корреляции.

Среди лиц с ГБ, установлена связь субклинического атеросклеротического поражения КА с возрастом (наличие положительной корреляционной связи средней силы, $t_b = 0,33$ (95 % ДИ: 0,14; 0,50), $p < 0,001$), малоподвижным образом жизни (отрицательная корреляционная зависимость средней силы, $t_b = -0,26$ (95 % ДИ: -0,44; -0,07), $p < 0,001$) (таблица 8).

Таблица 8 – Взаимосвязь факторов ССР с частотой выявления коронарной кальцификации у пациентов с ГБ

| Факторы ССР | Значение коэффициента корреляции | (95 % ДИ) | p |
|---|----------------------------------|--------------|------------------|
| Возраст ≥ 55 лет у мужчин, ≥ 65 лет у женщин | 0,33* | 0,14; 0,50 | <0,001 |
| Курение | 0,07* | -0,13; 0,27 | 0,294 |
| Избыточная масса тела или ожирение | 0,04* | -0,16; 0,24 | 0,549 |
| Семейный анамнез развития ССЗ в молодом возрасте | -0,16* | -0,14; 0,25 | 0,071 |
| Развитие АГ в молодом возрасте у родителей или в семье | 0,08* | -0,12; 0,27 | 0,269 |
| Малоподвижный образ жизни | -0,26* | -0,44; -0,07 | <0,001 |
| Психологические факторы: наличие субклинических или клинических признаков депрессии | 0,09* | -0,11; 0,28 | 0,176 |
| Психологические факторы: наличие субклинических или клинических признаков тревоги | 0,03* | -0,17; 0,23 | 0,773 |
| ЧСС в покое > 80 ударов в минуту | 0,02* | -0,18; 0,22 | 0,779 |
| Гиперхолестеринемия (ОХС $> 4,9$ ммоль/л) | 0,19 \checkmark | -0,01; 0,37 | 0,058 |

Продолжение таблицы 8

| Факторы ССР | Значение коэффициента корреляции | (95 % ДИ) | p |
|--|----------------------------------|-------------|-------|
| Снижение уровня ХС ЛПВПН (ХС ЛПВПН, <1,0 ммоль/л у мужчин и <1,2 ммоль/л у женщин) | 0,09 [~] | -0,11; 0,28 | 0,394 |
| Повышение уровня ТГ (ТГ >1,7, ммоль/л) | 0,04 [~] | -0,16; 0,24 | 0,369 |
| Повышение уровня ХС ЛПНП (ХС ЛПНП >3,0, ммоль/л) | -0,06 [~] | -0,25; 0,14 | 0,545 |
| Повышение уровня мочевой кислоты (≥360 мкмоль/л у женщин ≥420 мкмоль/л у мужчин) | -0,01 [~] | -0,21; 0,19 | 0,981 |
| Нарушение гликемии натощак (глюкоза плазмы венозной крови натощак 5,6–6,9 ммоль/л) | 0,07 [~] | -0,13; 0,2 | 0,481 |

Примечание – использованы коэффициенты корреляции * - Т_b Кендалла, [~] - r_s Спирмена, p статистическая значимость коэффициента корреляции.

Результат корреляционного анализа между снижением ЛПИ и основными факторами ССР у пациентов с ГБ представлен в таблице 9. Установлено наличие отрицательной корреляционной взаимосвязи слабой силы между снижением ЛПИ и уровнем глюкозы плазмы венозной крови натощак (r_s -0,21(95 % ДИ: -0,39; -0,02) p = 0,034), что подтверждает влияние повышенного уровня глюкозы плазмы на снижение величины ЛПИ.

Таблица 9 – Взаимосвязь факторов ССР со снижением величины ЛПИ у пациентов с ГБ

| Факторы ССР | Значение коэффициента корреляции | (95 % ДИ) | p |
|--|----------------------------------|-------------|-------|
| Возраст ≥55 лет у мужчин, ≥65 лет у женщин | 0,10* | -0,10; 0,29 | 0,156 |
| Курение | 0,13* | -0,07; 0,32 | 0,063 |
| Избыточная масса тела или ожирение | 0,02* | -0,18; 0,22 | 0,775 |
| Семейный анамнез развития ССЗ в молодом возрасте | 0,08* | -0,12; 0,27 | 0,241 |
| Развитие АГ в молодом возрасте у родителей или в семье | 0,02* | -0,18; 0,22 | 0,775 |
| Малоподвижный образ жизни | -0,12* | -0,31; 0,08 | 0,085 |

Продолжение таблицы 9

| Факторы ССР | Значение коэффициента корреляции | (95 % ДИ) | p |
|---|----------------------------------|--------------|--------------|
| Психологические факторы: наличие субклинических или клинических признаков депрессии | 0,05* | -0,15; 0,24 | 0,454 |
| Психологические факторы: наличие субклинических или клинических признаков тревоги | 0,01* | -0,19; 0,27 | 0,839 |
| ЧСС в покое >80 ударов в минуту | 0,13* | -0,07; 0,32 | 0,063 |
| Гиперхолестеринемия (ОХС >4,9 ммоль/л) | 0,03 [~] | -0,17; 0,23 | 0,782 |
| Снижение уровня ХС ЛПВПН (ХС ЛПВПН, <1,0 ммоль/л у мужчин и <1,2 ммоль/л у женщин) | -0,06 [~] | -0,25; 0,14 | 0,529 |
| Повышение уровня ТГ (ТГ >1,7, ммоль/л) | -0,02 [~] | -0,22; 0,18 | 0,862 |
| Повышение уровня ХС ЛПНП (ХС ЛПНП >3,0, ммоль/л) | 0,06 [~] | -0,13; 0,25 | 0,586 |
| Повышение уровня мочевой кислоты (≥360 мкмоль/л у женщин ≥420 мкмоль/л у мужчин) | 0,02 [~] | -0,18; 0,22 | 0,799 |
| Нарушение гликемии натощак (глюкоза плазмы венозной крови натощак 5,6–6,9 ммоль/л) | -0,21 [~] | -0,39; -0,02 | 0,034 |

Примечание – использованы коэффициенты корреляции * - T_b Кендалла, [~] - r_s Спирмена, p статистическая значимость коэффициента корреляции.

Таким образом, при ГБ существует корреляционная взаимосвязь субклинического атеросклеротического поражения БЦА и коронарной кальцификации с возрастом (≥55 лет у мужчин, ≥65 лет у женщин) и малоподвижным образом жизни, подтверждая тот факт, что при увеличении физической активности, частота выявления субклинического атеросклеротического поражения данных бассейнов у пациентов с ГБ снижается. Курение и воздействие психологических факторов имеет корреляционную связь средней силы с наличием субклинического атеросклероза БЦА.

Проведенный корреляционный анализ позволил выявить взаимосвязи между основными факторами ССР и маркерами субклинического атеросклеротического поражения БЦА, КА и артерий нижних конечностей. Выявленные взаимосвязи легли в основу разработки модели прогнозирования субклинического атеросклероза БЦА и КА.

4.3. Роль интеллектуальных методов анализа данных в оценке ассоциации факторов сердечно-сосудистого риска с субклиническим атеросклерозом брахиоцефальных и коронарных артерий при гипертонической болезни

4.3.1. Множественный логистический регрессионный анализ в оценке ассоциации факторов сердечно-сосудистого риска при гипертонической болезни с субклиническим атеросклерозом брахиоцефальных артерий

Для оценки связи факторов ССР с субклиническим атеросклеротическим поражением БЦА проведен множественный логистический регрессионный анализ. Прогнозирование вероятности наличия субклинического атеросклеротического поражения БЦА с учетом имеющихся факторов ССР осуществлено с помощью построения логит-модели.

Построение и анализ логит-модели проводились с использованием процедуры *Логит-регрессия* модуля *Нелинейное оценивание* программы Statistica 10 на уровне значимости 5 % ($p < 0,05$).

В качестве переменной отклика (зависимой переменной) для построения логит-модели выбрано наличие субклинического поражения БЦА, в качестве независимых переменных изученные факторы ССР. При проведении логистического регрессионного анализа использован метод последовательного исключения (backward).

Проведена оценка значимости влияния каждой из независимых переменных на развитие субклинического атеросклеротического поражения БЦА. Результаты представлены в таблице 10.

Таблица 10 – Оценка значимости факторов ССР, ассоциированных с наличием субклинического атеросклеротического поражения БЦА у пациентов с ГБ

| Показатель | B | Chi квадрат Вальда | p | ОШ (95 % ДИ) |
|---|--------------|--------------------|--------------|--------------------------|
| Возраст ≥ 55 лет у мужчин, ≥ 65 лет у женщин | 1,76 | 10,98 | 0,001 | 5,82 (2,03-16,68) |
| Курение | 1,67 | 5,82 | 0,017 | 5,31 (1,35-20,88) |
| Избыточная масса тела или ожирение | -0,35 | 0,48 | 0,487 | 0,71 (0,26-1,91) |
| Семейный анамнез развития ССЗ в молодом возрасте | 1,61 | 4,94 | 0,028 | 4,97 (1,19-20,81) |
| Развитие АГ в молодом возрасте у родителей или в семье | 0,81 | 1,82 | 0,178 | 2,23 (0,69-7,29) |
| Малоподвижный образ жизни | -1,19 | 5,27 | 0,024 | 0,13 (0,03-0,49) |
| Психологические факторы: наличие субклинических или клинических признаков депрессии | 0,02 | 0,01 | 0,967 | 1,02 (0,34-3,11) |
| Психологические факторы: наличие субклинических или клинических признаков тревоги | 0,68 | 1,23 | 0,269 | 1,98 (0,59-6,69) |
| ЧСС в покое >80 ударов в минуту | -0,25 | 0,144 | 0,705 | 0,78 (0,22-2,83) |
| Уровень глюкозы плазмы $<6,9$ ммоль/л | 0,22 | 0,17 | 0,679 | 1,25 (0,43-3,57) |
| Уровень ОХС $>4,9$, ммоль/л | 0,27 | 0,08 | 0,775 | 1,31 (0,21-8,30) |
| Уровень ХС ЛПВПН, $<1,0$ ммоль/л (у мужчин) $<1,2$ (у женщин) ммоль/л | 0,56 | 1,21 | 0,273 | 1,75 (0,64-4,76) |
| Уровень ТГ $>1,7$, ммоль/л | 1,14 | 4,11 | 0,045 | 3,11 (1,02-9,45) |
| Уровень ХС ЛПНП $>3,0$, ммоль/л | -0,16 | 0,04 | 0,45 | 0,85 (0,17-4,22) |
| Уровень мочевой кислоты <360 мкмоль/л у женщин <420 мкмоль/л у мужчин | -0,33 | 0,17 | 0,68 | 0,72 (0,15-3,56) |
| КИ >0 | 1,49 | 8,39 | 0,005 | 4,47 (1,61-12,47) |
| Величина ЛПИ $<0,9$ | 0,75 | 1,07 | 0,304 | 2,11 (0,51-8,89) |

Согласно значению t-статистики и p-значениям ($p < 0,05$) значимыми признаются факторы: возраст ≥ 55 лет у мужчин, ≥ 65 лет у женщин, курение, семейный анамнез развития ССЗ в молодом возрасте, малоподвижный образ

жизни, уровень ТГ >1,7 ммоль/л, наличие КИ >0. Остальные факторы превышают уровень статистической значимости, в связи с чем, целесообразнее удалить их из модели. Для оценки КИ необходимо провести МСКТ КА, что связано с лучевой нагрузкой, дополнительными затратами на обследование, поэтому целесообразно данный фактор также удалить из логит-модели.

На втором шаге анализа проведена оценка значимости влияния каждого из оставшихся факторов ССР (таблица 11).

Таблица 11 – Результат второго шага оценки значимости факторов ССР, ассоциированных с наличием субклинического поражения БЦА у пациентов с ГБ

| Показатель | B | Chi квадрат Вальда | p | ОШ (95 % ДИ) |
|---|-------------|--------------------|------------------|--------------------------|
| Возраст ≥55 лет у мужчин, ≥65 лет у женщин | 2,05 | 19,55 | <0,001 | 7,8 (3,11-19,41) |
| Курение | 1,49 | 6,75 | 0,001 | 4,45 (1,43-13,91) |
| Семейный анамнез развития ССЗ в молодом возрасте | 0,89 | 2,45 | 0,117 | 2,45 (0,79-7,58) |
| Малоподвижный образ жизни | -0,72 | 2,76 | 0,097 | 0,49 (0,21-1,15) |
| Уровень ТГ >1,7, ммоль/л | 0,91 | 3,94 | 0,047 | 2,48 (1,01-6,11) |

Такие факторы ССР как семейный анамнез развития ССЗ в молодом возрасте, малоподвижный образ жизни на втором шаге анализа были отнесены к незначимым (по t-статистике и p-значениям) переменным и также были удалены из полученной логит-модели.

Вновь проведен анализ с оценкой значимости оставшихся переменных (таблица 12).

Таблица 12 – Результат третьего шага оценки значимости факторов ССР, ассоциированных с наличием субклинического поражения БЦА у пациентов с ГБ

| Показатель | B | Chi квадрат Вальда | p | ОШ (95 % ДИ) |
|---|-------------|--------------------|------------------|--------------------------|
| Возраст ≥ 55 лет у мужчин, ≥ 65 лет у женщин | 2,11 | 21,2 | <0,001 | 8,18 (3,31-20,18) |
| Курение | 1,19 | 4,97 | 0,026 | 3,31 (1,14-9,62) |
| Уровень ТГ $>1,7$, ммоль/л | 0,91 | 4,19 | 0,041 | 2,49 (1,03-6,05) |

Таким образом, значимыми признаются такие факторы: возраст ≥ 55 лет у мужчин, ≥ 65 лет у женщин, курение и уровень ТГ $>1,7$ ммоль/л.

Построенная модель статистически значима (критерий $\chi^2 = 32,25$, $p < 0,001$), и имеет вид:

$$Y = \frac{e^Z}{1+e^Z}, \quad (9)$$

где Y – вероятность наличия субклинического поражения БЦА;

e – экспонента от Z

Z- коэффициент множественной регрессии, рассчитываемый по формуле:

$$Z = -1,87 + 2,11x_1 + 1,19x_2 + 0,91x_3$$

Для факторов:

X₁ – возраст ≥ 55 лет у мужчин, ≥ 65 лет у женщин,

X₂ – курение,

X₃ – уровень ТГ $>1,7$, ммоль/л.

ROC анализ тесно связан с логистической регрессией и применяется для оценки её качества. Прогностическая сила модели оценивается с помощью ROC-кривой (рисунок 4), демонстрирующей зависимость чувствительности от величины (1 – специфичность).

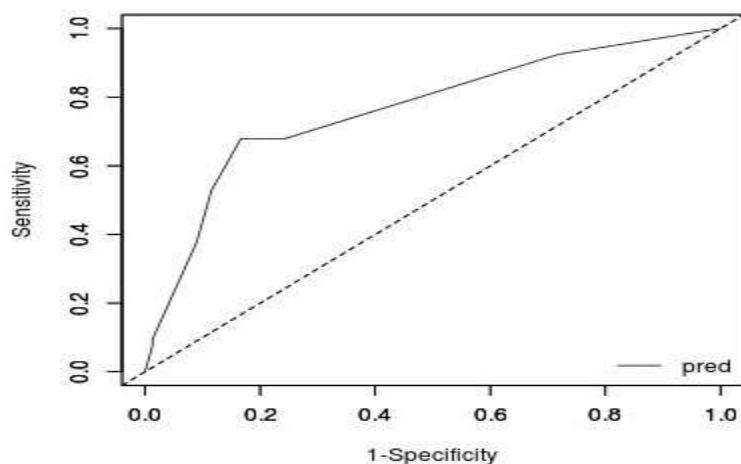


Рисунок 4 – ROC-кривая диагностической способности полученной логит-модели прогнозирования субклинического поражения БЦА у пациентов с ГБ

Прогностическая сила модели определяется как площадь фигуры под графиком ROC-кривой (ROC AUC), чем выше значение площади под ROC-кривой, тем лучше качество модели. Диапазон ROC AUC 0,7-0,8 свидетельствует о хорошем качестве модели [78, 149]. В нашем случае ROC AUC составляет $0,765 \pm 0,04$ (95 % ДИ: 0,683-0,848).

Для определения оптимального порога отсечения (Cutt off) выбран критерий баланса между чувствительностью и специфичностью (рисунок 5).

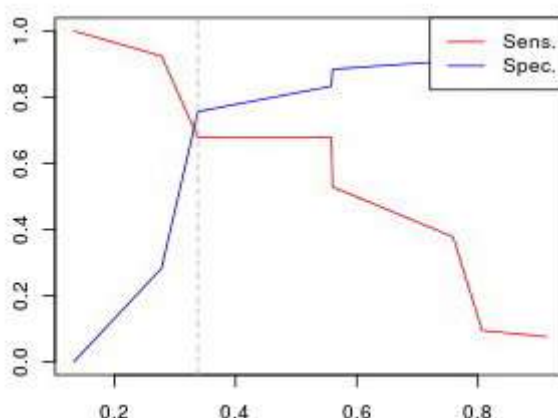


Рисунок 5 – Определение порога отсечения (Cutt off) для логит-модели прогнозирования субклинического поражения БЦА у пациентов с ГБ

При пороге отсечения $Y > 0,34$, диагностическая чувствительность составила 68 %, а диагностическая специфичность – 76 % (рисунок 6), положительная прогностическая ценность 66 % отрицательная прогностическая ценность 78 %.

| | Value | Lower Limit | Upper Limit |
|-----------------------------|-------|-------------|-------------|
| Sensitivity : | 0.679 | 0.537 | 0.801 |
| Specificity : | 0.756 | 0.646 | 0.847 |
| Positive Predictive Value : | 0.655 | 0.527 | 0.782 |
| Negative Predictive Value : | 0.776 | 0.655 | 0.860 |
| Positive Likelihood Ratio : | 2.788 | 1.809 | 4.298 |
| Negative Likelihood Ratio : | 0.424 | 0.281 | 0.640 |

Рисунок 6 – Диагностическая чувствительность и специфичность модели прогнозирования субклинического поражения БЦА у пациентов с ГБ

Итак, в текущем исследовании установлено, что независимыми факторами, влияющими на развитие субклинического поражения БЦА, были возраст ≥ 55 лет у мужчин, ≥ 65 лет у женщин, курение и уровень ТГ $> 1,7$ ммоль/л. Построена логит-модель, позволяющая прогнозировать субклиническое атеросклеротическое поражение БЦА при наличии ГБ, обладающая хорошим качеством.

4.3.2. Множественный логистический регрессионный анализ в оценке ассоциации факторов сердечно-сосудистого риска при гипертонической болезни с субклиническим атеросклеротическим поражением коронарных артерий

Для изучения связи между факторами ССР и субклиническим атеросклеротическим поражением коронарного русла проведен множественный логистический регрессионный анализ. В качестве переменной отклика (зависимой переменной) для построения логит-модели выбрано наличие субклинического атеросклероза КА (КИ > 0), в качестве независимых переменных изучены факторы

ССР. Проведена оценка значимости влияния каждой из независимых переменных на развитие субклинического поражения КА (таблица 13).

Таблица 13 – Оценка значимости факторов ССР, ассоциированных с наличием субклинического атеросклеротического поражения КА у пациентов с ГБ

| Показатель | B | Chi квадрат Вальда | p | ОШ (95 % ДИ) |
|---|--------------|--------------------|--------------|--------------------------|
| Наличие ГБ | -0,82 | 1,68 | 0,194 | 0,44 (0,13-1,54) |
| Возраст ≥ 55 лет у мужчин, ≥ 65 лет у женщин | 1,27 | 5,45 | 0,019 | 3,57(1,21-10,52) |
| Курение | -0,13 | 0,05 | 0,826 | 0,88(0,27-2,89) |
| Избыточная масса тела или ожирение | 0,21 | 0,18 | 0,673 | 1,23(0,47-3,21) |
| Семейный анамнез развития ССЗ в молодом возрасте | 0,51 | 0,94 | 0,332 | 1,67 (0,59-4,77) |
| Развитие АГ в молодом возрасте у родителей или в семье | 0,49 | 0,88 | 0,349 | 1,64 (0,58-4,65) |
| Малоподвижный образ жизни | -1,59 | 10,51 | 0,001 | 0,21 (0,08-0,54) |
| Психологические факторы: наличие субклинических или клинических признаков депрессии | -0,02 | 0,01 | 0,967 | 0,98 (0,36-2,69) |
| Психологические факторы: наличие субклинических или клинических признаков тревоги | 0,07 | 0,01 | 0,903 | 1,07 (0,35-3,29) |
| ЧСС в покое > 80 ударов в минуту | 0,09 | 0,02 | 0,882 | 1,09 (0,34-3,55) |
| Уровень глюкозы плазмы $< 6,9$ ммоль/л | -0,39 | 0,67 | 0,411 | 0,68 (0,27-1,72) |
| Уровень ОХС $> 4,9$, ммоль/л | -1,57 | 2,24 | 0,098 | 0,21 (0,03-1,36) |
| Уровень ХС ЛПВПН, $< 1,0$ ммоль/л у мужчин $< 1,2$ ммоль/л (у женщин) | -0,63 | 1,75 | 0,186 | 0,53 (0,21-1,37) |
| Уровень ТГ $> 1,7$, ммоль/л | -0,14 | 0,07 | 0,787 | 0,87 (0,31-2,47) |
| Уровень ХС ЛПНП $> 3,0$, ммоль/л | 1,41 | 2,99 | 0,008 | 4,1 (0,82-20,6) |
| Уровень мочевой кислоты < 360 мкмоль/л у женщин < 420 мкмоль/л у мужчин | -0,65 | 0,78 | 0,376 | 0,52 (0,12-2,24) |
| Наличие субклинического поражения БЦА | 1,71 | 9,91 | 0,002 | 5,51 (1,88-16,13) |
| Величина ЛПИ $< 0,9$ | 0,64 | 0,62 | 0,431 | 1,89 (0,38-9,51) |

Согласно значению t-статистики при уровне $p < 0,05$ значимыми признаются факторы: возраст ≥ 55 лет у мужчин, ≥ 65 лет у женщин, уровень физической активности, наличие субклинического атеросклеротического поражения БЦА. Остальные факторы превышают уровень статистической значимости, в связи с чем, целесообразнее удалить их из модели. Результаты множественного логистического анализа с учетом значимых факторов представлены на рисунке 7. Модель статистически значима (критерий $\chi^2 = 28,098$ при $p < 0,001$).

| N=99 | Зав. пер.: кор кальциноз Потери: Максимум правдоподобия Итоговые потери: 76,718704963 $\chi^2(3)=28,098$ $p=,00000$ | | | |
|-----------------------|--|------------|-------------|-------------|
| | ВО | возраст | АСБ БЦА | ФА |
| Оценка | -1,153688 | 1,040593 | 1,384058 | -1,13259 |
| Станд. ошибка | 0,4323849 | 0,4746417 | 0,4403235 | 0,4166354 |
| t(127) | -2,668196 | 2,192376 | 3,143275 | -2,718421 |
| p-знач. | 0,008620588 | 0,03017471 | 0,002080026 | 0,007476709 |
| -95%CL | -2,0093 | 0,101363 | 0,5127372 | -1,957037 |
| +95%CL | -0,298076 | 1,979823 | 2,255379 | -0,3081441 |
| Хи-квадрат Вальда | 7,119269 | 4,806514 | 9,880177 | 7,389812 |
| p-знач. | 0,00762982 | 0,02835951 | 0,001672214 | 0,006562969 |
| Отн. Шансов(ед. изм.) | 0,3154713 | 2,830896 | 3,991064 | 0,3221976 |
| -95%CL | 0,1340826 | 1,106678 | 1,669856 | 0,1412764 |
| +95%CL | 0,742245 | 7,241464 | 9,538905 | 0,7348095 |
| Отн. Шансов(размах) | | 2,830896 | 3,991064 | 0,3221976 |
| -95%CL | | 1,106678 | 1,669856 | 0,1412764 |
| +95%CL | | 7,241464 | 9,538905 | 0,7348095 |

Рисунок 7 – Результаты применения логистического регрессионного анализа

Положительные значения параметров модели, кроме b_0 , свидетельствуют о том, что наличие каждого из выделенных факторов ведет к увеличению риска, а отрицательное значение выделенного фактора свидетельствует о том, что при его уменьшении риск увеличивается.

