

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «ПЕРМСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
АКАДЕМИКА Е.А. ВАГНЕРА» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ГЕРАСИМОВА АНАСТАСИЯ ВЛАДИМИРОВНА

**Особенности и прогностическое значение ремоделирования
брахиоцефальных артерий у больных нестабильной стенокардией**

14.01.05 – Кардиология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор Я.Б. ХОВАЕВА

Пермь 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений.....	4
Введение	6
Глава 1 Обзор литературы.....	14
1.1 Ишемическая болезнь сердца. Нестабильная стенокардия. Современное состояние проблемы.....	14
1.2 Особенности ремоделирования артерий у больных сердечно – сосудистой патологией.....	16
1.2.1 Вклад изменения упруго - эластических свойств артерий в развитие заболеваний сердечно - сосудистой системы.....	19
1.3 Методы диагностики состояния артерий при ишемической болезни сердца, оценка их упруго – эластических свойств.....	20
1.3.1 Методы исследования сосудов, позволяющие оценить упруго-эластические свойства артерий: оценка скорости распространения пульсовой волны....	21
1.4 Оценка выраженности атеросклероза.....	25
1.5 Характеристика изменений сосудов при применении ингибиторов ангиотензин превращающего фермента.....	28
Глава 2. Материал и методы исследования.....	31
2.1. Объем и дизайн исследования	31
2.2 Клиническая характеристика пациентов.....	33
2.3 Методы исследования.....	40
2.4 Статистические методы исследования.....	48
Глава 3. Результаты собственного исследования.....	50
3.1 Характеристика общеклинических лабораторных данных.....	50

3.2 Характеристика брахиоцефальных артерий больных нестабильной стенокардией.....	51
3.2.1 Структурно-функциональная характеристика брахиоцефальных артерий.....	51
3.3 Характеристика скоростных показателей артерий эластического, смешанного и мышечного типов.....	66
3.4 Эндотелиальная функция артерий.....	68
3.5 Характеристика атеросклеротического процесса в изучаемых артериях.....	71
Глава 4. Динамика структурно – функционального состояния артерий эластического, смешанного и мышечного типов