Полученная модель имеет вид:

$$Y = \frac{e^Z}{1+e^Z} \quad (10)$$

где Y – вероятность наличия субклинического атеросклеротического поражения КА

e – экспонента от Z

Z - коэффициент множественной регрессии, рассчитываемый по формуле:

$$Z = -1,15 + 1,04x_1 + 1,38x_2 - 1,13x_3.$$

Для факторов:

X_1 – возраст ≥ 55 лет у мужчин, ≥ 65 лет у женщин,

X_2 – наличие субклинического поражения БЦА,

X_3 – уровень физической активности.

Качество правильной диагностики наличия заболевания оценивается чувствительностью модели (проценте верно спрогнозированных случаев наличия заболевания) и специфичностью (проценте верно спрогнозированных случаев отсутствия заболевания).

Для оценки прогностической силы модели проведено построение ROC-кривой (рисунок 8).

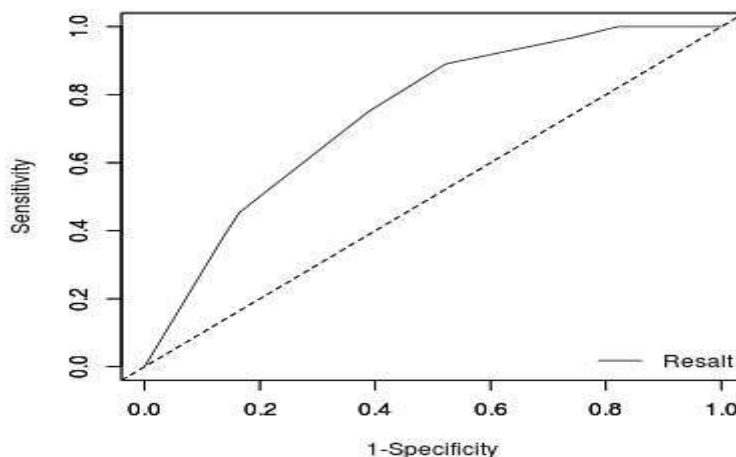


Рисунок 8 – ROC-кривая диагностической способности логит-модели в прогнозировании субклинического атеросклеротического поражения КА у пациентов с ГБ

ROC AUC составляет $0,743 \pm 0,04$ (95 % ДИ 0,661-0,825) (рисунок 9) и подтверждает хорошее качество модели.

| Marker | AUC | SE.AUC | LowerLimit | UpperLimit (*) |
|--------|-----------|------------|------------|----------------|
| Resalt | 0.7431203 | 0.04190581 | 0.6609865 | 0.8252542 |

Рисунок 9 – Расчёт площади фигуры под графиком ROC-кривой логит-модели прогнозирования субклинического поражения КА у пациентов с ГБ

Для определения оптимального порога отсечения (Cut off) выбран критерий баланса между чувствительностью и специфичностью (рисунок 10).

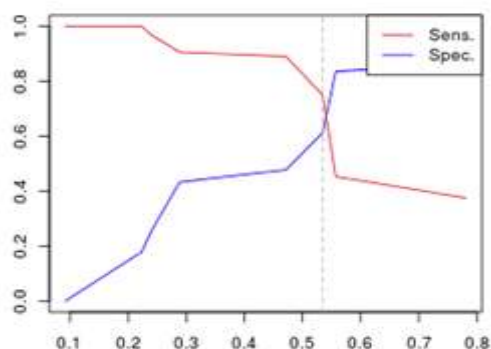


Рисунок 10 – Определение порога отсечения (Cutt off) для логит-модели прогнозирования субклинического поражения КА у пациентов с ГБ

Логит-модель прогнозирует вероятность наличия субклинического атеросклеротического поражения КА, поэтому вывод о его наличии зависит от порога отсечения – если прогнозируемая вероятность превосходит порог отсечения, то делается вывод о наличии субклинического поражения КА, в противном случае – о его отсутствии. При пороге отсечения $Y > 0,53$, диагностическая чувствительность составила 75 %, а диагностическая специфичность 61 % (рисунок 11), положительная прогностическая ценность 65 % отрицательная прогностическая ценность 72 %.

| | Value | Lower Limit | Upper Limit |
|-----------------------------|-------|-------------|-------------|
| Sensitivity : | 0.750 | 0.626 | 0.850 |
| Specificity : | 0.612 | 0.485 | 0.729 |
| Positive Predictive Value : | 0.649 | 0.524 | 0.777 |
| Negative Predictive Value : | 0.719 | 0.588 | 0.814 |
| Positive Likelihood Ratio : | 1.933 | 1.386 | 2.694 |
| Negative Likelihood Ratio : | 0.409 | 0.257 | 0.651 |

Рисунок 11 – Диагностическая чувствительность и специфичность модели прогнозирования субклинического поражения КА у пациентов с ГБ

Независимыми факторами, ассоциированными с субклиническим атеросклеротическим поражением КА, были: возраст ≥ 55 лет у мужчин, ≥ 65 лет у женщин, уровень физической активности, наличие субклинического атеросклеротического поражения БЦА. Выявление значимых факторов ССР,

ассоциированных с субклиническим поражением КА, легло в основу построения логит-модели прогнозирования субклинического атеросклеротического поражения КА, обладающей хорошим качеством.

4.3.3. Использование методов многомерного анализа данных при прогнозировании вероятности субклинического атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий у пациентов с гипертонической болезнью

Для всестороннего анализа ассоциации факторов ССР с частотой выявления субклинического поражения БЦА и КА использован один из методов многомерного анализа данных (дерево классификации), позволяющий одновременно учитывать не один, а совокупность изучаемых факторов и использовать предикторные переменные различного типа.

Методом ветвления – полный перебор вариантов для одномерных ветвлений по методу C&RT; при правиле останова - прямая останова; критерий согласия Джини; при равной цене ошибок удалось построить приемлемое дерево классификации. В результате построения дерева классификации пациентов с ГБ в зависимости от наличия субклинического атеросклеротического поражения БЦА в качестве входных в математическую модель включено 9 признаков: семейный анамнез ССЗ, уровень креатинина, ОХ, ТГ, ХСЛПНП, глюкозы, мочевой кислоты, альбуминурия, ЧСС.

В связи с тем, что при анализе было получено довольно большое дерево классификации, состоящее из 8 уровней и содержащее 14 узлов, на рисунке 12 приведена только часть графического представления полученной модели.

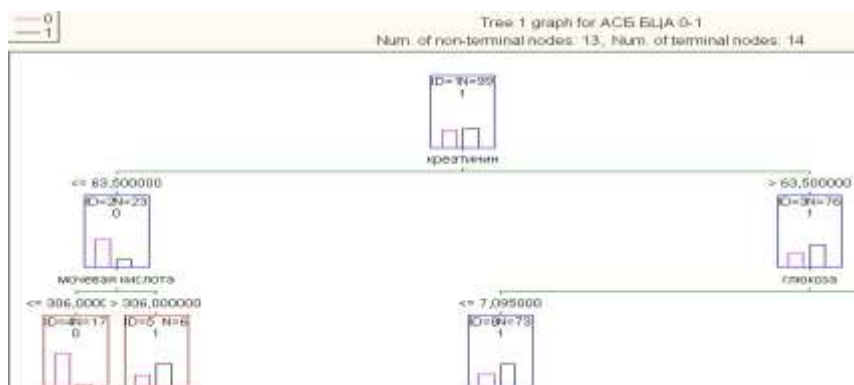


Рисунок 12 – Графическое представление полученного дерева классификации пациентов с ГБ на группы в зависимости от наличия атеросклеротического поражения БЦА

При построении дерева классификации метод позволяет определить уровень значимости предикторов, включенных в модель. Ранги значимости каждого из которых представлены в таблице 14 в порядке их убывания.

Таблица 14 – Ранг значимости предикторов в модели классификации пациентов с ГБ в зависимости от наличия атеросклеротического поражения БЦА

| Переменная | Ранг 0 = низкая значимость 100 = высокая значимость |
|-------------------------|--|
| Уровень креатинина | 100 |
| Уровень глюкозы | 62 |
| Уровень мочевой кислоты | 51 |
| ХСЛПНП | 41 |
| ОХ | 36 |
| Наличие анамнеза ССЗ | 26 |
| ЧСС | 25 |
| ТГ | 20 |
| Альбуминурия | 11 |

В полученной нами модели наиболее высокий ранг значимости имеет переменная – уровень креатинина, замыкает рейтинг альбуминурия.

Оценка качества полученного дерева классификации представлена на рисунке 13.

| Classification matrix 1 | | | | |
|---|------------|-------------|-------------|-----------|
| Dependent variable: наличие субклинического поражения БЦА | | | | |
| Options: Categorical response, Analysis sample | | | | |
| | Observed | Predicted 0 | Predicted 1 | Row Total |
| Number | 0 | 44 | 3 | 47 |
| Column Percentage | | 89.80% | 6.00% | |
| Row Percentage | | 93.62% | 6.38% | |
| Total Percentage | | 44.44% | 3.03% | 47.47% |
| Number | 1 | 5 | 47 | 52 |
| Column Percentage | | 10.20% | 94.00% | |
| Row Percentage | | 9.62% | 90.38% | |
| Total Percentage | | 5.05% | 47.47% | 52.53% |
| Count | All Groups | 49 | 50 | 99 |
| Total Percent | | 49.49% | 50.51% | |

Рисунок – 13 Качество полученного дерева классификации пациентов с ГБ в зависимости от наличия атеросклеротического поражения БЦА

Проведено построение ROC-кривой, оценивающей прогностическую силу модели, для определения порога отсечения (Cut off) использован метод баланса между чувствительностью и специфичностью (рисунок 14).

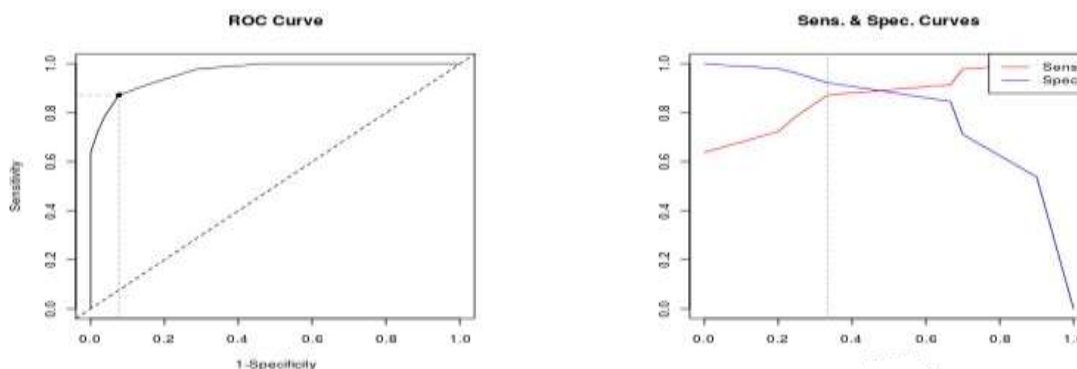


Рисунок 14 – ROC-кривая и определение порога отсечения (Cut off) диагностической модели классификации пациентов с ГБ в зависимости от наличия атеросклеротического поражения БЦА

ROC AUC составляет $0,965 \pm 0,01$ (95 % ДИ 0,937-0,994) (рисунок 15) и подтверждает отличное качество модели.

| AUC | SE.AUC | LowerLimit | UpperLimit (*) |
|-----------|------------|------------|-------------------|
| 0.9654255 | 0.01452714 | 0.9369529 | 0.9938982 |

Рисунок 15 – значение ROC AUC для построенной модели классификации пациентов с ГБ в зависимости от наличия атеросклеротического поражения БЦА

При пороге отсечения (Cutt off) $Y > 0,33$, диагностическая чувствительность составила 87 %, а диагностическая специфичность 92 % (рисунок 16), положительная прогностическая ценность 91 % отрицательная прогностическая ценность 89 %.

| | Value | Lower Limit | Upper Limit |
|-----------------------------|--------|-------------|-------------|
| Sensitivity : | 0.872 | 0.743 | 0.952 |
| Specificity : | 0.923 | 0.815 | 0.979 |
| Positive Predictive Value : | 0.911 | 0.790 | 0.967 |
| Negative Predictive Value : | 0.889 | 0.772 | 0.968 |
| Positive Likelihood Ratio : | 11.340 | 4.395 | 29.261 |
| Negative Likelihood Ratio : | 0.138 | 0.065 | 0.293 |

Рисунок 16 – Диагностическая чувствительность и специфичность модели классификации пациентов с ГБ в зависимости от наличия атеросклеротического поражения БЦА

4.3.4. Использование методов многомерного анализа данных при прогнозировании вероятности субклинического атеросклеротического поражения коронарных артерий у пациентов с гипертонической болезнью

Кроме того, что метод многомерного анализа позволяет использовать предикторные переменные различного типа, в медицине деревья классификации (дерево решений), как правило, используются, тогда, когда оценка признака является дорогостоящей, затруднительной или связанной с опасностью для здоровья человека. Диагностика субклинического атеросклеротического поражения КА связана с техническими трудностями визуализации КА, часто

требует использования рентгеновских методов диагностики (в том числе рентгенконтрастных) и имеет высокую стоимость.

Методом ветвления – полный перебор вариантов для одномерных ветвлений по методу C&RT; при правиле остановки - прямая остановка; критерий согласия Джини; при равной цене ошибок удалось построить приемлемое дерево классификации. В результате построения дерева классификации для определения наличия или отсутствия у лиц с ГБ субклинического атеросклеротического поражения КА в качестве входных в математическую модель включено 7 признаков: наличие субклинического атеросклеротического поражения БЦА, наличие семейного анамнеза ССЗ, уровень креатинина, мочевой кислоты, глюкозы, ИМТ, уровня систолического АД. Данное дерево классификации состоит из 6 уровней и содержит 12 узлов.

В связи с тем, что при анализе было получено довольно большое дерево классификации, на рисунке 17 приведена только часть графического представления полученной модели.

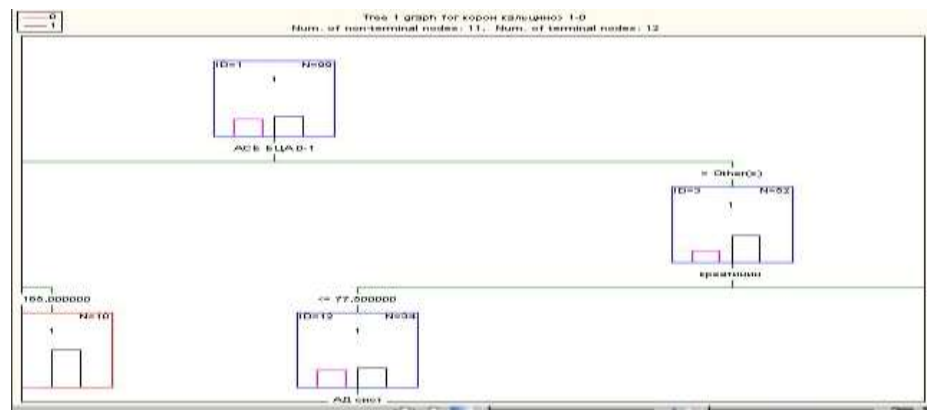


Рисунок 17 – Графическое представление модели прогнозирования субклинического атеросклеротического поражения КА у пациентов с ГБ

Ранги значимости каждого из включенных в модель предикторов представлены в таблице 15 в порядке их убывания.

Таблица 15 – Ранг значимости предикторов в модели прогнозирования субклинического атеросклеротического поражения КА у пациентов с ГБ

| Переменная | Ранг 0 = низкая значимость 100 = высокая значимость |
|-------------------------|--|
| Наличие АСБ БЦА | 100 |
| Уровень креатинина | 85 |
| Уровень мочевой кислоты | 77 |
| АД систолическое | 64 |
| Уровень глюкозы | 44 |
| ИМТ | 33 |
| Наличие анамнеза ССЗ | 3 |

В нашем исследовании наиболее высокий ранг значимости имеет переменная - наличие субклинического атеросклеротического поражения БЦА, замыкает рейтинг наличие анамнеза ССЗ.

Оценка качества полученного дерева классификации представлена на рисунке 18.

| Classification matrix 1 (Деревья) | | | | |
|--|------------|-------------|-------------|-----------|
| Dependent variable: Наличие субклинического поражения КА | | | | |
| Options: Categorical response, Analysis sample | | | | |
| | Observed | Predicted 0 | Predicted 1 | Row Total |
| Number | 0 | 45 | 1 | 46 |
| Column Percentage | | 93.75% | 1.96% | |
| Row Percentage | | 97.83% | 2.17% | |
| Total Percentage | | 45.45% | 1.01% | 46.46% |
| Number | 1 | 3 | 50 | 53 |
| Column Percentage | | 6.25% | 98.04% | |
| Row Percentage | | 5.66% | 94.34% | |
| Total Percentage | | 3.03% | 50.51% | 53.54% |
| Count | All Groups | 48 | 51 | 99 |
| Total Percent | | 48.48% | 51.52% | |

Рисунок – 18 Качество полученного дерева классификации для прогнозирования субклинического атеросклеротического поражения КА у пациентов с ГБ

Проведено построение ROC-кривой (рисунок 19), оценивающей прогностическую силу модели.

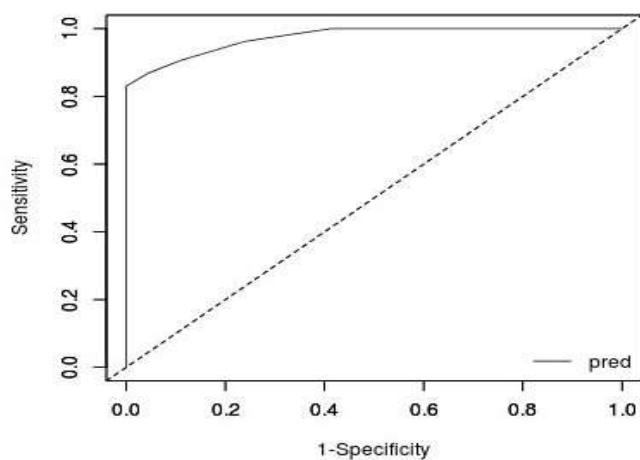


Рисунок 19 – ROC-кривая диагностической способности прогнозирования субклинического атеросклеротического поражения КА у пациентов с ГБ

ROC AUC составляет $0,974 \pm 0,01$ (95 % ДИ 0,951-0,997) (рисунок 20) и подтверждает отличное качество модели.

| AUC | SE.AUC | LowerLimit | UpperLimit (*) |
|-----------|------------|------------|----------------|
| 0.9741591 | 0.01189771 | 0.9508401 | 0.9974782 |

Рисунок 20 – значение ROC AUC для построенной модели прогнозирования субклинического атеросклеротического поражения КА у пациентов с ГБ

Для определения порога отсечения (Cutt off) использован метод баланса между чувствительностью и специфичностью (рисунок 21)

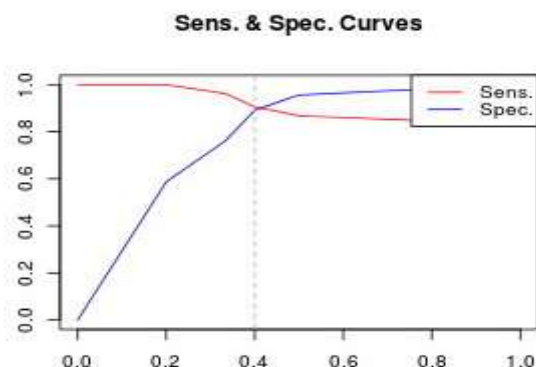


Рисунок 21 – Определение порога отсечения (Cutt off) для модели прогнозирования субклинического атеросклеротического поражения КА у пациентов с ГБ

При пороге отсечения (Cutt off) $Y > 0,4$, диагностическая чувствительность составила 91 %, а диагностическая специфичность 89 % (рисунок 22), положительная прогностическая ценность 91 % отрицательная прогностическая ценность 89 %.

| | Value | Lower Limit | Upper Limit |
|---------------------------|-------|-------------|-------------|
| Sensitivity | 0.906 | 0.793 | 0.969 |
| Specificity | 0.891 | 0.764 | 0.964 |
| Positive Predictive Value | 0.906 | 0.792 | 0.969 |
| Negative Predictive Value | 0.891 | 0.766 | 0.964 |
| Positive Likelihood Ratio | 8.332 | 3.626 | 19.148 |
| Negative Likelihood Ratio | 0.106 | 0.046 | 0.245 |

Рисунок 22 – Диагностическая чувствительность и специфичность модели прогнозирования субклинического атеросклеротического поражения КА у пациентов с ГБ

Построенное по условиям ветвления дерево классификации достаточно сложное. В программе «Statistica for Windows ver 10.0» (StatSoft, Inc. (США)) не предусмотрена возможность классификации нового наблюдения на основании полученного дерева. Это ограничивает возможности его применения в практической медицине.

На основании условия ветвления нами была написана программа, позволяющая классифицировать пациентов с ГБ на категории с высокой вероятностью субклинического атеросклеротического поражения или с низкой его вероятностью. Программа имеет простой интерфейс (рисунок 23).

Рисунок – 23 Интерфейс разработанной программы классификации пациентов с ГБ на категории высокой\низкой вероятности субклинического атеросклеротического поражения КА

После заполнения окна формы и нажатия кнопки продолжить появится окно с результатами прогнозирования вероятности субклинического атеросклеротического поражения КА (рисунок 24) у пациентов с ГБ.

Рисунок – 24 Окно программы с результатами оценки вероятности субклинического атеросклеротического поражения КА у пациентов с ГБ

Проведенный многомерный анализ, способствует более глубокому изучению закономерностей и ассоциации субклинического атеросклеротического поражения КА с воздействием традиционных, доступных для оценки в любой медицинской организации, биохимических показателей, факторов риска и антропометрических данных.

4.4. Оценка приверженности пациентов к лечению гипертонической болезни и ее ассоциация с субклиническим атеросклерозом

Уровень АД является одним из основных ФР развития атеросклероз ассоциированных заболеваний. Для определения роли эффективности медикаментозной антигипертензивной терапии в частоте выявления субклинического атеросклеротического поражения и максимально точной её оценки, с помощью тестов MMAS-4 и MMAS-8 у пациентов с ГБ определили приверженность к лечению. Указанные тесты выявили низкую приверженность к медикаментозной антигипертензивной терапии среди пациентов с ГБ (таблица 16).

Таблица 16 – Результат оценки приверженности к антигипертензивной терапии среди пациентов с ГБ

| Тест для оценки приверженности к лечению | Категории приверженности к лечению | Пациенты с ГБ n = 99 |
|--|--|-------------------------|
| MMAS-4 | не привержены (1-2 балла), n (%) | 63 (63) |
| | недостаточно привержены (3 балла), n (%) | 22 (23) |
| | высокая приверженность (4 балла), n (%) | 14 (14) |
| MMAS-8 | низкая приверженность (<6 баллов), n (%) | 66 (67) |
| | средняя приверженность (6-7 баллов), n (%) | 22 (23) |
| | высокая приверженность (8 баллов), n (%) | 11(10) |

Пациенты, отнесенные к категории лиц недостаточно приверженных к лечению, имеют высокий риск перехода в группу не приверженных [189]. При анализе результатов MMAS-4 установлено, что 14 (14 %) лиц с ГБ относятся к категории приверженных к лечению, а 85 (86 %) пациентов не привержены к антигипертензивной терапии. Более точный тест MMAS-8 [208] показал, что к категории высоко приверженных к антигипертензивной терапии лиц относится 11

человек (10 %) (таблица 17), а 88 пациентов (90 %) – имеют низкую приверженность к терапии.

Таблица 17 – Сравнительный анализ связи приверженности к антигипертензивной терапии пациентов с ГБ и частоты выявления субклинического атеросклероза по результатам теста MMAS-4 и MMAS-8

| Категория приверженности к лечению | Субклинический атеросклероз | | χ^2 | p |
|---|-----------------------------|----------------|----------|--------------|
| | не выявлен n = 27 | выявлен n = 72 | | |
| Высоко привержены (MMAS-4), n (%) | 8 (30) | 6 (8) | 7,34 | 0,007 |
| Недостаточно привержены (MMAS-4), n (%) | 7 (26) | 15 (21) | 0,07 | 0,786 |
| Не привержены (MMAS-4), n (%) | 12 (44) | 51 (71) | 5,91 | 0,029 |
| Высоко привержены (MMAS-8), n (%) | 7 (26) | 4 (6) | 6,32 | 0,012 |
| Недостаточно привержены (MMAS-8), n (%) | 7 (26) | 15 (21) | 0,07 | 0,786 |
| Не привержены (MMAS-8), n (%) | 13 (48) | 53 (73) | 5,73 | 0,017 |

У пациентов с ГБ при низкой приверженности к её лечению (набравших менее 4 баллов по MMAS-4) в 3,5 раза чаще выявлялся субклинический атеросклероз (ОШ = 4,63 (95 % ДИ: 1,22-7,57)). Похожие результаты были получены по MMAS-8, частота выявления субклинического атеросклероза пациентов с ГБ, при низкой приверженности к лечению (набравших менее 8 баллов) в 3,4 раза выше (ОШ = 5,95 (95 % ДИ:1,58-22,40)), чем у лиц приверженных к антигипертензивной терапии.

Уровень систолического, диастолического и среднего АД у пациентов с ГБ в сочетании с субклиническим атеросклерозом статистически значимо выше, чем у лиц с ГБ без субклинического атеросклероза (p <0,001 во всех случаях) (таблица 18).

Таблица 18 – Сравнительный анализ уровня АД, длительности ГБ и приверженности к лечению в зависимости от наличия субклинического атеросклероза у пациентов с ГБ

| Показатель | Субклинический атеросклероз | | p |
|---|-----------------------------|---------------------|------------------|
| | не выявлен n = 27 | выявлен n = 72 | |
| АД систолическое, мм рт. ст., Me (Q1;Q3) | 150,0 (150,0;160,0) | 160,0 (160,0;170,0) | <0,001 |
| АД диастолическое, мм рт. ст., Me (Q1;Q3) | 90,0 (90,0;100,0) | 100,0 (90,0;100,0) | <0,001 |
| АД среднее, мм рт. ст., Me (Q1;Q3) | 100,0 (113,3;123,3) | 120,0 (113,3;123,3) | <0,001 |
| Длительность ГБ, лет, Me (Q1;Q3) | 5,0 (4,0;10,0) | 7,0 (2,0;10,0) | 0,625 |
| Количество баллов по MMAS-4, Me (Q1;Q3) | 3,0 (1,0;4,0) | 1,0 (0,0;3,0) | 0,011 |
| Количество баллов по MMAS-8, Me (Q1;Q3) | 4,0 (3,0;8,0) | 4,0 (2,0;6,0) | 0,137 |

Примечание – Для сравнения групп и вычисления p, использовали U критерий Манна-Уитни. Различия значимы при $p < 0,05$.

У пациентов с ГБ без субклинического атеросклеротического поражения медианное значение баллов по тесту MMAS-4 было выше, чем у лиц с ГБ в сочетании с субклиническим атеросклерозом ($p = 0,011$).

Необходимо отметить, что среди всех пациентов с ГБ на момент включения в исследование только 7 человек (7 %) принимали статины, однако прием препаратов носил бессистемный, эпизодический характер. Таким образом, большинство пациентов с ГБ не получали адекватной антигипертензивной и липидснижающей терапии, что может являться дополнительным фактором, способствующим развитию и прогрессированию атеросклеротического поражения.

Таким образом, среди пациентов с ГБ установлена низкая приверженность к медикаментозной антигипертензивной терапии составившая по MMAS-4 86 %, а по MMAS-8 – 90 %. У лиц с ГБ и низкой приверженностью к медикаментозной антигипертензивной терапии по MMAS-4 субклинический атеросклероз выявлен чаще в 3,5 раза (ОШ = 4,63 (95 % ДИ: 1,22-7,57), $p = 0,007$) и в 3,4 раза - по MMAS-8 (ОШ = 5,95 (95 % ДИ:1,58-22,40), $p = 0,012$).

Медианное значение баллов по тесту MMAS-4 у пациентов с ГБ без субклинического атеросклероза достоверно выше, чем у лиц с ГБ в сочетании с субклиническим атеросклерозом.

Медианные значения уровня систолического, диастолического и среднего АД у пациентов с ГБ в сочетании с субклиническим атеросклерозом в нашем исследовании также были статистически значимо выше, чем у лиц с ГБ без субклинического атеросклероза.

Резюме (по главе 4)

Итак, пациенты с ГБ на 28 % чаще имели избыточную массу тела или ожирение (ОШ = 3,4 (95 % ДИ: 1,54 – 8,14)), на 19 % чаще признаки депрессии (ОШ = 3,3 раза (95 % ДИ: 1,08-10,34)). Кроме того, при ГБ в 2 раза чаще выявлена гипертриглицеридемия (ОШ = 6,2 (95 % ДИ: 1,85 – 4,69)). При ГБ установлено сочетание большего количества факторов ССР, чем у лиц, не имеющих ГБ. Среднее значение суммарного количества факторов ССР для пациентов с ГБ составило $3,89 \pm 1,23$ для лиц, не имеющих ГБ - $1,69 \pm 1,10$.

При ГБ показано наличие прямой корреляционной связи субклинического атеросклероза БЦА и КА с возрастом ≥ 55 лет у мужчин, ≥ 65 лет у женщин и малоподвижным образом жизни, подтверждая тот факт, что при увеличении ФА, частота выявления субклинического атеросклероза БЦА и КА у пациентов с ГБ снижается. Курение и наличие психологических факторов имеет корреляционную связь с субклиническим атеросклерозом БЦА. Выделение значимых факторов ССР использовано для построения логит-модели прогнозирования субклинического атеросклеротического поражения БЦА, КА, обладающих хорошим качеством.

С использованием методов многомерного анализа изучено совокупное влияние традиционных факторов ССР на распространенность субклинического атеросклероза БЦА и КА у пациентов с ГБ, проведено их ранжирование. Значимыми факторами-предикторами поражения БЦА в порядке их значимости стали: уровень креатинина, глюкозы, мочевой кислоты, ХСЛПНП, ОХ, анамнез ССЗ, ЧСС, ТГ, альбуминурия.

К наиболее значимым предикторам поражения КА отнесено наличие субклинического атеросклеротического поражения БЦА, самая низкая значимость установлена для наличия семейного анамнеза развития ССЗ в молодом возрасте. Построенная математическая модель имеет отличное качество. Основываясь на полученном в результате многомерного математического анализа алгоритме, нами была написана программа, позволяющая классифицировать пациентов с ГБ в группу высокого и низкого риска субклинического атеросклероза КА. Разработанная система поддержки позволит врачу принять более взвешенное решение о необходимости проведения дополнительного обследования пациента с целью ранней диагностики атеросклеротического поражения КА.

Пациенты с ГБ в сочетании с субклиническим атеросклерозом имели достоверно более высокие уровни систолического, диастолического и среднего АД. В нашем исследовании выявлена низкая приверженность к медикаментозной антигипертензивной терапии (86 % лиц по MMAS-4 и 90 % по MMAS-8 имеют низкий уровень приверженности), а субклинический атеросклероз у данной категории исследуемых выявлялся почти в 4 раза чаще (в 3,5 раза по MMAS-4 и 3,4 раза MMAS-8, $p = 0,007$ и $p = 0,012$ соответственно), чем у высоко приверженных лиц. Медианное значение баллов по тесту MMAS-4 у пациентов с ГБ без атеросклероза достоверно выше, чем у лиц с ГБ в сочетании с субклиническим атеросклерозом.

**ГЛАВА 5. ВЗАИМОУСЛОВЛЕННОСТЬ ИЗМЕНЕНИЙ
СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ МИОКАРДА У
ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ С
ИЗОЛИРОВАННЫМ И СОЧЕТАННЫМ СУБКЛИНИЧЕСКИМ
АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ БРАХИОЦЕФАЛЬНЫХ И
КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ**

Для проведения субисследования были выделены 4 подгруппы, пациенты всех подгрупп оказались сопоставимы по возрасту ($p = 0,0349$, таблица 19). Среди пациентов с ГБ с сочетанным субклиническим атеросклерозом БЦА и КА значимо преобладали мужчины в сравнении с группой лиц, имеющих изолированное поражение КА ($p = 0,033$) и в сравнении с пациентами с ГБ без субклинического атеросклеротического поражения ($p = 0,029$).

Таблица 19 – Результат сравнительного анализа половозрастного состава пациентов с ГБ в сочетании с изолированным и сочетанным субклиническим атеросклеротическим поражением БЦА и КА

| Показатель | Пациенты с ГБ | | | | p |
|-------------------------|--|---|--|--|---------------|
| | С изолированным поражением БЦА n = 15 | С изолированным поражением КА n = 18 | С сочетанным поражением БЦА и КА n = 27 | Без атеросклеротического поражения n = 27 | |
| Возраст лет, Me (Q1;Q3) | 57,0 (51,0;60,0) | 57,5 (53,0;63,0) | 60,0 (57,0;63,0) | 54,0 (46,0;60,0) | 0,0349 |
| Мужчины, n (%) | 5 (33) | 4 (22) | 16 (59) | 8 (29) | 0,046* |
| | p ₁₋₂ 0,749; p ₁₋₃ 0,108; p ₁₋₄ 0,804; p ₂₋₃ 0,033; p ₂₋₄ 0,837; p ₃₋₄ 0,029 | | | | |

Примечание – Для сравнения групп и вычисления p, использовали H-тест Краскела-Уоллиса, критерий Манна-Уитни, различия значимы при $p < 0,0085$; * - критерий χ^2 , с определением числа степеней свободы, различия значимы при $p < 0,05$.

Проведен сравнительный анализ ЭХО КГ показателей, характеризующих структурно-функциональное состояние миокарда у пациентов с ГБ и различными формами субклинического поражения БЦА и КА (таблица 20).

Таблица 20 – Результаты сравнительного анализа показателей, характеризующих структурно-функциональное состояние миокарда у пациентов с ГБ и различными формами субклинического поражения БЦА и КА

| Показатель | Пациенты с ГБ | | | | p |
|--|---|---|--|--|---------------|
| | С изолированным поражением БЦА n = 15 | С изолированным поражением КА n = 18 | С сочетанным поражением КА и БЦА n = 27 | Без атеросклеротического поражения n = 27 | |
| Диаметр аорты, мм, Me (Q1;Q3) | 36 (32;37) | 35 (32;37) | 35 (32;37) | 34 (31;36) | 0,5616 |
| ПЖ базальный диаметр, мм, Me (Q1;Q3) | 31 (28;33) | 29,5 (28,0;32,0) | 32 (31;33) | 31 (28;33) | 0,2395 |
| КДО ЛП, мл, Me (Q1;Q3) | 36 (29;43) | 38,5 (33,0;43,0) | 40 (33;48) | 33 (30;45) | 0,1252 |
| иКДО ЛП, мл/м ² , Me (Q1;Q3) | 19 (16;24) | 21,5 (17,0;24,0) | 21 (18;24) | 19 (17;22) | 0,1834 |
| МЖП, мм, Me (Q1;Q3) | 10 (8;11) | 10 (9;10) | 11 (9;12) | 10 (9;10) | 0,0089 |
| ЗСЛЖ, мм, Me (Q1;Q3) | 9 (8;11) | 10 (9;10) | 11 (10;12) | 9 (8;10) | 0,0002 |
| | p ₁₋₂ 0,9853; p ₁₋₃ 0,0049 ; p ₁₋₄ 0,4202; p ₂₋₃ 0,0837; p ₂₋₄ 0,3063; p ₃₋₄ 0,0001 | | | | |
| КДРЛЖ, мм, Me (Q1;Q3) | 45 (43;50) | 45,5 (43,0;48,0) | 47 (46;50) | 47 (44;48) | 0,2386 |
| КДО ЛЖ, мл, Me (Q1;Q3) | 90 (83;120) | 96,5 (88,0;110,0) | 104 (96;117) | 100 (85;108) | 0,2230 |
| иКДО ЛЖ, мл/ м ² , Me (Q1;Q3) | 51 (46;58) | 54 (49;58) | 54 (50;60) | 54 (49;58) | 0,1037 |
| КСО ЛЖ, мл, Me (Q1;Q3) | 26 (19;44) | 24,5 (18,0;32,0) | 30 (19;40) | 18 (16;29) | 0,0667 |
| ИСдиаст., Me (Q1;Q3) | 0,44 (0,44;0,47) | 0,49 (0,45;0,50) | 0,50 (0,47;0,50) | 0,45 (0,44;0,48) | 0,0003 |
| | p ₁₋₂ 0,01702; p ₁₋₃ 0,0003 ; p ₁₋₄ 0,5501; p ₂₋₃ 0,2316; p ₂₋₄ 0,0476; p ₃₋₄ 0,00076 | | | | |
| УО ЛЖ, мл, Me (Q1;Q3) | 64 (58;76) | 71 (62;81) | 77 (67;86) | 75 (67;82) | 0,259 |
| ФВ (Teich.), %, Me (Q1;Q3) | 71 (62;77) | 75 (69;81) | 71 (64;78) | 79 (71;84) | 0,0352 |
| ФВ (Simp.), %, Me (Q1;Q3) | 70 (66;72) | 68,5 (66,0;72,0) | 68 (66;72) | 70 (68;74) | 0,3224 |
| Отношение массы миокарда ЛЖ/ППТ, г/ м ² , Me (Q1;Q3) | 89 (79;110) | 103 (95;110) | 119 (97;121) | 87 (80;95) | 0,0001 |
| | p ₁₋₂ 0,9135; p ₁₋₃ 0,0034 ; p ₁₋₄ 0,4083; p ₂₋₃ 0,0381; p ₂₋₄ 0,1905; p ₃₋₄ 0,0001 | | | | |
| ММ ЛЖ, г, Me (Q1;Q3) | 157 (136;197) | 177,5 (145,0;210,0) | 227 (160;260) | 161 (138;191) | 0,0285 |
| иОТ, Me (Q1;Q3) | 0,44 (0,37;0,48) | 0,42 (0,39;0,47) | 0,47 (0,40;0,51) | 0,40 (0,36;0,44) | 0,0687 |
| Отношение массы миокарда ЛЖ/ рост ^{2,7} , г/ рост ^{2,7} , Me (Q1;Q3) | 47 (36;59) | 46 (43;52) | 54 (45;61) | 43 (36;59) | 0,0331 |
| Vmax PeakE, м/с, Me (Q1;Q3) | 0,71 (0,57;0,85) | 0,68 (0,53;0,77) | 0,65 (0,53;0,76) | 0,63 (0,57;0,85) | 0,6753 |

Продолжение таблицы 20

| Показатель | Пациенты с ГБ | | | | p |
|---|---|--|---|--|--------|
| | С изолированным поражением БЦА n = 15 | С изолированным поражением КА n = 18 | С сочетанным поражением КА и БЦА n = 27 | Без атеросклерот ического поражения n = 27 | |
| V _{max} PeakA, м/с, Me (Q1;Q3) | 0,74 (0,66;0,88) | 0,80 (0,69;0,77) | 0,82 (0,67;0,91) | 0,77 (0,67;0,86) | 0,5396 |
| E/A, Me (Q1;Q3) | 0,81 (0,76;1,15) | 0,71 (0,65;0,83) | 0,79 (0,69;0,97) | 0,81 (0,73;1,04) | 0,2531 |
| DT E, мс, Me (Q1;Q3) | 226 (198;261) | 252 (222;274) | 247 (217;274) | 229 (212;274) | 0,6475 |
| ВИВРЛЖ, мс, Me (Q1;Q3) | 74 (65;96) | 88 (77;101) | 78 (69;88) | 74 (60;83) | 0,1853 |
| e' lat., см/с, Me (Q1;Q3) | 10 (7;12) | 11 (9;12) | 12 (9;12) | 12 (8;14) | 0,5631 |
| E / e' lat., Me (Q1;Q3) | 6,7 (5,7;9,6) | 5,9 (4,9;7,0) | 6,1 (4,8;6,6) | 6,2 (5,3;7,5) | 0,1749 |
| V _{max} (TR), м/с, Me (Q1;Q3) | 1,86 (1,68;2,21) | 1,92 (1,70;2,50) | 1,80 (1,60;1,90) | 1,74 (1,48;2,17) | 0,1410 |
| СДЛА, мм рт.ст., Me (Q1;Q3) | 23 (16,0;25) | 22,5 (18,0;30,0) | 18 (15;22) | 17 (14;24) | 0,1983 |
| Ср. ДЛА, мм рт.ст., Me (Q1;Q3) | 13,8 (11,4;16,7) | 14,7 (11,4;20,3) | 11,4 (10,7;13,8) | 12,1 (10,0;14,7) | 0,1276 |

Примечание - Для сравнения групп и вычисления p, использовали: Н-тест Краскела-Уоллиса, критерий Манна-Уитни. Различия значимы при $p < 0,0085$.

Если при проведении множественных сравнений выявлены статистически значимые различия между группами, то следующим шагом анализа являются апостериорные сравнения для обнаружения различий между ними. При проведении апостериорных сравнений установлено что пациенты с ГБ и сочетанным поражением БЦА и КА имели статистически значимо выше медианные значения толщины ЗСЛЖ, ММЛЖ индексированной к площади поверхности тела, и ИСдиаст ($p = 0,0001$, $p = 0,0001$ и $p = 0,00076$ соответственно), чем пациенты с ГБ без субклинического атеросклероза. Однако различия по полу между группой лиц с ГБ без субклинического атеросклероза по сравнению с пациентами с ГБ и сочетанным поражением БЦА и КА не позволяют сделать однозначного заключения о влиянии сочетанных форм, на изменение ММЛЖ индексированной к площади поверхности тела. Указанные показатели геометрии ЛЖ также статистически значимо выше у пациентов с ГБ и

сочетанным поражением БЦА и КА по сравнению с пациентами с ГБ и изолированным поражением БЦА ($p = 0,0049$, $p = 0,0034$ и $p = 0,0003$ соответственно).

При индивидуальной оценке геометрии ЛЖ, с учетом нормативных показателей по полу различий в частоте встречаемости концентрической гипертрофии миокарда ЛЖ у пациентов с ГБ в сочетании с изолированным поражением БЦА или КА не выявлено (рисунок 25).

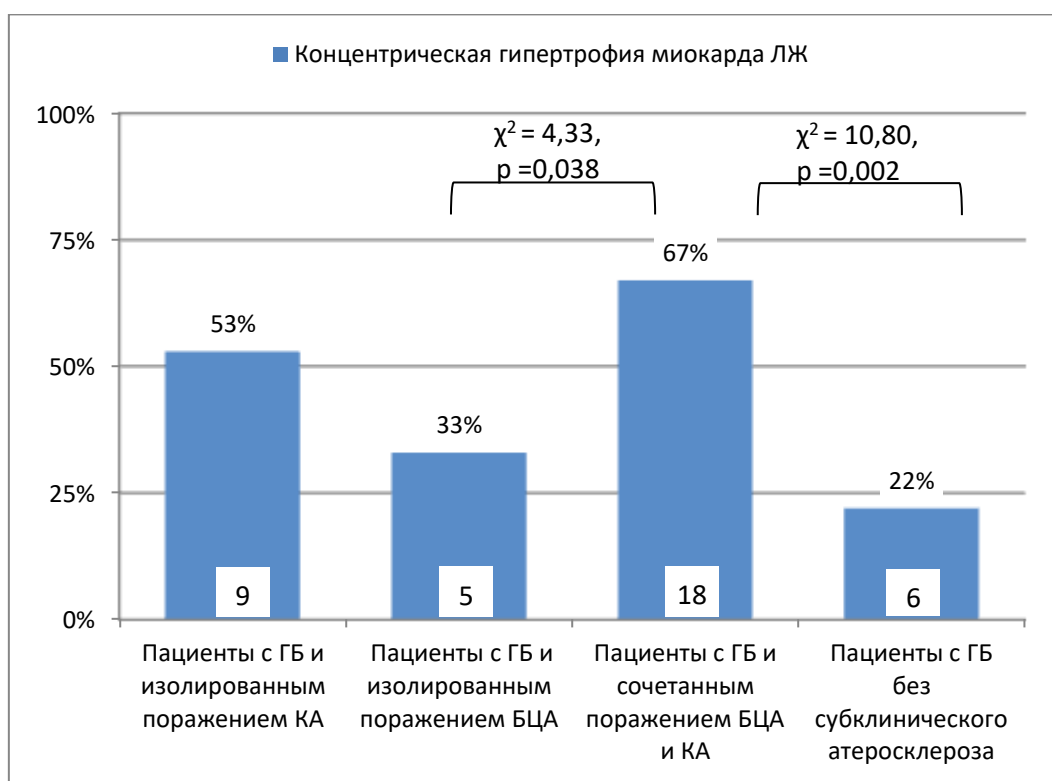


Рисунок 25 – Частота встречаемости концентрической гипертрофии миокарда у лиц с ГБ с изолированным и сочетанным атеросклерозом БЦА, КА

Однако, концентрическая гипертрофия миокарда ЛЖ у пациентов с ГБ и сочетанным субклиническим поражением БЦА и КА встречается в 2 раза чаще по сравнению с лицами с ГБ и изолированным поражением БЦА (ОШ = 4,0 (95 %: 1,05-15,26, $p = 0,038$)) и в 3 раза чаще по сравнению с лицами с ГБ без субклинического атеросклероза (ОШ = 7,0 (95 %: 2,01-23,47, $p = 0,002$)).

Клинический пример

Пациент И., 49 лет. Жалобы: периодическую головную боль, тяжесть в голове. Ухудшение состояния в течение последних нескольких недель (увеличение частоты и длительности головных болей), снижение работоспособности. На высоте головной боли провел измерение АД, уровень АД 150/90 мм рт.ст.

Из анамнеза: считает себя больным в течение 7 лет, несколько раз было зафиксировано повышение АД более 140/90 мм рт.ст., не обследовался по данному поводу, АД не измерял, максимальное АД не знает. Лекарств не принимает. Наследственность: мама умерла в 65 лет (инфаркт миокарда). Сопутствующие заболевания: Язвенная болезнь желудка. Курит эпизодически. Объективные данные: Телосложение нормостеническое. В легких без патологии. Тоны сердца ясные, ритм правильный. Шумов нет. АД на правой руке 140/86 мм рт. ст. АД на левой руке 141/97 мм рт. ст. ЧСС 75 в минуту. Пульс 75 в минуту, ритмичный, нормального наполнения и напряжения. Пульсация на периферических артериях конечностей сохранена. При аускультации шумов над почечными и сонными артериями не выслушивается. ОТ=86 см, ИМТ=25,2 кг\м². Риск SCORE - 3-6 %. Предтестовая вероятность ИБС – 22 % (согласно рекомендациям ESC, 2019 – 3 %). Суммарное количество баллов по MMAS-4 и MMAS-8 0 баллов (в обоих случаях). По результатам Вопросника для оценки уровня физической активности отнесен к физически малоактивным лицам. В подшкале тревоги HADS набрал 6 баллов, а депрессии 3 балла (норма).

Предварительный диагноз: Гипертоническая болезнь 1 степень повышения АД, неконтролируемая, риск высокий? Целевое АД менее 130/80. СН с не уточненной ФВ, I стадия, IФК.

Проведенное обследование: биохимический анализ крови: креатинин 78 мкмоль/л; мочевая кислота 429 мкмоль/л; ОХС 5,93 ммоль/л; ХС ЛВП 1,51 ммоль/л; ТГ 3,14 ммоль/л; ХС ЛНП 3,39 ммоль/л; глюкоза венозной крови 5,06 ммоль/л; АЛТ 20,4 Ед/л; АСТ 37,9 Ед/л; СКФ 102 мл/мин.

Суточное мониторирование ЭКГ. Заключение: Синусовый ритм с ЧСС 78 уд/мин, SDNN -137 мс min ЧСС 55 уд/мин (02:49), max ЧСС 126 уд/мин (19:07); ЧСС средняя днем 85 уд/мин; ночью 65 уд/мин. Нарушения проводимости: не выявлено. Нарушения ритма: желудочковая экстрасистолия не выявлена. Наджелудочковая экстрасистолия: одиночных экстрасистол – 9. Транзиторные изменения ST не выявлены. Анализ QT интервала: удлинение скорректированного интервала QT свыше 450 мс 1 ч 51 мин.

Суточное мониторирование АД: характерно для стабильной систолической артериальной гипертензии в ночные часы. Снижение АД ночью недостаточное. Вариабельность систолического и диастолического АД в течение суток в пределах нормы. Регистрируется повышенное пульсовое давление в дневные и ночные часы. Максимальное АД ночью – 143/66 мм рт. ст. в 22:46

Дуплексное сканирование БЦА с цветным доплеровским картированием кровотока Заключение: в области бифуркации левой ОСА по передне - латеральной стенке гетероэхогенная АСБ со стенозом – 21 % гемодинамически незначимая.

Эхокардиография: Уплотнение стенок аорты и створок аортального клапана (у основания) выражено незначительно. КДО ЛП - 30 мл; и КДО ЛП /BSA - 18 мл/м²; МЖП – 8 мм; ЗСЛЖ - 8 мм; КДРЛЖ - 46 мм; КДО ЛЖ - 98 мл; иКДО ЛЖ - 60 мл/м²; КСО ЛЖ - 23 мл; УО ЛЖ - 76 мл; ФВ (Teichgolz) – 77 %; ФВ (Simpson) – 68 %; ММ ЛЖ -115 г; отношение массы миокарда ЛЖ/ППТ, - 70 г/м²; иОТ - 0,35; отношение массы миокарда ЛЖ/ рост^{2,7} - 33 г\м^{2,7}. VmaxPeak E 0,60 м/с; VmaxPeak A 0,76 м/с; E/A 0,79; Edec 199 мс; ВИВРЛЖ 78 мс; e'lat. 0,13 мс; E/e' 4,72. Заключение: Стенки аорты, створки аортального клапана незначительно уплотнены.

ЛПИ = 1,0.

Выявлены следующие факторы ССР, включенные в логит – модель: малоподвижный образ жизни, наличие АСБ БЦА.

При помощи полученной логит-модели, произведен расчет риска субклинического поражения КА. Риск оценен как высокий $Y = 0,796$ (рисунок 26).

| 60 | Возраст ≥ 55 лет у мужчин, ≥ 65 лет у женщин | Наличие АСБ БЦА | Низкая физическая активность | Z | Y |
|-------|--|-----------------|------------------------------|------|-----------|
| -1,15 | 1,04 | 1,38 | -1,13 | | |
| | 0 | 1 | 1 | 1,36 | 0,7957597 |

Рисунок 26 – Окно автоматического расчёта коэффициента Y для оценки вероятности наличия субклинического атеросклеротического поражения КА

Определение вероятности субклинического атеросклеротического поражения КА, с использованием программы написанной на основании алгоритма, полученного методом многомерного анализа, представлено на рисунке 27.

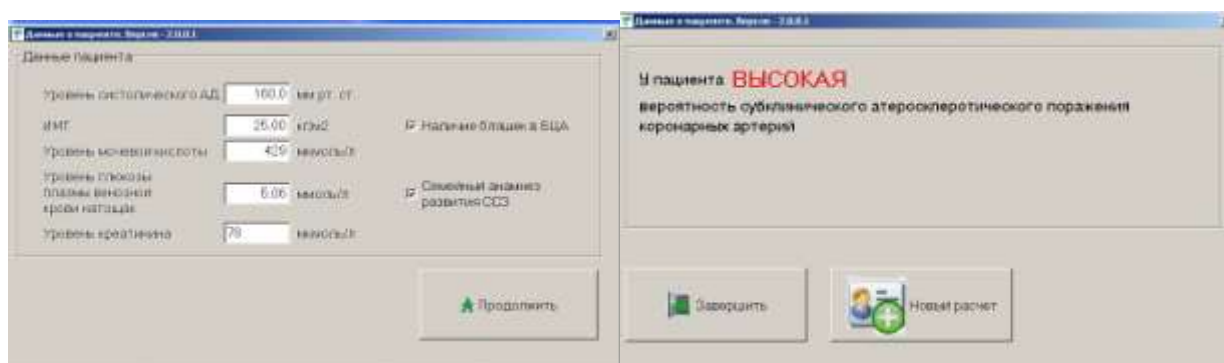


Рисунок 27 – Оценка вероятности атеросклеротического поражения КА с использованием программного приложения

При использовании двух различных методов статистического анализа у пациента получен одинаковый результат. Обе модели отнесли пациента И. в категорию лиц с высокой вероятностью субклинического атеросклеротического поражения КА.

Проведено неинвазивное МСКТ КА с оценкой КИ. Заключение: коронарный атеросклероз, КИ = 1224 ЕД. ЛКА = 115 ЕД, ПМЖВ – 517 ЕД, ОВ = 324 ЕД, ПКА – 79 ЕД ЗМЖВ = 189 ЕД (рисунок 28).

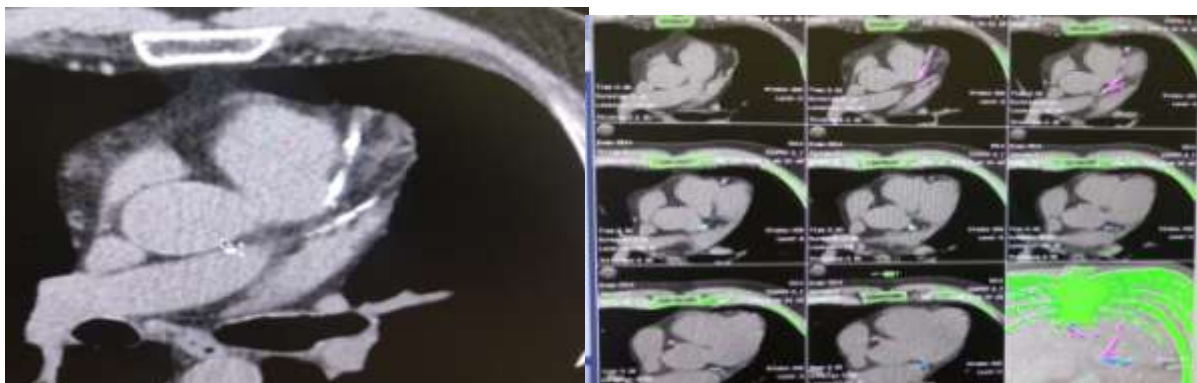


Рисунок 28 – МСКТ сердца КИ ЛКА = 115 ЕД, суммарный КИ = 1224 ЕД

Стресс ЭХО КГ. Проба прекращена из-за ишемических изменений электрокардиограммы. Результат стресс - эхокардиографии: проба по ЭхоКГ критериям - положительная, проба по ЭКГ критериям – положительная.

Тредмил, протокол BRUCE. Заключение: Пациент без пульс-урежающей терапии. Субмаксимальная ЧСС достигнута. Тест положительный. На 3-мин 2-ст регистрировалась горизонтальная депрессия сегмента ST до 1,5 мм II, III, avF, V4-V5; 1,1 мм в отведении V6 с клиническими проявлениями в виде дискомфорта в грудной клетке, не лимитирующей физ. нагрузку, тяжести в голове при АД 170/90 мм рт. ст. и ЧСС 137 уд/мин. Восстановление сегмента ST к началу 4 мин восстановительного периода. Реакция АД на нагрузку нормотоническая. ФК по MET - 1. ТФН средняя. Восстановительный период без особенностей. Индекс Дьюка = - 6 (moderate risk).

КАГ. Стеноз ствола ЛКА 50 % с переходом на устье ПМЖВ >75 %, окклюзия в проксимальной трети. Стеноз ОВ в проксимальной трети >75 %, окклюзия в средней трети. Стеноз ПКА в средней трети до 50 %. Стеноз ЗМЖВ в проксимальной трети >65 %, окклюзия в дистальной трети. Правый тип КК. Перетоки ЛКА - ПМЖВ, ОВ; ПКА - ЗМЖВ, ОВ (рисунок – 29).

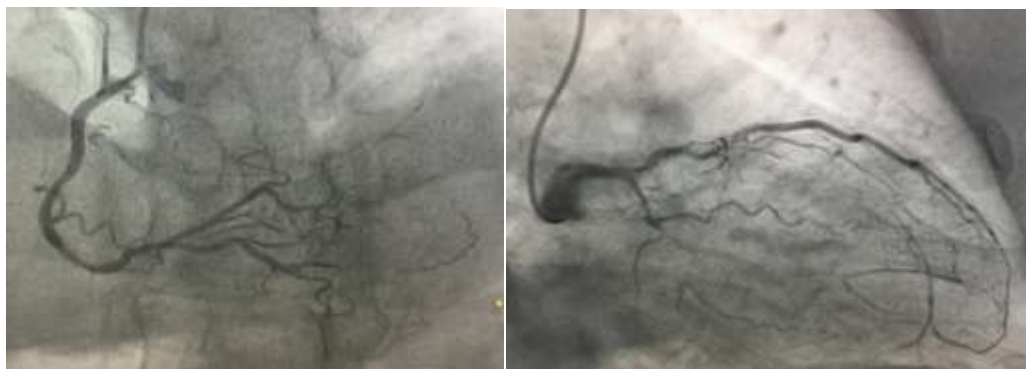


Рисунок 29 – ангиографическая картина: стеноз ствола ЛКА с переходом на устье ПМЖВ, окклюзия в проксимальной трети. Стеноз ЗМЖВ в проксимальной трети

Диагноз: Гипертоническая болезнь III стадии, 1 степени повышения АД, контролируемая, риск очень высокий. Целевое АД менее 130/80 мм рт. ст. ИБС. Стенокардия напряжения 2ФК. Коронарный атеросклероз: стеноз ствола ЛКА 50 % с переходом на устье ПМЖВ >75 %, окклюзия в проксимальной трети. Стеноз ОВ в проксимальной трети >75 %, окклюзия в средней трети. Стеноз ПКА в средней трети до 50 %. Стеноз ЗМЖВ в проксимальной трети >65 %, окклюзия в дистальной трети. СН с ФВ (68 %), 1 стадия, 1 ФК. Атеросклероз брахиоцефальных артерий, гемодинамически незначимый. Гиперхолестеринемия. Гипертриглицеридемия. Бессимптомная гиперурикемия.

Приведенный клинический пример, показывает, что у пациента с ГБ атеросклеротическое поражение коронарных артерий носило субклинический характер, однако имелся значительный процент стеноза КА. Выявление высокого КИ при МСКТ позволило провести дополнительные, в том числе инвазивные, методы диагностики. Построенная логит-модель и программное приложение правильно прогнозировали вероятность наличия субклинического поражения КА. Было проведено своевременное (в том числе оперативное) лечение, скорректированы модифицируемые ФР, что позволило предотвратить развитие грозных СС событий. Таким образом, неинвазивные методы визуализации можно эффективно использовать для выявления атеросклероза даже у бессимптомных лиц с ГБ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Атеросклероз является лидирующей причиной смертности, как во всем мире, так и в Российской Федерации [16], приводя к развитию таких заболеваний как ИБС и инсульт. Наряду с ИБС и ЦВБ, ГБ занимает одну из лидирующих позиций среди заболеваний системы кровообращения [82]. ГБ и атеросклероз - заболевания, объединённые общими патогенетическими механизмами, такими как эндотелиальная дисфункция, воспаление, сосудистая кальцификация и ремоделирование сосудистой стенки [293]. Начинаясь в раннем возрасте, атеросклероз имеет длительное бессимптомное течение [258]. Учитывая современные диагностические возможности, высокую эффективность профилактических мер возрастает научный интерес к его выявлению на субклинической (преморфологической) стадии.

Высокая частота сочетания ГБ и атеросклероз ассоциированных заболеваний, влияние общих ФР, широкая распространенность в популяции, высокая социальная и экономическая значимость делает оценку распространенности атеросклероза остроактуальной среди лиц с ГБ.

Изучению различных маркеров атеросклероза, в том числе и для его диагностики на ранних стадиях, посвящено множество исследований [74, 89, 91, 117, 150, 166, 179, 181, 222, 277]. Так определение ЛПИ у лиц с ГБ входит в стандартную клиническую практику на территории Российской Федерации [43, 82]. Необходимость проведения ультразвукового сканирования БЦА среди лиц с ГБ также не вызывает сомнений, в то время как однозначного заключения о необходимости оценки КИ в настоящее время все еще нет [195].

Сохраняет актуальность изучение распространенности как изолированных, так и сочетанных форм субклинического атеросклеротического поражения, как отражения мультифокального (системного) воздействия атеросклероза. Анализ взаимосвязи между основными неинвазивными маркерами атеросклероза может позволить адресно использовать высокотехнологичные и высоко затратные диагностические методы, тогда, когда это целесообразно у конкретного пациента.

Факт связи ГБ с развитием гипертрофии миокарда ЛЖ считается доказанным и неоспоримым, тем не менее, атеросклероз также влияет на все артериальное русло и СС систему в целом. Работы, изучающие совокупное воздействие ГБ и атеросклероза на изменение структурно-функционального состояния миокарда малочисленны. Общим, для всех этих исследований, является, тот факт, что сочетание ГБ с атеросклеротическим поражением БЦА или КА часто ассоциировано с изменением геометрии ЛЖ. Ряд описанных выше вопросов и подвел нас к необходимости проведения текущего исследования.

Обсуждение результатов. Нами установлено, что распространенность субклинического атеросклероза у лиц с ГБ составила 73 %, а без ГБ – 47 % ($p = 0,013$), шансы выявления любого из изучаемых маркеров субклинического атеросклероза при ГБ в 3,0 раза выше (95 % ДИ: 1,33-6,88), чем у лиц без ГБ. Медиана возраста для исследуемых лиц с ГБ 58 (51; 62) лет, из них 62 (62,6 %) женщины.

В литературных источниках данные о распространенности субклинического атеросклеротического поражения разнятся в зависимости от популяции и изучаемого бассейна. Похожие результаты были получены в исследовании AWHNS, направленном на изучение распространенности каротидного, коронарного и феморального атеросклероза в когорте мужчин среднего возраста ($51,0 \pm 3,7$ лет). Атеросклеротическое поражение, по крайней мере, одного сосудистого бассейна, присутствовало у 72 % участников, а у 43,6 % из них установлена артериальная гипертензия (АГ). АСБ при ультразвуковом исследовании были обнаружены у 65 % участников (у 34 % - в сонной, у 54 % - в бедренных артериях), и у 38 % лиц выявлено наличие коронарной кальцификации (КИ от 1 до 299 в 34,5 % случаев и $КИ \geq 300$ - в 3,7 %) [180]. По данным отечественных авторов (российская популяция международного регистра REACH) частота встречаемости ИБС и церебрального атеросклероза оставляет 21,42 % (средний возраст $61,8 \pm 8,6$ года, 72,2 % - мужчины) [62], а у 82,2 % из них имела АГ. В недавнем исследовании АТЕРОГЕН-Иваново распространенность субклинического атеросклеротического поражения БЦА и артерий нижних конечностей у лиц от 40 до 44 лет составила

20,8 % и 43,6 % у мужчин и 11,5 % и 28,6 % у женщин, а АГ - 83,3 % (86,6 % у мужчин и 82,1 % у женщин) [31].

В ходе текущего исследования мы сравнили распространенность субклинического атеросклероза у лиц с ГБ и без нее. Установлено, что у пациентов с ГБ субклиническое атеросклеротическое поражение БЦА присутствует в 5,9 раза чаще чем у лиц, не имеющих ГБ (в 53 % случаев, против - в 9 % (ОШ = 10,69 (95 % ДИ: 3,06-37,42) $p < 0,001$) на 15 % чаще характеризуется изолированным поражением БЦА, и на 18 % чаще его сочетанием с субклиническим атеросклеротическим поражением КА (ОШ = 3,63, (95 % ДИ: 1,02-12,90)). У пациентов с ГБ АСБ на 30 % чаще локализовались в области общих сонных артерий ($p = 0,027$ и $p < 0,001$ соответственно), а поражение БЦА имело не только однососудистый, но и многососудистый характер, в то время как у лиц группы сравнения атеросклеротическое поражение БЦА носило только однососудистый характер ($p = 0,021$).

Анализ структуры и тяжести субклинического атеросклеротического поражения КА у пациентов с ГБ не установил статистически значимых различий медианных значений величины КИ между пациентами с ГБ и лицами, не имеющими ГБ (3 ед. (Q1;Q3: 30;58 и 0 ед. (Q1;Q3: 0;25) соответственно, $p = 0,222$). Медианные значения величины ЛПИ у пациентов с ГБ и лиц, не имеющих ГБ, также не имели значимых различий (1,0 (Q1;Q3: 0,93;1,00 и 1,00 (Q1;Q3: 0,92;1,00, соответственно $p = 0,938$).

Мультифокальный характер субклинического атеросклеротического поражения у пациентов с ГБ подтвердил корреляционный анализ. Выявлена средней силы прямая корреляционная связь между частотами выявления неинвазивных маркеров субклинического атеросклероза БЦА и КА ($r_b 0,33$ (95 % ДИ: 0,14; 0,49), $p < 0,001$), а снижение величины ЛПИ, как неинвазивного маркера субклинического атеросклероза артерий нижних конечностей имеет отрицательную слабую корреляционную связь с увеличением частоты выявления АСБ БЦА ($r_b -0,19$ (95 % ДИ: -0,37; 0,01) , $p = 0,005$).

Полученные результаты совпадают с данными, Amarengo и соавторов, продемонстрировавшими положительную связь между атеросклерозом сонных и КА [69]. На сегодняшний день установлено, что наличие бляшек в экстракраниальных отделах БЦА напрямую связано с увеличением риска кардиоваскулярных событий [11, 39], а неомогенные бляшки (в отличие от кальцинированных) повышают риск цереброваскулярных событий [107].

Новое понимание причин ССЗ может быть получено путем выявления факторов, которые являются уникальными для одного сосудистого русла, по сравнению с факторами, связанными с атеросклеротическим поражением в других или нескольких сосудистых руслах [193]. Европейские и российские рекомендации [43, 51, 282] к общим факторам развития атеросклероза и ССР относят: возраст, ассоциированный с полом, курение, дислипидемию, уровень глюкозы плазмы крови, избыточную массу тела или ожирение, семейный анамнез развития ССЗ в молодом возрасте.

Оценка связи между основными факторами ССР у лиц с ГБ и субклиническим атеросклерозом является одной из задач нашего исследования. Так, пациенты с ГБ характеризовались статистически значимо более высоким средним значением суммарного количества факторов ССР $3,89 \pm 1,23$ против $1,69 \pm 1,10$ для лиц, не имеющих ГБ ($p < 0,001$) и на 28 % чаще имели избыточную массу тела или ожирение (ОШ = 3,5 (95 % ДИ: 1,54 – 8,14), $p = 0,003$), у них в 2 раза чаще выявлялась гипертриглицеридемия (ОШ = 6,2 (95 % ДИ: 1,85 – 4,69), $p < 0,001$). Связь ГБ и дислипидемии [51] подтверждена в нашем исследовании. У лиц с ГБ цифры ОХ и ТГ статистически значимо выше ($p = 0,016$ и $p < 0,001$), чем у лиц без ГБ. Уровень мочевой кислоты, у пациентов с ГБ также выше, чем у лиц без ГБ ($p < 0,001$), но не превышает оптимальные значения. Дополнительным фактором прогрессирования ГБ, поражения органов мишеней и эндотелиальной дисфункции является альбуминурия [5, 120, 164, 263]. Уровень альбуминурии у пациентов с ГБ был выше, чем у лиц без ГБ ($p < 0,001$).

Хронический стресс, тревога и депрессия приводят к активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, повышению продукции адреналина,

кортизола и, как следствие, способствуют развитию ожирения и дислипидемии [199]. Y. W. Hsu и соавторы (2020 г.) в своей работе обнаружили связь между тревогой и повышением уровня ТГ [162]. По данным исследований последних лет показано, что наличие тревожно-депрессивных расстройств является независимым фактором риска развития ССЗ [60, 68, 69, 230]. В исследовании КОМПАС отмечено, что 52 % пациентов с артериальной гипертензией имеют расстройства депрессивного спектра, а клинически выраженное депрессивное состояние около 30 % из них [60]. В ЭССЕ-РФ клинически выраженная депрессия зарегистрирована у 8,8 %, тревога у 18,1 % [30]. В недавнем исследовании В.В. Скибицкий и соавторы, установили, что уровень тревоги и депрессии (по данным HADS) у пациентов с АГ существенно выше. Распространенность субклинически выраженной тревоги составила 30-33 %, клинически выраженной тревоги 65-68 %, субклинической депрессии – 30 %, а клинически выраженной депрессии 61-63 % [68]. При этом наличие депрессии ассоциируется с худшим прогнозом в отношении риска развития неблагоприятных СС событий и смерти [30, 49, 124, 152, 230].

В нашем исследовании установлено, что распространенность субклинической и клинической депрессии у пациентов с ГБ составила 32 %, а признаки депрессии выявлялись на 19 % чаще (ОШ = 3,3 (95 % ДИ: 1,08-10,34), $p = 0,029$), чем у лиц, не имеющих ГБ.

На следующем этапе текущего исследования проведен корреляционный анализ ассоциации факторов ССР и неинвазивных маркеров субклинического атеросклероза. Следует отметить, что распространенность курения среди индивидуумов, включенных в исследование, была достаточно низкой и составила 18 % среди лиц с ГБ, и 16 % - без ГБ ($p = 0,663$). Тем не менее, у пациентов с ГБ установлено наличие корреляционной связи между курением и наличием АСБ в БЦА ($r_b = 0,19$ (0,01; 0,37), $p = 0,004$). При ГБ показана корреляционная связь наличия АСБ в БЦА ($r_b = 0,40$ (95 % ДИ: 0,22; 0,55) $p < 0,001$) и коронарной кальцификации ($r_b = 0,33$ (95 % ДИ: 0,14; 0,50), $p < 0,001$) с возрастом ≥ 55 лет у мужчин, ≥ 65 лет у женщин и малоподвижным образом жизни, подтверждая тот

факт, что при увеличении ФА, частота выявления субклинического атеросклеротического поражения БЦА ($t_b = -0,15$ (95 % ДИ: -0,34; 0,05) $p = 0,028$) и КА ($t_b = -0,26$ (95 % ДИ: -0,44; -0,07), $p < 0,001$) у пациентов с ГБ снижается. Кроме того, наличие АСБ в БЦА ($t_b = 0,15$ (95 % ДИ: -0,05; 0,34) $p = 0,027$) коррелировало с наличием воздействия психологических факторов. Полученные результаты подтверждают взаимосвязь между основными факторами ССР и субклиническим атеросклерозом у пациентов с ГБ. Выявленные связи легли в основу разработки моделей прогнозирования субклинического атеросклеротического поражения БЦА и КА.

Учитывая достаточно большое количество изучаемых факторов ССР, для более полного и всестороннего анализа их сопряженности с частотой развития субклинического поражения БЦА и КА при ГБ нами использован множественный логистический регрессионный анализ. В ходе проведенного анализа выявлены независимые факторы ССР, ассоциированные с развитием субклинического поражения БЦА, а также КА. К факторам, значимо связанным с развитием субклинического поражения БЦА, отнесены: возраст ≥ 55 лет у мужчин, ≥ 65 лет у женщин, курение и уровень ТГ $> 1,7$ ммоль/л. Для поражения КА – возраст, ассоциированный с полом, низкая ФА и наличие АСБ БЦА. На основании установленных значимых факторов были построены математические модели, позволяющие оценить риск наличия субклинического поражения БЦА, КА. Данные математические модели основаны на простых, доступных для определения на любом этапе медицинской помощи, параметрах. Хорошее качество обеих моделей подтверждено ROC AUC. Диагностическая чувствительность для модели прогнозирования наличия субклинического поражения БЦА составила 68 %, а диагностическая специфичность – 76 %, положительная прогностическая ценность 66 % отрицательная прогностическая ценность 78 %. Логит-модель прогнозирования субклинического поражения КА имеет диагностическую чувствительность - 75 %, специфичность - 61 %, положительную прогностическую ценность - 65 %, отрицательную прогностическую ценность - 72 %. Для повышения достоверности методик

оценивания риска субклинического атеросклеротического поражения, в особенности КА, целесообразно использовать несколько методов статистического анализа. Использование двух методов интеллектуального анализа данных снизит погрешности и ограничения, связанные с использованием метода логистической регрессии. Для максимально точной классификации пациента в группу лиц с высоким риском субклинического атеросклеротического поражения КА на основании данных многомерного метода анализа (деревьев классификации) разработана программа, имеющая простой интерфейс. В основе логит-модели прогнозирования субклинического поражения КА лежат традиционные факторы ССР, а разработанная программа использует предикторы различного типа, обладает отличным качеством, что повышает точность классификации пациента. Показатель её диагностической чувствительности – 91 %, специфичности – 89 %. Полученные модели и программное обеспечение просто использовать в клинической практике при поддержке принятия врачебного решения о необходимости расширения диагностического поиска субклинических форм атеросклероза КА.

Развитие атеросклероза объясняется с точки зрения единства многообразия ФР у конкретного индивидуума, их совместного вклада в патологический процесс. Математическое моделирование позволяет с высокой чувствительностью и специфичностью прогнозировать вероятность развития атеросклеротического поражения у конкретного пациента, на основании совокупности ФР, индивидуальных в каждом случае [25]. Раннее направление пациентов на дополнительные методы исследования играет решающую роль в диагностике атеросклероза на субклинической его стадии, профилактике грозных СС осложнений.

В проведенном нами исследовании у пациентов с ГБ в сочетании с субклиническим атеросклерозом уровень систолического, диастолического и среднего АД статистически значимо выше, чем у лиц с ГБ без субклинического атеросклероза ($p < 0,001$ во всех случаях). Для оценки роли медикаментозного лечения ГБ в частоте выявления субклинического атеросклероза нами проведено

изучение приверженности к антигипертензивной терапии с помощью опросников MMAS-4 и MMAS-8. Высокая приверженность к лечению установлена у 14 % пациентов с ГБ по MMAS-4 и у 10 % по MMAS-8. Полученные нами результаты отличаются от исследований отечественных авторов. Так в исследовании ПРИЗМА доля лиц приверженных (набравших 4 балла MMAS-4) к медикаментозной антигипертензивной терапии составляет 43,0-69,4 % [40]. В исследовании КОНСТАНТА процент приверженных (4 балла по MMAS-4) к антигипертензивной терапии лиц составил 44,2 % [50], а в исследовании ФОРТИССИМО 4 балла по MMAS-4 имели 45,05 % пациентов [40]. При высокой распространенности АГ приверженность к медикаментозной терапии остается на неудовлетворительном уровне [15], что является фактором, способствующим прогрессированию поражения органов мишеней, и потенцирует развитие СС осложнений [4].

Нами установлено, что у пациентов с ГБ без субклинического атеросклеротического поражения медианное значение баллов по тесту MMAS-4 было выше, чем у лиц с ГБ в сочетании с субклиническим атеросклерозом ($p = 0,011$). У лиц с ГБ, при низкой (менее 4 баллов по MMAS-4) приверженности к антигипертензивной терапии, в 3,5 раза чаще выявлялся субклинический атеросклероз (ОШ = 4,63 (95 % ДИ: 1,22-7,57)). Похожие результаты были получены по MMAS-8, частота выявления субклинического атеросклероза пациентов с ГБ, не приверженных к антигипертензивной терапии (набравших менее 8 баллов) - в 3,4 раза выше (ОШ = 5,95 (95 % ДИ: 1,58-22,40)).

Атеросклероз – заболевание, оказывающее влияние на функцию СС системы [66]. Описана тесная связь атеросклеротического поражения БЦА с развитием концентрической гипертрофии миокарда ЛЖ [79, 246]. Наличие и тяжесть коронарной кальцификации, маркера субклинического атеросклеротического поражения КА, также связано с изменением геометрии ЛЖ [91, 140]. Работ, посвященных сравнительному анализу влияния как изолированных, так и сочетанных форм субклинического атеросклеротического

поражения БЦА и КА на структурно-функциональное состояние миокарда в доступной нам литературе не найдено.

Нами изучено структурно-функциональное состояние СС системы в зависимости от наличия и формы субклинического поражения БЦА, КА. Показано, что пациенты с ГБ и сочетанным поражением БЦА и КА имели статистически значимо выше медианные значения толщины ЗСЛЖ, ММЛЖ индексированной к площади поверхности тела, и ИСдиаст ($p = 0,0001$, $p = 0,0001$ и $p = 0,00076$ соответственно). Указанные показатели геометрии ЛЖ также статистически значимо выше у пациентов с ГБ и сочетанным поражением БЦА и КА по сравнению с пациентами с ГБ и изолированным поражением БЦА ($p = 0,0049$, $p = 0,0034$ и $p = 0,0003$ соответственно). Проведенная нами индивидуальная оценка геометрии ЛЖ, с учетом нормативных показателей по полу, установила, что у пациентов с ГБ при изолированном поражении БЦА и КА концентрическая гипертрофия миокарда левого желудочка выявляется с одинаковой частотой. В то время как у пациентов с ГБ в сочетании с субклиническим поражением БЦА и КА концентрическая гипертрофия миокарда левого желудочка выявлена в 3 раза чаще (ОШ = 7,0 (95 %: 2,01-23,47, $p = 0,002$)) чем у лиц с ГБ без субклинического атеросклероза и в 2 раза чаще (ОШ = 4,0 (95 %: 1,05-15,26, $p = 0,038$)) по сравнению с лицами с ГБ и изолированным поражением БЦА.

Таким образом, резюмируя вышесказанное можно сделать вывод - несмотря на доклинический характер атеросклеротических изменений, наличие сочетанного поражения КА и БЦА влияет на структурно-функциональные свойства миокарда, закладывая фундамент для дальнейшего развития клинически значимых изменений.

ВЫВОДЫ

1. Распространённость субклинического атеросклеротического поражения различных артериальных бассейнов при ГБ составляет 73 %, что в 1,6 раза выше, чем у лиц, не имеющих ГБ ($p = 0,013$). При этом субклиническое атеросклеротическое поражение БЦА выявлено в 5,9 раза чаще, чем у лиц, не имеющих ГБ (в 53 % случаев, против - в 9 % (ОШ = 10,69 (95 % ДИ: 3,06-37,42) $p < 0,001$), на 15 % больше имеет изолированный характер ($p = 0,044$), и на 18 % сочетанный с субклиническим коронарным атеросклерозом ($p = 0,037$).
2. У пациентов с ГБ АСБ БЦА на 30 % чаще локализуется в области общих сонных артерий ($p = 0,0027$ и $p < 0,001$ соответственно), при этом в 20 % случаев поражение имеет многососудистый характер ($p = 0,021$), и коррелирует с субклиническим атеросклерозом КА ($t_b 0,33$ (95 % ДИ: 0,14; 0,49), $p < 0,001$).
3. На основании логистического регрессионного анализа при ГБ к наиболее неблагоприятной совокупности факторов ССР, значимо связанной с субклиническим атеросклерозом БЦА, отнесены: возраст ≥ 55 лет у мужчин, ≥ 65 лет у женщин, курение и уровень ТГ $> 1,7$ ммоль/л. Диагностическая чувствительность модели составляет – 68 %, специфичность – 76 %.
4. Для прогнозирования вероятности субклинического атеросклероза КА при ГБ рассчитана логит-модель, включающая такие факторы ССР как возраст, ассоциированный с полом, малоподвижный образ жизни, наличие субклинического атеросклероза БЦА, её диагностическая чувствительность – 75 %, а специфичность – 61 %.
5. Низкая приверженность к антигипертензивной терапии ассоциируется с частым выявлением субклинического атеросклероза. Около 90 % пациентов с ГБ имеют низкий уровень приверженности к антигипертензивной терапии (86 % по тесту MMAS-4 и 90 % по тесту MMAS-8). При этом, субклинический атеросклероз у них выявлялся в почти в 4 раза чаще по тестам MMAS-4 (ОШ =

4,63 (95 % ДИ: 1,22-7,57)) и MMAS-8 (ОШ = 5,95 (95 % ДИ:1,58-22,40)), в сравнении с лицами, высоко приверженными к антигипертензивной терапии ($p = 0,007$ и $p = 0,012$ соответственно).

6. У пациентов с ГБ и изолированным поражением БЦА и КА концентрическая гипертрофия миокарда левого желудочка выявляется с равной частотой, а при сочетанном субклиническом атеросклеротическом поражении БЦА и КА в 3 раза чаще по сравнению с лицами с ГБ без субклинических атеросклеротических поражений (ОШ = 7,0 (95 % ДИ: 2,01-23,47), $p = 0,002$) и в 2 раза чаще (ОШ = 4,0 (95 % ДИ: 1,05-15,26, $p = 0,038$)), чем у лиц с изолированным поражением БЦА.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Анкетирование пациентов с ГБ, для выявления факторов ССР, ассоциированных с развитием субклинического атеросклеротического поражения, - простая, информативная и эффективная методика. Она может быть использована на амбулаторном приеме врачами различных специальностей (например, терапевтом, неврологом, кардиологом). Выявление факторов риска ассоциированных с развитием субклинического атеросклеротического поражения БЦА или КА позволит своевременно направить пациента на дополнительное обследование, скорректировать модифицируемые факторы риска развития ССЗ, ЦВБ и жизнеугрожающих состояний, включая аритмические.
2. При наличии факторов ССР, ассоциированных с развитием субклинического поражения КА (возраст 55 лет и старше у мужчин и 65 лет и старше у женщин, малоподвижный образ жизни, наличие АСБ БЦА) провести расчет полученной логит-модели. Логит-модель прогнозирования субклинического атеросклеротического поражения КА, обладает умеренной диагностической чувствительностью и специфичностью. Если при расчете порог отсечения $Y > 0,53$, то риск наличия коронарного кальциноза высокий, если $Y < 0,53$ – низкий.
3. Для поддержки принятия врачебного решения может быть использована разработанная нами программа. Применение логит-модели и программного приложения позволит максимально точно решить вопросы отбора пациентов для проведения дополнительных методов диагностики субклинического поражения КА, своевременной коррекции факторов ССР, модификации образа жизни.

Перспективы изучения данного научного направления

Проблема диагностики атеросклеротических заболеваний на субклинической стадии актуальна. Многофакторная модель прогнозирования развития субклинического поражения КА может быть эффективна для его своевременного выявления (учитывая высокую стоимость МСКТ сердца, наличие лучевой нагрузки). С целью изучения особенностей дальнейшего течения и прогрессирования субклинического атеросклеротического поражения различных артериальных бассейнов необходимо проведение долгосрочного, динамического наблюдения за исследуемой когортой лиц, с мониторингом динамики течения атеросклероза, оценкой частоты развития клинически значимых ССЗ.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- АГ — артериальная гипертензия
 АД — артериальное давление
 АКШ — аутовенозное аортокоронарное шунтирование
 АСБ – атеросклеротическая бляшка
 АФК – активные формы кислорода
 БЦА – брахиоцефальные артерии
 ВИВРЛЖ — время изоволюметрического расслабления левого желудочка
 ГБ — гипертоническая болезнь
 ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка
 ГМК — гладкомышечные клетки
 ДА — диагональной артерии
 ДД ЛЖ — диастолическая дисфункция ЛЖ
 ДИ — доверительный интервал
 ДПК — двенадцатиперстная кишка
 ЖКТ — желудочно-кишечный тракт
 ЗМЖВ — задняя межжелудочковая ветвь
 ЗСЛЖ — толщина задней стенки ЛЖ в диастолу
 ИБС — ишемическая болезнь сердца
 иКДО ЛЖ — индекс конечно-диастолического объёма левого желудочка
 иКДО ЛП — индекс конечно-диастолического объёма левого предсердия
 ИКЧ — индекс курящего человека
 отношение массы миокарда ЛЖ/ППТ — индекс массы миокарда левого
 желудочка
 ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка
 ИМТ — индекс массы тела
 Отношение массы миокарда ЛЖ/ рост^{2,7} — индекс массы миокарда
 миокарда левого желудочка
 ИСдиаст. — индекс сферичности левого желудочка диастолический
 КА – коронарные артерии
 КАГ – коронароангиография
 КДО ЛЖ — конечно-диастолический объем
 КДО ЛП — конечно-диастолический объем левого предсердия
 КДРЛЖ — конечно-диастолический размер левого желудочка
 КИ – индекс коронарной кальцификации (кальций - скоринг,
 количественный анализ кальциевого индекса)
 КИМ — комплекс интима медиа

КСО ЛЖ — конечно-систолический объем левого желудочка
КТ — компьютерная томография
ЛЖ — левый желудочек
ЛКА — левая коронарная артерия
Логит – модель — модель множественной логистической регрессии
ЛП — левое предсердие
ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности
ЛПИ — лодыжечно-плечевой индекс
ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности
МЖП — толщина межжелудочковой перегородки левого желудочка
МК — митральный клапан
МКБ — мочекаменная болезнь
МКШ — маммарнокоронарное шунтирование
ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка
МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография
ОВ — огибающая ветвь
ОСА — общая сонная артерия
ОТ — окружность талии
ОТС — индекс относительной толщины стенок левого желудочка
ОХС — общий холестерин
ОШ — отношения шансов
ПЖ — правый желудочек
ПКА — правая коронарная артерия
ПМЖВ — передняя межжелудочковая артерия
САД — систолическое артериальное давление
СД — сахарный диабет
СДЛА — систолическое давление в легочной артерии
СКФ — скорость клубочковой фильтрации
СН — сердечная недостаточность
Ср. ДЛА — среднее давление в легочной артерии
СС — сердечно - сосудистый
ССЗ — сердечно - сосудистые заболевания
ССР — сердечно - сосудистый риск
ТГ — триглицериды
УО ЛЖ — ударный объем левого желудочка
ФА — физическая активность
ФВ — фракция выброса
ФВ (Simp.) — фракция выброса по методу Simpson
ФВ (Teich.) — фракция выброса по методу Teichgolz

- ФК — функциональный класс
- ФР — фактор риска
- ХБП — хроническая болезнь почек
- ХПН — хроническая почечная недостаточность
- ЦВБ – цереброваскулярные заболевания
- ЧСС — частота сердечных сокращений
- ЭХО КГ — эхокардиография
- ЯБ — язвенная болезнь
- СКД-ЕРІ — Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
- Cutt off – оптимальный порог отсечения
- DT E — время замедления потока через митральный клапан
- ESC/ESH — European society of cardiology/European society of Hypertension
- HADS — Hospital Anxiety and Depression Scale
- MMAS —4-item Morisky Medication Adherence Scale
- MMAS-8 —8-item Morisky Medication Adherence Scale
- ROC – Receiver operating characteristic
- ROC AUC – Area under ROC curve
- SCORE — Systemic coronary risk evaluation
- Se – чувствительность
- Sp – специфичность
- $V_{\max TR}$ — максимальная скорость потока транстрикуспидальной регургитации
- $V_{\max PeakE}$ — максимальная раннедиастолическая скорость потока через митральный клапан
- $V_{\max PeakA}$ — максимальная позднедиастолическая скорость потока через митральный клапан
- E/e'_{lat} — индекс наполнения
- E/A — отношение максимальной раннедиастолической скорости потока к максимальной позднедиастолической скорости потока через митральный клапан
- e'_{lat} . — максимальная раннедиастолическая скорость движения в области митрального кольца
- Hp — Helicobacter pylori

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аверкова А. О. и др. Отягощенная наследственность у больных с «ранним» развитием острого коронарного синдрома //Кардиология. – 2018. – Т. 58. – №. 8. – С. 12-17.
2. Аронов Д. М., Лупанов В. П. Некоторые аспекты патогенеза атеросклероза //Атеросклероз и дислипидемии. – 2011. – №. 1 С. 48-56.
3. Архипова И. М., Мершина Е. А., Сеницын В. Е. Роль КТ-коронарографии в диагностике ИБС на амбулаторном этапе //Поликлиника. – 2013. – №. 3-1. – С. 18-21.
4. Бадин Ю. В. и др. ЭПОХА-АГ 1998–2017 гг.: динамика распространенности, информированности об артериальной гипертензии, охвате терапией и эффективного контроля артериального давления в Европейской части РФ //Кардиология. – 2019. – Т. 59. – №. 1S. – С. 34-42.
5. Байков В. Ю. Сочетанное атеросклеротическое поражение коронарных и брахицефальных артерий-выбор хирургической тактики //Вестник Национального медико-хирургического центра им. НИ Пирогова. – 2013. – Т. 8. – №. 4. – С. 108-111.
6. Балахонова Т. В. и др. Сокращенный протокол ультразвукового дуплексного сканирования сонных артерий в оценке доклинического атеросклероза с целью уточнения сердечно-сосудистого риска //Российский кардиологический журнал. – 2019. – №. 5. – С. 62-68.
7. Барбараш О. Л. и др. Фундаментальные и прикладные аспекты кальцификации коронарных артерий //Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25. – №. S3. – С. 40-49
8. Барбараш О. Л., Кашталап В. В. Управление риском развития ишемических событий у пациентов с мультифокальным атеросклерозом и сахарным диабетом 2 типа //Атеротромбоз. – 2020. – №. 1.
9. Бартош-Зеленая С. Ю., Плавинский С. Л., Евсикова И. А. Прединдикторы изолированных и сочетанных атеросклеротических поражений на субклинической стадии у мужчин среднего возраста и их взаимосвязь с метаболическим синдромом //Артериальная гипертензия. – 2017. – Т. 23. – №. 1.
10. Берштейн Л. Л. и др. Оценка точности прогнозирования сердечно-сосудистых событий с помощью шкалы SCORE и ультразвуковой

- визуализации атеросклеротической бляшки среди пациентов многопрофильного стационара Санкт-Петербурга: данные среднесрочного наблюдения //Российский кардиологический журнал. – 2019. – №. 5. – С. 20-25.
11. Бойцов С. А. и др. Амбулаторно-поликлинический регистр сердечно-сосудистых заболеваний в Рязанской области (РЕКВАЗА): основные задачи, опыт создания и первые результаты //Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2013. – Т. 9. – №. 1. – С. 4-14.
 12. Бойцов С. А. и др. Исследование ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации). Десять лет спустя //Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021. – Т. 20. – №. 5. – С. 143-152.
 13. Бойцов С. А. и др. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации //Российский кардиологический журнал. – 2018. – Т. 23. – №. 6. – С. 7-122.
 14. Бокерия Л. А. и др. Национальные рекомендации по ведению пациентов с заболеваниями брахиоцефальных артерий //Ангиология и сосудистая хирургия. – 2013. – Т. 2. – С. 1-70.
 15. Бочкарева Е. В. и др. Приверженность к антигипертензивной терапии: систематический обзор российских проспективных исследований с 2000 по 2019 гг. //Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2020. – Т. 16. – №. 5.
 16. ВОЗ. Гипертония 2021. [электронный ресурс] – Режим доступа: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/hypertension>.
 17. ВОЗ. Сердечно-сосудистые заболевания 2021. [электронный ресурс] – Режим доступа: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)).
 18. Гаврилов Д. В. и др. Правильность оценки сердечно-сосудистого риска в повседневной клинической практике //Профилактическая медицина. – 2021. – Т. 24. – №. 4. – С. 69-75.
 19. Гаврилова Н. Е. и др. Методы оценки и возможности инструментальной диагностики субклинического атеросклероза коронарных артерий //Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2019. – Т. 18. – №. 6.
 20. Гаврилова Н. Е. и др. Роль дуплексного сканирования сонных артерий в выявлении коронарного атеросклероза и определении степени его

- выраженности //Российский кардиологический журнал. – 2014. – №. 4. – С. 108-112.
21. Генкель В. В. и др. Прогностическая значимость атеросклеротического поражения одного или двух сосудистых бассейнов у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска //Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021. – Т. 20. – №. 2
 22. Головина А. Е. и др. Роль ультразвуковой визуализации субклинического атеросклероза сонных артерий в прогнозировании сердечно-сосудистого риска в рамках первичной кардиоваскулярной профилактики //Атеросклероз и дислипидемии. – 2017. – №. 1. – С. 5-16.
 23. Грачев В. Г., Веденская С. С., Смоленская О. Г. Особенности вторичной профилактики у пациентов с мультифокальным артериальным поражением. Часть 1: стратификация риска и диагностика //Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2021. – Т. 17. – №. 1. – С. 83-91.
 24. Демографический ежегодник России. 2019: стат.сб./ Росстат. - М., 2019. – 252 с.
 25. Димов А. С., Максимов Н. И. К обоснованию системного подхода в превенции внезапной сердечной смерти как возможного пути решения проблемы сверхсмертности в России (обзор литературы) Часть II. Некоторые недостатки существующих систем профилактики сердечно-сосудистой смертности и возможные пути их преодоления //Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2013. – Т. 12. – №. 6. – С. 34-40.
 26. Доценко Н. Я. и др. Гипертрофия левого желудочка и атеросклероз //Артериальная гипертензия. – 2011. – Т. 15. – №1. – С. 15-25.
 27. Драпкина О. М. и др. Оценка уровня физической активности у пациентов с избыточной массой тела и ожирением в Российской Федерации (ФАКТОР-РФ): обоснование и дизайн исследования //Профилактическая медицина. – 2020. – Т. 23. – №. 3. – С. 7-19.
 28. Драпкина О. М., Корнеева О. Н., Манькова Н. В. Субклинический атеросклероз: перспективы применения антагонистов кальция //Артериальная гипертензия. – 2012. – Т. 18. – №. 2. – С. 118-125.
 29. Драпкина О. М., Шепель Р. Н., Деева Т. А. Оценка уровня лептина в сыворотке крови у пациентов с метаболическим синдромом и гипертрофией миокарда левого желудочка //Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2018. – Т. 14. – №. 1. – С. 27-33.

30. Евстифеева С. Е. и др. Ассоциируется ли уровень тревоги и депрессии в популяции со смертностью населения? По данным исследования ЭССЕ-РФ //Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021. – Т. 20. – №. 5. – С. 252-261.
31. Ершова А. И. и др. Распространенность атеросклероза сонных и бедренных артерий среди населения Ивановской области: исследование АТЕРОГЕН-Иваново //Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021. – Т. 20. – №. 5. – С. 262-270.
32. Ершова А. И. и др. Ультразвуковые маркеры доклинического атеросклероза сонных и бедренных артерий в оценке сердечно-сосудистого риска //Российский кардиологический журнал. – 2018. – Т. 23. – №. 8. – С. 92-98.
33. Жаткина М. В. и др. Визуальная шкала для неинвазивной диагностики атеросклероза коронарных артерий разной степени выраженности //Кардиология. – 2021. – Т. 61. – №. 4. – С. 46-52.
34. Жернакова Ю. В. и др. Распространенность каротидного атеросклероза в неорганизованной популяции Томска //Системные гипертензии. – 2014. – Т. 11. – №. 4. – С. 37-42.
35. Здравоохранение в России. 2019: стат.сб. /Росстат. - М., 2019. – 170 с.
36. Зыков М. В. и др. Динамика коронарной кальцификации и ее связь с клиническим течением ишемической болезни сердца и остеопеническим синдромом //Кардиология. – 2019. – Т. 59. – №. 4. – С. 12-20.
37. Кавешников В. С., Трубачева И. А., Серебрякова В. Н. Факторы, ассоциированные с атеросклеротической нагруженностью каротидного бассейна у взрослого неорганизованного населения //Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26. – №. 5. – С. 4379.
38. Калинин Р. Е. и др. Маркеры апоптоза, пролиферации клеток, эндотелиальной дисфункции при атеросклерозе артерий нижних конечностей //Вестник Национального медико-хирургического Центра им. НИ Пирогова. – 2021. – Т. 16. – №. 1. – С. 29-32.
39. Карпов Р. С. Атеросклероз: патогенез, клиника, функциональная диагностика, лечение / Р. С. Карпов, В. А. Дудко. – Томск, 1998. – 656 с.
40. Карпов Ю. А. Программа ФОРТИССИМО: преимущества фиксированной полнодозовой комбинации периндоприла аргинина и индапамида в лечении плохо контролируемой артериальной гипертензии //Кардиология. – 2013. – Т. 53. – №. 3. – С. 37-43.

41. Кашталап В. В., Хрячкова О. Н., Барбараш О. Л. Клиническая значимость коронарной кальцификации для оценки сердечно-сосудистого риска //Атеросклероз и дислипидемии. – 2016. – №. 1. – С. 5-14.
42. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность. [электронный ресурс] – Режим доступа: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/schema/134>.
43. Кобалава Ж. Д. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020 //Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25. – №. 3. – С. 149-216. [электронный ресурс] – Режим доступа: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/687>.
44. Кобалава Ж. Д., Виллевалде С. В., Исикова Х. В. Эффективность структурированных образовательных программ и рационального применения ингибитора АПФ Престариума в отношении повышения приверженности и мотивации к антигипертензивной терапии Результаты исследования ПРИЗМА //Клиническая фармакология и терапия. – 2011. – Т. 20. – №. 4. – С. 15-21.
45. Коков А. Н. и др. Оценка поражения коронарных артерий у мужчин с остеопеническим синдромом и ишемической болезнью сердца //Терапевтический архив. – 2014. – Т. 86. – №. 3. – С. 65-70.
46. Конради А. О. и др. Современная антигипертензивная терапия: возможности уникальной российской фиксированной комбинации рамиприла и индапамида //Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25. – №. 3. – С. 3782.
47. Копылов Ф. Ю. и др. Бессимптомный атеросклероз брахиоцефальных артерий-современные подходы к диагностике и лечению //Терапевтический архив. – 2017. – Т. 89. – №. 4.
48. Корок Е. В., Сумин А. Н. Сложности в диагностике обструктивных поражений коронарных артерий: роль неинвазивных тестов //Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2019. – Т. 8. – №. 1. Корок Е. – С. 70-79.
49. Котова М. Б. и др. Ассоциация психосоциального стресса с социально-психологической средой, образом жизни и факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний у мужчин среднего возраста, проживающих в г. Москве //Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26. – №. 5. – С. 4335.

50. Котовская Ю. В. и др. Приверженность, мотивация и осведомленность больных артериальной гипертонией при лечении фиксированной комбинацией периндоприла А и амлодипина (результаты исследования КОНСТАНТА) //Терапевтический архив. – 2015. – Т. 87. – №. 2. – С. 64-69.
51. Кухарчук В. В. и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пересмотр //Атеросклероз и дислипидемии. – 2020. – Т. 11. – №. 1 С. 7-40.
52. Лазуткина А. Ю., Горбунов В. В. Гипертрофия миокарда левого желудочка: вероятность развития и срок возникновения //Тихоокеанский медицинский журнал. – 2017. – №. 1. – С. 52-55.
53. Манаа Х. Э. Е. и др. Возможности мультиспиральной компьютерной томографии в оценке атеросклеротического поражения коронарных артерий //Кардиология. – 2019. – Т. 59. – №. 2. – С. 24-31.
54. Марута Н. А. и др. Тревожная депрессия (клинико-психопатологическая и патопсихологическая характеристика) //Таврический журнал психиатрии. – 2014. – Т. 18.– №. 2. – С. 5-13.
55. Медико-биологическая статистика / Стентон Гланц; пер. с англ. д-ра физ.-мат. наук Ю. А. Данилова; под ред. Н. Е. Бузикашвили и Д. В. Самойлова. - Москва : Практика, 1999. - 459 с.
56. Мишланов, В. Ю. Атеросклероз: новое в патогенезе, диагностике, лечении (лейкоцитарно-липопротеиновая теория) / В. Ю. Мишланов, А. В. Туев, В. А. Черешнев. – Ижевск : Издание РАН, типография: ООО "Принт", 2018. – 128 с.
57. Мунтяну А. И. и др. Иммуногистохимическое изучение роли мастоцитов и макрофагов в процессе ангиогенеза в атеросклеротических бляшках у пациентов с метаболическим синдромом //Архив патологии. – 2016. – Т. 78. – №. 2. – С. 19-28.
58. Николаев А. Е. и др. Новые подходы к оценке изменений коронарных артерий при мультиспиральной компьютерной томографии //Российский кардиологический журнал. – 2019. – №. 12. – С. 124-130.
59. Носов А. Е. и др. Информативность показателей жесткости артериальной стенки для скрининговых исследований //Кардиология. – 2018. – Т. 58. – №. 8. – С. 75-81.

60. Оганов Р. Г. и др. Депрессивные расстройства в общей медицинской практике по данным исследования КОМПАС: взгляд кардиолога //Кардиология. – 2005. – Т. 8. – №. 45. – С. 38-44.
61. Онлайн калькулятор для расчета СКФ с использованием СКД-ЕРІ [электронный ресурс] – Режим доступа: <http://www.qxmd.com/calculate-online/nephrology/ckd-epi-egfr>.
62. Панченко, Е. П. Результаты трехлетнего наблюдения за амбулаторными больными с клиническими проявлениями атеротромбоза (анализ российской популяции регистра REACH) / Е. П. Панченко // Кардиология. – 2009. – № 10. – С. 9-15.
63. Полонская Я. В. и др. Оценка кальцификации коронарных артерий и отдаленный прогноз сердечно-сосудистых заболеваний //Бюллетень сибирской медицины. – 2020. – Т. 19. – №. 1. – С. 172-179.
64. Проблемы и перспективы современной кардиологии. Коллективная монография; [под ред. В.П. Волкова]. Новосибирск: Изд. «СибАК», 2017. — 90 с.
65. Сарычева А. А., Небиеридзе Д. В., Камышова Т. В. Можно ли улучшить приверженность к лечению артериальной гипертонии и дислипидемий у пациентов без клинических проявлений атеросклероза? //Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2017. – Т. 13. – №. 5. – С. 602-608.
66. Сергиенко В. Б. и др. Взаимосвязь ожирения, уровня холестерина липопротеидов низкой плотности и перфузии миокарда у пациентов с факторами риска без сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза //Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021. – Т. 20. – №. 2. – С. 2734.
67. Сеницын В. Е. Современная роль компьютерно-томографической ангиографии в диагностике коронарного атеросклероза и ишемической болезни сердца //Кардиологический вестник. – 2010. – Т. 5. – №. 2. – С. 53-58.
68. Скибицкий В. В. и др. Комбинированная антигипертензивная и психокорректирующая терапия у больных артериальной гипертонией с тревожно-депрессивными расстройствами: есть ли преимущества? //Системные гипертензии. – 2021. – Т. 18. – №. 1. – С. 37-42.
69. Сумин А. Н. и др. Тип личности у больных атеросклерозом разной локализации: распространенность и клинические особенности //Клиническая медицина. – 2012. – Т. 90. – №. 4.

70. Смирнова Е.Н., Лоран Е.А., Мизева И.А., Подтаев С.Ю. Функция эндотелия при метаболическом синдроме и его осложнениях: взаимосвязь функциональных и структурных изменений сердечно-сосудистой системы и механизмов регуляции сосудистого тонуса // Вестник Пермского федерального исследовательского центра. – 2021. – № 3. – С. 6–1.
71. Сумин А. Н. Субклинический мультифокальный атеросклероз: как его выявлять и надо ли? //Артериальная гипертензия. – 2017. – Т. 23. – №. 1.
72. Сыромятникова Л. И., Владимирский В. Е., Мишланов В. Ю. Лейкоцитарные и сывороточные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у больных гипертонической болезнью начальных стадий //Современные проблемы науки и образования. – 2015. – №. 2-1. – С. 21-21.
73. Терещенко С. Н., Перепеч Н. Б. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020 //Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25. – №. 11. – С. 311-374.
74. Терновой С. К. и др. Возможности МСКТ в оценке коронарного русла и вентрикулографии в сравнении с интервенционной коронаровентрикулографией //Российский электронный журнал лучевой диагностики. – 2013. – Т. 3. – №. 1. – С. 28-35.
75. Ультразвуковая диагностика сосудистых заболеваний. Руководство для врачей/ под ред. Куликова В. П. 2-е изд. - М.: ООО «фирма СТРОМ», 2011. - 512 с.
76. Фатенков О. В. и др. Особенности диагностики мультифокального атеросклероза у пациентов умеренного и низкого риска и их рестратификация //Вестник медицинского института «Реавиз»: реабилитация, врач и здоровье. – 2020. – №. 1 (43). – С. 17-26.
77. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких / А. Г. Чучалин, З. Р. Айсанов, С. Н. Авдеев и др. // РМЖ. – 2014. – №5. – С. 331-348.
78. Халафян А. А. Современные статистические методы медицинских исследований / А. А. Халафян. — М.: URSS: ЛКИ, 2008. — 316 с.
79. Хлынова О.В. и др. Предикторы неблагоприятного прогноза инфаркта миокарда у молодых пациентов на амбулаторном этапе реабилитации //Актуальные проблемы медицины. – 2021. – Т. 44. – №. 3. – С. 319-331.
80. Ховаева Я. Б. и др. Особенности ремоделирования брахиоцефальных артерий у больных нестабильной стенокардией //Пермский медицинский журнал. – 2017. – Т. 34. – №. 6. – С. 29-33.

81. Цвибель В., Пеллерито Д. С. Ультразвуковое исследование сосудов / Вильям Дж. Цвибель, Джон С. Пеллерито ; [пер. с англ. В. В. Борисенко и др.]. - Москва : Видар, 2008. — 645с.
82. Чазова И. Е. и др. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертонией //Кардиология. – 2014. – Т. 54. – №. 10. – С. 4-12.
83. Чазова И. Е., Жернакова Ю. В. Диагностика и лечение артериальной гипертонии //Системные гипертензии. – 2019. – Т. 16. – №. 1. – С. 6-31.
84. Шальнова С. А., Деев А. Д., Карпов Ю. А. Артериальная гипертония и ишемическая болезнь сердца в реальной практике врача-кардиолога //Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2006. – Т. 5. – №. 2. – С. 73-80.
85. Щербак С. Г. и др. Биомаркеры каротидного стеноза //Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация. – 2021. – Т. 3. – №. 1. – С. 104-130.
86. Юрьева Э. А. и др. Атеросклероз: гипотезы и теории //Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2014. – Т. 59. – №. 3. – С. 6-16.
87. Abdelbaky A. et al. Focal arterial inflammation precedes subsequent calcification in the same location: a longitudinal FDG-PET/CT study //Circulation: Cardiovascular Imaging. – 2013. – Т. 6. – №. 5. – С. 747-754.
88. Agatston A. S. et al. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography //Journal of the American College of Cardiology. – 1990. – Т. 15. – №. 4. – С. 827-832.
89. Aladin A. I. et al. Relation of coronary artery calcium and extra-coronary aortic calcium to incident hypertension (from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) //The American journal of cardiology. – 2018. – Т. 121. – №. 2. – С. 210-216.
90. Alluri K. et al. Scoring of coronary artery calcium scans: history, assumptions, current limitations, and future directions //Atherosclerosis. – 2015. – Т. 239. – №. 1. – С. 109-117.
91. Altunkan S. et al. Relation of coronary artery calcium to left ventricular mass and geometry in patients with essential hypertension //Blood pressure monitoring. – 2003. – Т. 8. – №. 1. – С. 9-15.
92. Amarenco P. et al. Prevalence of coronary atherosclerosis in patients with cerebral infarction //Stroke. – 2011. – Т. 42. – №. 1. – С. 22-29.

93. Andrews J. et al. Coronary arterial calcification: a review of mechanisms, promoters and imaging //Trends in cardiovascular medicine. – 2018. – T. 28. – №. 8. – C. 491-501.
94. Arad Y. et al. Prediction of coronary events with electron beam computed tomography //Journal of the American College of Cardiology. – 2000. – T. 4. – №. 36. – C. 1253-1260.
95. Arbab-Zadeh A., Fuster V. The myth of the “vulnerable plaque”: transitioning from a focus on individual lesions to atherosclerotic disease burden for coronary artery disease risk assessment //Journal of the American College of Cardiology. – 2015. – T. 65. – №. 8. – C. 846-855.
96. Assmann G., Cullen P., Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Munster (PROCAM) study //Circulation. – 2002. – T. 105. – №. 3. – C. 310-315.
97. Baber U. et al. Prevalence, impact, and predictive value of detecting subclinical coronary and carotid atherosclerosis in asymptomatic adults: the BioImage study //Journal of the American College of Cardiology. – 2015. – T. 65. – №. 11. – C. 1065-1074.
98. Battelli M. G. et al. Xanthine Oxidoreductase in Drug Metabolism: Beyond a Role as a Detoxifying Enzyme //Current Medicinal Chemistry. – 2016. – T. 23. – C. 4027-4036.
99. Bentzon J. F. et al. Mechanisms of plaque formation and rupture //Circulation research. – 2014. – T. 114. – №. 12. – C. 1852-1866.
100. Blaha M. J. et al. Coronary artery calcium scoring: is it time for a change in methodology? //JACC: Cardiovascular Imaging. – 2017. – T. 10. – №. 8. – C. 923-937.
101. Brea A. et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with carotid atherosclerosis: a case–control study //Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. – 2005. – T. 25. – №. 5. – C. 1045-1050.
102. Budoff M. J. et al. Diagnostic performance of 64-multidetector row coronary computed tomographic angiography for evaluation of coronary artery stenosis in individuals without known coronary artery disease: results from the prospective multicenter ACCURACY (Assessment by Coronary Computed Tomographic Angiography of Individuals Undergoing Invasive Coronary Angiography) trial //Journal of the American College of Cardiology. – 2008. – T. 52. – №. 21. – C. 1724-1732.

103. Budoff M. J. et al. Ultrafast computed tomography as a diagnostic modality in the detection of coronary artery disease: a multicenter study //Circulation. – 1996. – Т. 93. – №. 5. – С. 898-904.
104. Callister T. Q. et al. Coronary artery disease: improved reproducibility of calcium scoring with an electron-beam CT volumetric method //Radiology. – 1998. – Т. 208. – №. 3. – С. 807-814.
105. Сатарано А. Л. et al. Рекомендации ЕОК/ЕОА по диагностике и лечению дислипидемий 2016 //Российский кардиологический журнал. – 2017. – №. 5. – С. 7-77.
106. Cattaneo M. et al. The Growing Field of Imaging of Atherosclerosis in Peripheral Arteries //Angiology. – 2019. – Т. 70. – №. 1. – С. 20-34.
107. Chambless L. E. et al. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987–1993 //American journal of epidemiology. – 1997. – Т. 146. – №. 6. – С. 483-494.
108. Cho I., Chang H. J. Incremental prognostic utility of coronary CT angiography for asymptomatic patients based upon extent and severity of coronary artery calcium: results from the COronary CT Angiography EvaluationN For Clinical Outcomes InteRnationalMulticenter (CONFIRM) Study (vol 36, pg 501, 2015) //EUROPEAN HEART JOURNAL. – 2015. – Т. 36. – №. 46. – С. 3287-3287.
109. Ciccone M. M. et al. Task force on: ‘Early markers of atherosclerosis influence of age and sex’ //Journal of Cardiovascular Medicine. – 2013. – Т. 14. – №. 10. – С. 757-766.
110. Cohen R. et al. Significance of a positive family history for coronary heart disease in patients with a zero coronary artery calcium score (from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) //The American journal of cardiology. – 2014. – Т. 114. – №. 8. – С. 1210-1214.
111. Conroy R. M. et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project //European heart journal. – 2003. – Т. 24. – №. 11. – С. 987-1003.
112. Craig C. L. et al. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity //Medicine & science in sports & exercise. – 2003. – Т. 35. – №. 8. – С. 1381-1395.
113. Cuocolo A., Klain M., Petretta M. Coronary vascular age comes of age //Journal of Nuclear Cardiology. – 2017. – Т. 24. – №. 6. – С. 1835-1836.

114. D'agostino R. B. et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care //Circulation. – 2008. – T. 117. – №. 6. – C. 743-753.
115. Daiber A. et al. Targeting vascular (endothelial) dysfunction //British journal of pharmacology. – 2017. – T. 174. – №. 12. – C. 1591-1619.
116. de Oliveira E. P., Burini R. C. High plasma uric acid concentration: causes and consequences //Diabetology & metabolic syndrome. – 2012. – T. 4. – №. 1. – C. 12.
117. Delaney J. A. C. et al. The association between physical activity and both incident coronary artery calcification and ankle brachial index progression: the multi-ethnic study of atherosclerosis //Atherosclerosis. – 2013. – T. 230. – №. 2. – C. 278-283.
118. Den Ruijter H. M. et al. Common carotid intima-media thickness measurements in cardiovascular risk prediction: a meta-analysis //Jama. – 2012. – T. 308. – №. 8. – C. 796-803.
119. Detrano R. C. et al. Coronary calcium measurements: effect of CT scanner type and calcium measure on rescan reproducibility—MESA study //Radiology. – 2005. – T. 236. – №. 2. – C. 477-484.
120. Dharmashankar K., Widlansky M. E. Vascular endothelial function and hypertension: insights and directions //Current hypertension reports. – 2010. – T. 12. – №. 6. – C. 448-455.
121. Diamantis E. et al. The anti-inflammatory effects of statins on coronary artery disease: an updated review of the literature //Current cardiology reviews. – 2017. – T. 13. – №. 3. – C. 209-216.
122. Divakaran S. et al. Use of cardiac CT and calcium scoring for detecting coronary plaque: implications on prognosis and patient management //The British journal of radiology. – 2015. – T. 88. – №. 1046. – C. 20140594.
123. Douglas P. S. et al. Contribution of afterload, hypertrophy and geometry to left ventricular ejection fraction in aortic valve stenosis, pure aortic regurgitation and idiopathic dilated cardiomyopathy //The American journal of cardiology. – 1987. – T. 59. – №. 15. – C. 1398-1404.
124. Dragano N. et al. Effort–reward imbalance at work and incident coronary heart disease: a multicohort study of 90, 164 individuals //Epidemiology (Cambridge, Mass.). – 2017. – T. 28. – №. 4. – C. 619.
125. Dubois-Deruy E. et al. Oxidative Stress in Cardiovascular Diseases //Antioxidants. – 2020. – T. 9. – №. 9. – C. 864.

126. Dykun I. et al. Statin medication enhances progression of coronary artery calcification: the Heinz Nixdorf recall study //Journal of the American College of Cardiology. – 2016. – T. 68. – №. 19. – C. 2123-2125.
127. Dzaye O. et al. Validation of the coronary artery calcium data and reporting system (CAC-DRS): dual importance of CAC score and CAC distribution from the coronary artery calcium (CAC) consortium //Journal of cardiovascular computed tomography. – 2020. – T. 14. – №. 1. – C. 12-17.
128. Ehara S. et al. Absence of left ventricular concentric hypertrophy: a prerequisite for zero coronary calcium score //Heart and vessels. – 2011. – T. 26. – №. 5. – C. 487-494.
129. Eleid M. F. et al. Coronary artery plaque burden does not affect left ventricular diastolic function in asymptomatic adults with normal ejection fraction //Journal of the American Society of Echocardiography. – 2011. – T. 24. – №. 8. – C. 909-914.
130. Ellulu M. S. et al. Atherosclerotic cardiovascular disease: a review of initiators and protective factors //Inflammopharmacology. – 2016. – T. 24. – №. 1. – C. 1-10.
131. Erbel R. et al. Progression of coronary artery calcification seems to be inevitable, but predictable-results of the Heinz Nixdorf Recall (HNR) study //European heart journal. – 2014. – T. 35. – №. 42. – C. 2960-2971.
132. Feng M. et al. Impact of lipoproteins on atherobiology: Emerging insights //Cardiology clinics. – 2018. – T. 36. – №. 2. – C. 193-201.
133. Ference B. A. et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel //European heart journal. – 2017. – T. 38. – №. 32. – C. 2459-2472.
134. Flynn M. C. et al. Monocytes, macrophages and metabolic disease in atherosclerosis //Frontiers in pharmacology. – 2019. – T. 10. – C. 1-13.
135. Fowkes F. G. et al. Ankle Brachial Index Collaboration Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis //JAMA. – 2008. – T. 300. – №. 2. – C. 197-208.
136. Fredman G., Tabas I. Boosting inflammation resolution in atherosclerosis: the next frontier for therapy //The American journal of pathology. – 2017. – T. 187. – №. 6. – C. 1211-1221.

137. Fujiyoshi A. et al. A cross-sectional association of obesity with coronary calcium among Japanese, Koreans, Japanese Americans, and US whites //European Heart Journal–Cardiovascular Imaging. – 2013. – T. 14. – №. 9. – C. 921-927.
138. Gallino A., V.Aboyans, C. Diehmetal. / Non-coronary atherosclerosis // Eur. Heart. J. – 2014. – Vol. 35, № 17. – P. 1112-1119.
139. García N., Zazueta C., Aguilera-Aguirre L. Oxidative Stress and Inflammation in Cardiovascular Disease //Oxidative Medicine and Cellular Longevity. – 2017. – T. 2017. – C. 5853238-5853238.
140. Gardin J. M. et al. Relation of echocardiographic left ventricular mass, geometry and wall stress, and left atrial dimension to coronary calcium in young adults (the CARDIA study) //The American journal of cardiology. – 2005. – T. 95. – №. 5. – C. 626-629.
141. Geeraerts X. et al. Macrophage metabolism as therapeutic target for cancer, atherosclerosis, and obesity //Frontiers in immunology. – 2017. – T. 8. – C. 289.
142. Geisel M. H. et al. Comparison of coronary artery calcification, carotid intima-media thickness and ankle-brachial index for predicting 10-year incident cardiovascular events in the general population //European Heart Journal. – 2017. – T. 38. – №. 23. – C. 1815-1822
143. Gertler M. M. Coronary heart disease in young adults: a multidisciplinary study / Gertler M. M., White P. D., Bland E. F – Cambridge : Harward University Press, 1954. – 238 p.
144. Giampaoli S. CUORE: a sustainable cardiovascular disease prevention strategy// Eur J Cardiovasc Prev Rehabil – 2007. – T. 14. – №. 2. – C. 161.
145. Gimbrone Jr M. A., García-Cardena G. Endothelial cell dysfunction and the pathobiology of atherosclerosis //Circulation research. – 2016. – T. 118. – №. 4. – C. 620-636.
146. Gimbrone Jr M. A., García-Cardena G. Vascular endothelium, hemodynamics, and the pathobiology of atherosclerosis //Cardiovascular pathology. – 2013. – T. 22. – №. 1. – C. 9-15.
147. Ginhoux F. et al. New insights into the multidimensional concept of macrophage ontogeny, activation and function //Nature immunology. – 2016. – T. 17. – №. 1. – C. 34-40.
148. Go A. S. et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics—2014 update: a report from the American Heart Association //Circulation. – 2014. – T. 129. – №. 3. – C. 399-410.

149. Goksuluk D. et al. easyROC: an interactive web-tool for ROC curve analysis using R language environment //R J. – 2016. – Т. 8. – №. 2. – С. 213. - Режим доступа: <http://www.biosoft.hacettepe.edu.tr/easyROC/>: дата обращения 15.12.2020 г.
150. Gronewold J. et al. Coronary artery calcification, intima-media thickness, and ankle-brachial index are complementary stroke predictors //Stroke. – 2014. – Т. 45. – №. 9. – С. 2702-2709.
151. Hajifathalian K. et al. A novel risk score to predict cardiovascular disease risk in national populations (GloboRisk): a pooled analysis of prospective cohorts and health examination surveys //The lancet Diabetes & endocrinology. – 2015. – Т. 3. – №. 5. – С. 339-355.
152. Hare D. L. et al. Depression and cardiovascular disease: a clinical review //European heart journal. – 2014. – Т. 35. – №. 21. – С. 1365-1372.
153. Harvey A., Montezano A. C., Touyz R. M. Vascular biology of ageing— Implications in hypertension //Journal of molecular and cellular cardiology. – 2015. – Т. 83. – С. 112-121.
154. Hecht H. et al. Clinical indications for coronary artery calcium scoring in asymptomatic patients: expert consensus statement from the Society of Cardiovascular Computed Tomography //Journal of cardiovascular computed tomography. – 2017. – Т. 11. – №. 2. – С. 157-168.
155. Hecht H. S. Coronary artery calcium scanning: past, present, and future //JACC: Cardiovascular Imaging. – 2015. – Т. 8. – №. 5. – С. 579-596.
156. Hecht H. S. et al. 2016 SCCT/STR guidelines for coronary artery calcium scoring of noncontrast noncardiac chest CT scans: A report of the Society of Cardiovascular Computed Tomography and Society of Thoracic Radiology //Journal of cardiovascular computed tomography. – 2017. – Т. 11. – №. 1. – С. 74-84.
157. Hecht H. S. et al. CAC-DRS: coronary artery calcium data and reporting system. An expert consensus document of the society of cardiovascular computed tomography (SCCT) //Journal of cardiovascular computed tomography. – 2018. – Т. 12. – №. 3. – С. 185-191.
158. Henein M. et al. High dose and long-term statin therapy accelerate coronary artery calcification //International journal of cardiology. – 2015. – Т. 184. – С. 581-586.
159. Hiatt W. R. Medical treatment of peripheral arterial disease and claudication //New England Journal of Medicine. – 2001. – Т. 344. – №. 21. – С. 1608-1621.

160. Hippisley-Cox J. et al. Derivation and validation of QRISK, a new cardiovascular disease risk score for the United Kingdom: prospective open cohort study //Bmj. – 2007. – T. 335. – №. 7611. – C. 136.
161. Hofmann R. et al. Coronary angiography in patients undergoing carotid artery stenting shows a high incidence of significant coronary artery disease //Heart. – 2005. – T. 91. – №. 11. – C. 1438-1441.
162. Hsu Y. W., Chang C. P. Stress of life events and anxiety as mediators of the association between insomnia and triglycerides in college students //Journal of American College Health. – 2020. – C. 1-7.
163. Jahromi A. S. et al. Sensitivity and specificity of color duplex ultrasound measurement in the estimation of internal carotid artery stenosis: a systematic review and meta-analysis //Journal of vascular surgery. – 2005. – T. 41. – №. 6. – C. 962-972.
164. Jaminon A. et al. The role of vascular smooth muscle cells in arterial remodeling: focus on calcification-related processes //International journal of molecular sciences. – 2019. – T. 20. – №. 22. – C. 5694.
165. Jiang Y., Kohara K., Hiwada K. Low wall shear stress in carotid arteries in subjects with left ventricular hypertrophy //American journal of hypertension. – 2000. – T. 13. – №. 8. – C. 892-898.
166. Kalra D. K. et al. Role of computed tomography for diagnosis and risk stratification of patients with suspected or known coronary artery disease //Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. – 2014. – T. 34. – №. 6. – C. 1144-1154.
167. Kalra S. S., Shanahan C. M. Vascular calcification and hypertension: cause and effect //Annals of medicine. – 2012. – T. 44. – №. sup1. – C. S85-S92.
168. Karunakaran D. et al. Targeting macrophage necroptosis for therapeutic and diagnostic interventions in atherosclerosis //Science advances. – 2016. – T. 2. – №. 7. – C. e1600224.
169. Kasikara C. et al. The role of non-resolving inflammation in atherosclerosis //The Journal of clinical investigation. – 2018. – T. 128. – №. 7. – C. 2713-2723.
170. Kattoor A. J. et al. Oxidative stress in atherosclerosis //Current atherosclerosis reports. – 2017. – T. 19. – №. 11. – C. 42.
171. Kearney P. M. et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data //The lancet. – 2005. – T. 365. – №. 9455. – C. 217-223.
172. Khalil Y. et al. A comparison of assessment of coronary calcium vs carotid intima media thickness for determination of vascular age and adjustment of the

- Framingham Risk Score //Preventive cardiology. – 2010. – T. 13. – №. 3. – C. 117-121.
173. Khyzha N. et al. Epigenetics of atherosclerosis: emerging mechanisms and methods //Trends in Molecular Medicine. – 2017. – T. 23. – №. 4. – C. 332-347.
174. Kimani C. et al. Differences Between Coronary Artery Calcification and Aortic Artery Calcification in Relation to Cardiovascular Disease Risk Factors in Japanese Men //Journal of atherosclerosis and thrombosis. – 2018. – C. 44784.
175. Kirkwood B.R. Essential medical statistics / B.R. Kirkwood, J. A. Sterne // Blackwell Science, 2003. – 501 p.
176. Kishi S. et al. Relationship of left ventricular mass to coronary atherosclerosis and myocardial ischaemia: the CORE320 multicenter study //European Heart Journal-Cardiovascular Imaging. – 2015. – T. 16. – №. 2. – C. 166-176.
177. Kizhakekuttu T. J., Widlansky M. E. Natural antioxidants and hypertension: promise and challenges //Cardiovascular therapeutics. – 2010. – T. 28. – №. 4. – C. e20-e32.
178. Kuller L. et al. Prevalence of subclinical atherosclerosis and cardiovascular disease and association with risk factors in the Cardiovascular Health Study //American journal of epidemiology. – 1994. – T. 139. – №. 12. – C. 1164-1179.
179. Kutkienė S. et al. Is the coronary artery calcium score the first-line tool for investigating patients with severe hypercholesterolemia? //Lipids in health and disease. – 2019. – T. 18. – №. 1. – C. 149.
180. Laclaustra M. et al. Femoral and carotid subclinical atherosclerosis association with risk factors and coronary calcium: the AWHs study //Journal of the American College of Cardiology. – 2016. – T. 67. – №. 11. – C. 1263-1274.
181. Lamina C. et al. Association of ankle-brachial index and plaques in the carotid and femoral arteries with cardiovascular events and total mortality in a population-based study with 13 years of follow-up //European heart journal. – 2006. – T. 27. – №. 21. – C. 2580-2587.
182. Lang R. M. et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging //European Heart Journal-Cardiovascular Imaging. – 2015. – T. 16. – №. 3. – C. 233-271.
183. Lang R. M. et al. Recommendations for chamber quantification //European journal of echocardiography. – 2006. – T. 7. – №. 2. – C. 79-108.

184. Lanzer P. et al. Medial vascular calcification revisited: review and perspectives //European heart journal. – 2014. – T. 35. – №. 23. – C. 1515-1525.
185. Laurent S. European Network for Non-invasive Investigation of Large Arteries. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications //Eur Heart J. – 2006. – T. 27. – C. 2588-2605.
186. Lee D. Y. et al. Effects of Low-density Lipoprotein Cholesterol on Coronary Artery Calcification Progression According to High-density Lipoprotein Cholesterol Levels //Archives of medical research. – 2017. – T. 48. – №. 3. – C. 284-291.
187. Lee S. E. et al. Effects of statins on coronary atherosclerotic plaques: the PARADIGM study //JACC: Cardiovascular Imaging. – 2018. – T. 11. – №. 10. – C. 1475-1484.
188. Lee T. et al. Prevalence, predictors, and clinical presentation of a calcified nodule as assessed by optical coherence tomography //JACC: Cardiovascular Imaging. – 2017. – T. 10. – №. 8. – C. 883-891.
189. Levey A. S. et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate //Annals of internal medicine. – 2009. – T. 150. – №. 9. – C. 604-612.
190. Li B. et al. Inflammation: a novel therapeutic target/direction in atherosclerosis //Current pharmaceutical design. – 2017. – T. 23. – №. 8. – C. 1216-1227.
191. Li W. et al. The protective effects of aloperine against ox-LDL-induced endothelial dysfunction and inflammation in HUVECs //Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology. – 2020. – T. 48. – №. 1. – C. 107-115.
192. Liu K. et al. Can antihypertensive treatment restore the risk of cardiovascular disease to ideal levels? The Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study and the Multi Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) //Journal of the American Heart Association. – 2015. – T. 4. – №. 9. – C. e002275.
193. López-Melgar B. et al. Short-term progression of multiterritorial subclinical atherosclerosis //Journal of the American College of Cardiology. – 2020. – T. 75. – №. 14. – C. 1617-1627.
194. Lorenz M. W. et al. Carotid intima-media thickness progression to predict cardiovascular events in the general population (the PROG-IMT collaborative project): a meta-analysis of individual participant data //The Lancet. – 2012. – T. 379. – №. 9831. – C. 2053-2062.

195. Mach F. et al. 2019 Рекомендации ESC/EAS по лечению дислипидемий: модификация липидов для снижения сердечно-сосудистого риска //Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25. – №. 5. – С. 3826.
196. Maher J. E. et al. Progression of coronary artery calcification: a pilot study //Mayo Clinic Proceedings. – Elsevier, 1999. – Т. 74. – №. 4. – С. 347-355.
197. Maragiannis D. et al. Association of left ventricular diastolic dysfunction with subclinical coronary atherosclerotic disease burden using coronary artery calcium scoring //Journal of Atherosclerosis and Thrombosis. – 2015. – С. 29454.
198. Margolis J. R. et al. The diagnostic and prognostic significance of coronary artery calcification. A report of 800 cases //Radiology. – 1980. – Т. 137. – №. 3. – С. 609-616.
199. Maripuu M. et al. Relative hypocortisolism is associated with obesity and the metabolic syndrome in recurrent affective disorders //Journal of affective disorders. – 2016. – Т. 204. – С. 187-196.
200. Mark D. B. et al. ACC/AHA/ASE/ASNC/HRS/IAC/Mended Hearts/NASCI/RSNA/SAIP/SCAI/SCCT/SCMR/SNMMI 2014 health policy statement on use of noninvasive cardiovascular imaging: a report of the American College of Cardiology Clinical Quality Committee //Journal of the American College of Cardiology. – 2014. – Т. 63. – №. 7. – С. 698-721.
201. Marsico F. et al. Prevalence and severity of asymptomatic coronary and carotid artery disease in patients with lower limbs arterial disease //Atherosclerosis. – 2013. – Т. 228. – №. 2. – С. 386-389.
202. Martin-Ventura J. L. et al. Oxidative stress in human atherothrombosis: sources, markers and therapeutic targets //International journal of molecular sciences. – 2017. – Т. 18. – №. 11. – С. 2315.
203. Min J. K. et al. Incremental prognostic value of coronary computed tomographic angiography over coronary artery calcium score for risk prediction of major adverse cardiac events in asymptomatic diabetic individuals //Atherosclerosis. – 2014. – Т. 232. – №. 2. – С. 298-304.
204. Mitchell J. D. et al. Coronary artery calcium and long-term risk of death, myocardial infarction, and stroke: the walter reed cohort study //JACC: Cardiovascular Imaging. – 2018. – Т. 11. – №. 12. – С. 1799-1806.
205. Mitra R. et al. Glycocalyx in atherosclerosis-relevant endothelium function and as a therapeutic target //Current atherosclerosis reports. – 2017. – Т. 19. – №. 12. – С. 63.

206. Moradi M., Varasteh E. Coronary atherosclerosis evaluation among Iranian patients with zero coronary calcium score in computed tomography coronary angiography //Advanced biomedical research. – 2016. – T. 5. – C. 24.
207. Mori H. et al. Coronary artery calcification and its progression: what does it really mean? //JACC: Cardiovascular Imaging. – 2018. – T. 11. – №. 1. – C. 127-142.
208. Morisky D. E. Predictive validity of a medication adherence measure for hypertension control //Journal of clinical hypertension. – 2008. – T. 10. – C. 348-354.
209. Morisky D. E., Green L. W., Levine D. M. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence //Medical care. – 1986. – C. 67-74.
210. Morita S. Metabolism and modification of apolipoprotein B-containing lipoproteins involved in dyslipidemia and atherosclerosis //Biological and Pharmaceutical Bulletin. – 2016. – T. 39. – №. 1. – C. 1-24.
211. Moriya J. Critical roles of inflammation in atherosclerosis //Journal of cardiology. – 2019. – T. 73. – №. 1. – C. 22-27.
212. Murthy V. L. et al. Transitions in metabolic risk and long-term cardiovascular health: coronary artery risk development in young adults (CARDIA) Study //Journal of the American Heart Association. – 2016. – T. 5. – №. 10. – C. e003934.
213. Nagueh S. F. et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging //European Journal of Echocardiography. – 2016. – T. 17. – №. 12. – C. 1321-1360.
214. Nakahara T. et al. Coronary artery calcification: from mechanism to molecular imaging //JACC: Cardiovascular Imaging. – 2017. – T. 10. – №. 5. – C. 582-593.
215. Nasir K. et al. Implications of coronary artery calcium testing among statin candidates according to American College of Cardiology/American Heart Association cholesterol management guidelines: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) //Journal of the American College of Cardiology. – 2015. – T. 66. – №. 15. – C. 1657-1668.
216. Nasir K., Clouse M. Role of nonenhanced multidetector CT coronary artery calcium testing in asymptomatic and symptomatic individuals //Radiology. – 2012. – T. 264. – №. 3. – C. 637-649.

217. Neves P. O., Andrade J., Monção H. Coronary artery calcium score: current status //Radiologia brasileira. – 2017. – T. 50. – №. 3. – C. 182-189.
218. Newman A. B. et al. Relationship between coronary artery calcification and other measures of subclinical cardiovascular disease in older adults //Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. – 2002. – T. 22. – №. 10. – C. 1674-1679.
219. Nguyen H. C., Qadura M., Singh K. K. Role of the Fatty Acid Binding Proteins in Cardiovascular Diseases: A Systematic Review //Journal of clinical medicine. – 2020. – T. 9. – №. 11. – C. 3390.
220. Nicoll R., Henein M. Arterial calcification: A new perspective? //International journal of cardiology. – 2017. – T. 228. – C. 11-22.
221. Odink A. E. et al. Risk factors for coronary, aortic arch and carotid calcification; The Rotterdam Study //Journal of human hypertension. – 2010. – T. 24. – №. 2. – C. 86-92.
222. Okwuosa T. M. et al. Prediction of coronary artery calcium progression in individuals with low Framingham Risk Score: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis //JACC: Cardiovascular Imaging. – 2012. – T. 5. – №. 2. – C. 144-153.
223. Otsuka F. et al. Has our understanding of calcification in human coronary atherosclerosis progressed? //Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. – 2014. – T. 34. – №. 4. – C. 724-736.
224. Otsuka F. et al. Natural progression of atherosclerosis from pathologic intimal thickening to late fibroatheroma in human coronary arteries: a pathology study //Atherosclerosis. – 2015. – T. 241. – №. 2. – C. 772-782.
225. Pandey A. K. et al. Family history of coronary heart disease and the incidence and progression of coronary artery calcification: Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) //Atherosclerosis. – 2014. – T. 232. – №. 2. – C. 369-376.
226. Panh L. et al. Coronary artery calcification: From crystal to plaque rupture //Archives of cardiovascular diseases. – 2017. – T. 110. – №. 10. – C. 550-561.
227. Papageorgiou N. et al. Imaging Subclinical Atherosclerosis: Where Do We Stand? //Current cardiology reviews. – 2017. – T. 13. – №. 1. – C. 47-55.
228. Park H. E. et al. Different pattern of carotid and myocardial changes according to left ventricular geometry in hypertensive patients //Journal of human hypertension. – 2013. – T. 27. – №. 1. – C. 7-12.

229. Park I., Kassiteridi C., Monaco C. Functional diversity of macrophages in vascular biology and disease //Vascular pharmacology. – 2017. – T. 99. – C. 13-22.
230. Peng L. et al. Association between depressive symptoms and arterial stiffness: a cross-sectional study in the general Chinese population //BMJ open. – 2020. – T. 10. – №. 2. – C. e033408-e033408.
231. Peoples J. N. et al. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in heart disease //Experimental & Molecular Medicine. – 2019. – T. 51. – №. 12. – C. 1-13.
232. Philip S. et al. Regulating inflammatory immune response to atherogenic antigens prevents development and progression of atherosclerosis in new zealand white rabbits //Canadian Journal of Cardiology. – 2016. – T. 32. – №. 8. – C. 1008. e1-1008. e10.
233. Piepoli M. F. et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR) //European heart journal. – 2016. – T. 37. – №. 29. – C. 2315-2381.
234. Polak J. F. et al. The value of carotid artery plaque and intima-media thickness for incident cardiovascular disease: the multi-ethnic study of atherosclerosis //Journal of the American Heart Association. – 2013. – T. 2. – №. 2. – C. e000087.
235. Puri R. et al. Impact of statins on serial coronary calcification during atheroma progression and regression //Journal of the American College of Cardiology. – 2015. – T. 65. – №. 13. – C. 1273-1282.
236. Qazi A. H. et al. Computed tomography for coronary artery calcification scoring: mammogram for the heart //Progress in cardiovascular diseases. – 2016. – T. 58. – №. 5. – C. 529-536.
237. Rabega C. et al. Diffusible cholesterol as a risk factor in the biochemical stage of atherosclerosis //Medecine interne. – 1976. – T. 14. – №. 4. – C. 265-268.
238. Ramanathan S. Coronary artery calcium data and reporting system: Strengths and limitations //World journal of radiology. – 2019. – T. 11. – №. 10. – C. 126.
239. Reboussin D. M. et al. Systematic review for the 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline

- for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines //Hypertension. – 2018. – T. 71. – №. 6. – C. e116-e135.
240. Reiser M. F. et al. (ed.). Multislice Ct. – Springer Science & Business Media, 2008. Richardson P. D., Davies M. J., Born G. V. R. Influence of plaque configuration and stress distribution on fissuring of coronary atherosclerotic plaques //The Lancet. – 1989. – T. 334. – №. 8669. – C. 941-944.
241. Resnick H. E. et al. Relationship of high and low ankle brachial index to all-cause and cardiovascular disease mortality: the Strong Heart Study //Circulation. – 2004. – T. 109. – №. 6. – C. 733-739.
242. Reutelingsperger C., Schurgers L. Coronary Artery Calcification: A Janus-Faced Biomarker? //JACC. Cardiovascular Imaging. – 2017. – T. 11. – №. 9. – C. 1324-1326.
243. Ripa R. S., Kjaer A., Hesse B. Non-invasive imaging for subclinical coronary atherosclerosis in patients with peripheral artery disease //Current atherosclerosis reports. – 2014. – T. 16. – №. 6. – C. 415.
244. Rodriguez K. et al. Coronary plaque burden at coronary CT angiography in asymptomatic men and women //Radiology. – 2015. – T. 277. – №. 1. – C. 73-80.
245. Rojulpote C. et al. NaF-PET/CT global assessment in detecting and quantifying subclinical cardiac atherosclerosis and its association with blood pressure in non-dyslipidemic individuals //American Journal of Cardiovascular Disease. – 2020. – T. 10. – №. 2. – C. 101.
246. Roman M. J. et al. Relation of arterial structure and function to left ventricular geometric patterns in hypertensive adults //Journal of the American College of Cardiology. – 1996. – T. 28. – №. 3. – C. 751-756.
247. Rose G. Sick individuals and sick populations //International journal of epidemiology. – 2001. – T. 30. – №. 3. – C. 427-432.
248. Ross R., Glomset J. A. The pathogenesis of atherosclerosis //New England journal of medicine. – 1976. – T. 295. – №. 7. – C. 369-377.
249. Sakakura K. et al. Pathophysiology of atherosclerosis plaque progression //Heart, Lung and Circulation. – 2013. – T. 22. – №. 6. – C. 399-411.
250. Salvetti M. et al. Relationship between vascular damage and left ventricular concentric geometry in patients undergoing coronary angiography: a multicenter prospective study //Journal of hypertension. – 2019. – T. 37. – №. 6. – C. 1183-1190.

251. Sandfort V., Lima J. A. C., Bluemke D. A. Noninvasive imaging of atherosclerotic plaque progression: status of coronary computed tomography angiography //Circulation: Cardiovascular Imaging. – 2015. – T. 8. – №. 7. – C. e003316.
252. Schmieder R. E. et al. Changes in albuminuria predict mortality and morbidity in patients with vascular disease //Journal of the American Society of Nephrology. – 2011. – T. 22. – №. 7. – C. 1353-1364.
253. Schurgers L. J. et al. Initiation and propagation of vascular calcification is regulated by a concert of platelet-and smooth muscle cell-derived extracellular vesicles //Frontiers in cardiovascular medicine. – 2018. – T. 5. – C. 36.
254. Shaw L. J., Narula J., Chandrashekar Y. The never-ending story on coronary calcium: is it predictive, punitive, or protective? //Journal of the American College of Cardiology. – 2015. – T. 65. – №. 13. – C. 1283.
255. Shekar C., Budoff M. Calcification of the heart: mechanisms and therapeutic avenues //Expert review of cardiovascular therapy. – 2018. – T. 16. – №. 7. – C. 527-536.
256. Sillesen H. et al. Carotid plaque thickness and carotid plaque burden predict future cardiovascular events in asymptomatic adult Americans //European Heart Journal-Cardiovascular Imaging. – 2018. – T. 19. – №. 9. – C. 1042-1050.
257. Silverman M. G. et al. Impact of coronary artery calcium on coronary heart disease events in individuals at the extremes of traditional risk factor burden: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis //European heart journal. – 2014. – T. 35. – №. 33. – C. 2232-2241.
258. Sary H. C. et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis: a report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association //Circulation. – 1995. – T. 92. – №. 5. – C. 1355-1374.
259. Steven S., Münzel T., Daiber A. Exploiting the pleiotropic antioxidant effects of established drugs in cardiovascular disease //International journal of molecular sciences. – 2015. – T. 16. – №. 8. – C. 18185-18223.
260. Stone N. J. et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines //Journal of the American College of Cardiology. – 2014. – T. 63. – №. 25 Part B. – C. 2889-2934.

261. Strong J. P. et al. Prevalence and extent of atherosclerosis in adolescents and young adults: implications for prevention from the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth Study //Jama. – 1999. – T. 281. – №. 8. – C. 727-735.
262. Strong J. P., Richards M. L. Cigarette smoking and atherosclerosis in autopsied men //Atherosclerosis. – 1976. – T. 23. – №. 3. – C. 451-476.
263. Sung J. K. et al. Urine albumin creatinine ratio is associated with carotid atherosclerosis in a community based cohort: atherosclerosis risk of rural area in Korean general population study //Journal of cardiovascular ultrasound. – 2010. – T. 18. – №. 4. – C. 134-138.
264. Swärd P. et al. Patterns of urinary albumin and IgM associate with markers of vascular ageing in young to middle-aged individuals in the Malmö offspring study //BMC cardiovascular disorders. – 2020. – T. 20. – №. 1. – C. 1-9.
265. Tabas I., García-Cardena G., Owens G. K. Recent insights into the cellular biology of atherosclerosis //Journal of Cell Biology. – 2015. – T. 209. – №. 1. – C. 13-22.
266. Takiuchi S. et al. Carotid intima-media thickness is correlated with impairment of coronary flow reserve in hypertensive patients without coronary artery disease //Hypertension Research. – 2003. – T. 26. – №. 12. – C. 945-951.
267. Taleb S. Inflammation in atherosclerosis //Archives of cardiovascular diseases. – 2016. – T. 109. – №. 12. – C. 708-715.
268. Tanami Y. et al. Lack of association between epicardial fat volume and extent of coronary artery calcification, severity of coronary artery disease, or presence of myocardial perfusion abnormalities in a diverse, symptomatic patient population: results from the CORE320 multicenter study //Circulation: Cardiovascular Imaging. – 2015. – T. 8. – №. 3. – C. e002676.
269. Tarkin J. M. et al. Imaging atherosclerosis //Circulation research. – 2016. – T. 118. – №. 4. – C. 750-769.
270. Tesouro M. et al. Arterial ageing: from endothelial dysfunction to vascular calcification //Journal of internal medicine. – 2017. – T. 281. – №. 5. – C. 471-482.
271. Thorsson B. et al. Population distribution of traditional and the emerging cardiovascular risk factors carotid plaque and IMT: the REFINE-Reykjavik study with comparison with the Tromsø study //BMJ open. – 2018. – T. 8. – №. 5– C. e019385.
272. Timmis A. et al. European Society of Cardiology: cardiovascular disease statistics 2017 //European heart journal. – 2018. – T. 39. – №. 7. – C. 508-579.

273. Touboul P. J. et al. Mannheim carotid intima-media thickness consensus (2004–2006) //Cerebrovascular diseases. – 2007. – Т. 23. – №. 1. – С. 75-80.
274. Touyz R. M. et al. Vascular smooth muscle contraction in hypertension //Cardiovascular research. – 2018. – Т. 114. – №. 4. – С. 529-539.
275. Townsend N. et al. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016 //European heart journal. – 2016. – Т. 37. – №. 42. – С. 3232-3245.
276. Tuttolomondo A. et al. Atherosclerosis as an inflammatory disease //Current pharmaceutical design. – 2012. – Т. 18. – №. 28. – С. 4266-4288.
277. Valenti V. et al. Long-term prognosis for individuals with hypertension undergoing coronary artery calcium scoring //International journal of cardiology. – 2015. – Т. 187. – С. 534-540.
278. Verwoert G. C. et al. Arterial stiffness and hypertension in a large population of untreated individuals: the Rotterdam Study //Journal of hypertension. – 2014. – Т. 32. – №. 8. – С. 1606-1612.
279. Vranic H. et al. Critical Carotid Artery Stenosis in Coronary and Non-Coronary Patients–Frequency of Risk Factors //Medical Archives. – 2017. – Т. 71. – №. 2. – С. 110.
280. Wang T., Butany J. Pathogenesis of atherosclerosis //Diagnostic Histopathology. – 2017. – Т. 23. – №. 11. – С. 473-478.
281. Wen Y. et al. Cysteamine inhibits lysosomal oxidation of low density lipoprotein in human macrophages and reduces atherosclerosis in mice //Atherosclerosis. – 2019. – Т. 291. – С. 9-18.
282. Williams B. et al. 2018 ЕОК/ЕОАГ Рекомендации по лечению больных с артериальной гипертензией //Российский кардиологический журнал. – 2018. – Т. 23. – №. 12. – С. 143.
283. Williams M. C. et al. Coronary artery plaque characteristics associated with adverse outcomes in the SCOT-HEART study //Journal of the American College of Cardiology. – 2019. – Т. 73. – №. 3. – С. 291-301.
284. Williams M. C. et al. Standardized reporting systems for computed tomography coronary angiography and calcium scoring: a real-world validation of CAD-RADS and CAC-DRS in patients with stable chest pain //Journal of cardiovascular computed tomography. – 2020. – Т. 14. – №. 1. – С. 3-11.
285. Woodward M., Brindle P., Tunstall-Pedoe H. Adding social deprivation and family history to cardiovascular risk assessment: the ASSIGN score from the Scottish Heart Health Extended Cohort (SHHEC) //Heart. – 2007. – Т. 93. – №. 2. – С. 172-176.

286. Wu Y. J. et al. A LASSO-Derived Risk Model for Subclinical CAC Progression in Asian Population With an Initial Score of Zero //Frontiers in cardiovascular medicine. – 2021. – T. 7. – C. 619798.
287. Xu H. et al. Vascular Macrophages in Atherosclerosis //Journal of Immunology Research. – 2019. – T. 2019. – C. 4354786.
288. Yang C. W. et al. Subclinical Atherosclerosis Markers of Carotid Intima-Media Thickness, Carotid Plaques, Carotid Stenosis, and Mortality in Community-Dwelling Adults //International Journal of Environmental Research and Public Health. – 2020. – T. 17. – №. 13. – C. 4745.
289. Yared G. S. et al. Coronary artery calcium from early adulthood to middle age and left ventricular structure and function //Circulation: Cardiovascular Imaging. – 2019. – T. 12. – №. 6. – C. e009228.
290. Yeboah J. et al. Comparison of novel risk markers for improvement in cardiovascular risk assessment in intermediate-risk individuals //Jama. – 2012. – T. 308. – №. 8. – C. 788-795.
291. Yeboah J. et al. Computed tomography-derived cardiovascular risk markers, incident cardiovascular events, and all-cause mortality in nondiabetics: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis //European journal of preventive cardiology. – 2014. – T. 21. – №. 10. – C. 1233-1241.
292. Yeboah J. et al. Utility of nontraditional risk markers in atherosclerotic cardiovascular disease risk assessment //Journal of the American College of Cardiology. – 2016. – T. 67. – №. 2. – C. 139-147.
293. Zaid M. et al. Coronary Artery Calcium and Carotid Artery Intima Media Thickness and Plaque: Clinical Use in Need of Clarification //J Atheroscler Thromb. – 2017. – T. 24. – C. 227-239.
294. Zannad F. et al. Risk stratification in cardiovascular disease primary prevention—scoring systems, novel markers, and imaging techniques //Fundamental & clinical pharmacology. – 2012. – T. 26. – №. 2. – C. 163-174.
295. Zhang M. et al. Increased plasma BMP-2 levels are associated with atherosclerosis burden and coronary calcification in type 2 diabetic patients //Cardiovascular diabetology. – 2015. – T. 14. – №. 1. – C. 64.
296. Zheng G. et al. Effect of Statin Therapy on Fibrous Cap Thickness in Coronary Plaques Using Optical Coherence Tomography: A Systematic Review and Meta-Analysis //Journal of interventional cardiology. – 2015. – T. 28. – №. 6. – C. 514-522.

297. Zheng Z. J. et al. Associations of ankle-brachial index with clinical coronary heart disease, stroke and preclinical carotid and popliteal atherosclerosis: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study //Atherosclerosis. – 1997. – T. 131. – №. 1. – C. 115-125.
298. Zhu Y. et al. Research progress on the relationship between atherosclerosis and inflammation //Biomolecules. – 2018. – T. 8. – №. 3. – C. 80.
299. Zigmond A. S., Snaith R. P. The hospital anxiety and depression scale //Acta psychiatrica scandinavica. – 1983. – T. 67. – №. 6. – C. 361-370.

Приложение А

(справочное)

Тесты ММАС-4 и ММАС-8

Тест Мориски-Грина (4-item Morisky Medication Adherence Scale – ММАС-4)

| | Да | Нет (1) |
|---|----|---------|
| 1. Вы когда-нибудь забывали принять препараты? | | |
| 2. Не относитесь ли Вы иногда невнимательно к часам приема ЛС? | | |
| 3. Не пропускаете ли Вы прием препаратов, если чувствуете себя хорошо? | | |
| 4. Если Вы чувствуете себя плохо после приема ЛС, не пропускаете ли Вы следующий прием? | | |
| Всего баллов: | | |

Каждый отрицательный ответ оценивается в 1 балл.

Пациенты, набравшие 4 балла, считаются приверженными к терапии, 1-2 балла – не приверженными, 3 балла – недостаточно приверженными, с риском перехода в группу неприверженных к лечению.

Тест Мориски-Грина (8-item Morisky Medication Adherence Scale – ММАС-8)

| | Да | Нет (1) |
|---|--|---------|
| 1. Не забываете ли вы иногда принимать ваши лекарства от давления? | | |
| 2. За прошедшие 2 недели, был ли день когда вы забывали принимать ваши лекарства от давления? | | |
| 3. Вы когда – нибудь прекращали принимать лекарства от давления или уменьшали дозу без уведомления врача потому, что вы почувствовали себя хуже, чем было до этого? | | |
| 4. Бывает ли, что вы забываете принимать ваши лекарства, находясь в пути или вне дома? | | |
| 5. Принимали ли вы ваши лекарства от давления вчера? | | |
| 6. Прекращаете ли вы прием лекарств, когда чувствуете, что ваше давление под контролем? | | |
| 7. Не огорчала ли вас когда-нибудь необходимость строго придерживаться схемы лечения вашего высокого давления? | | |
| 8. Как часто вы испытываете трудности, в запоминании времени приема лекарства от вашего высокого давления? | Никогда/практически никогда/иногда/часто/всегда | |
| Всего баллов: | | |

По 1 баллу начисляется за каждый отрицательный ответ, за исключением вопроса о приеме всех препаратов за вчерашний день (1 балл за ответ да). В вопросе с ранжированными ответами 1 балл начисляется только за ответ никогда.

Высокая приверженность (8 баллов),

Средняя приверженность (6 – 7 баллов),

Низкая приверженность (<6 баллов).

**Приложение Б
(справочное)**

Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS)

Ученые уверены в том, что эмоции играют важную роль в возникновении большинства заболеваний. Если Ваш доктор больше узнает о Ваших переживаниях, он сможет лучше помочь Вам. Этот опросник разработан для того, чтобы помочь Вашему доктору понять, как Вы себя чувствуете. Прочитайте внимательно каждое утверждение и отметьте ответ, который в наибольшей степени соответствует тому, как Вы себя чувствовали на прошлой неделе. Не раздумывайте слишком долго над каждым утверждением. Ваша первая реакция всегда будет более верной

| Д | Т | | Д | Т | |
|---|---|--|---|---|--|
| | | Я испытываю напряжение, мне не по себе | | | Мне кажется, что я стал все делать очень медленно |
| | 3 | все время | 3 | | практически все время |
| | 2 | часто | 2 | | часто |
| | 1 | время от времени, иногда | 1 | | иногда |
| | 0 | совсем не испытываю | 0 | | совсем нет |
| | | То, что приносило мне большое удовольствие, и сейчас вызывает у меня такое же чувство | | | Я испытываю внутреннее напряжение или дрожь |
| 0 | | определенно, это так | | 0 | совсем не испытываю |
| 1 | | наверное, это так | | 1 | иногда |
| 2 | | лишь в очень малой степени это так | | 2 | часто |
| 3 | | это совсем не так | | 3 | очень часто |
| | | Мне страшно. Кажется, будто что-то ужасное может вот-вот случиться | | | Я не слежу за своей внешностью |
| | 3 | определенно это так, и страх очень сильный | 3 | | определенно это так |
| | 2 | да, это так, но страх не очень сильный | 2 | | я не уделяю этому столько времени, сколько нужно |
| | 1 | иногда, но это меня не беспокоит | 1 | | может быть, я стал меньше уделять этому внимания |
| | 0 | совсем не испытываю | 0 | | я слежу за собой так же, как и раньше |
| | | Я способен рассмеяться и увидеть в том или ином событии смешное | | | Я испытываю неусидчивость, словно мне постоянно нужно двигаться |
| 0 | | определенно, это так | | 3 | определенно, это так |
| 1 | | наверное, это так | | 2 | наверное, это так |
| 2 | | лишь в очень малой степени это так | | 1 | лишь в очень малой степени это так |
| 3 | | совсем не способен | | 0 | совсем не испытываю |
| | | Беспокойные мысли крутятся у меня в голове | | | Я считаю, что мои дела (занятия, увлечения) могут принести мне чувство удовлетворения |
| | 3 | постоянно | | 0 | точно так, как и обычно |
| | 2 | большую часть времени | | 1 | да, но не в той степени, как раньше |
| | 1 | время от времени | | 2 | значительно меньше, чем раньше |
| | 0 | только иногда | | 3 | совсем так не считаю |
| | | Я чувствую себя бодрым | | | У меня бывает внезапное чувство паники |
| 3 | | совсем не чувствую | | 3 | действительно, очень часто |
| 2 | | очень редко | | 2 | довольно часто |
| 1 | | иногда | | 1 | не так уж часто |
| 0 | | практически все время | | 0 | совсем не бывает |
| | | Я легко могу сесть и расслабиться | | | Я могу получить удовольствие от хорошей книги, фильма, радио- или телепрограммы |
| | 0 | определенно, это так | | 0 | часто |
| | 1 | наверное, это так | | 1 | иногда |
| | 2 | лишь изредка это так | | 2 | редко |
| | 3 | совсем не могу | | 3 | очень редко |

Д _____ Т _____

Для интерпретации необходимо суммировать баллы по каждой подшкале (Д и Т) в отдельности:

0-7 баллов норма (отсутствие достоверно выраженных симптомов тревоги и депрессии)

8- 10 баллов субклинически выраженная тревога/депрессия

11 баллов и выше клинически выраженная тревога /депрессия

Приложение В
(справочное)

Вопросник для оценки уровня физической активности

Обвести подходящий пункт.

| | |
|---|---|
| 1 | Я не занимаюсь интенсивной или умеренной ФА регулярно и не собираюсь начинать в ближайшие 6 месяцев |
| 2 | Я не занимаюсь интенсивной или умеренной ФА регулярно, но думаю о том, чтобы начать в ближайшие 6 месяцев |
| 3 | Я пытаюсь начать занятия интенсивной или умеренной ФА, но не делаю этого регулярно. |
| 4 | Я занимаюсь интенсивной ФА менее 3 раз в неделю или умеренной ФА менее 5 раз в неделю. |
| 5 | Я занимаюсь умеренной ФА по 30 мин день 5 дней в неделю в течение последних 6 месяцев (или более). |
| 6 | Я занимаюсь умеренной ФА по 30 мин день 5 дней в неделю в течение последних 6 месяцев (или более). |
| 7 | Я занимаюсь интенсивной ФА 3 или более раз в неделю в течение 1–5 месяцев |
| 8 | Я занимаюсь интенсивной ФА 3 или более раз в неделю в течение последних 6 месяцев (или более). |

Интерпретация: а) лица, физически неактивные и без намерений заниматься физическими упражнениями (по вопроснику номер 1);

б) лица, раздумывающие или пытающиеся что-либо предпринять (по вопроснику номера 2-4);

в) физически активные лица (по вопроснику номера с 5 по 8).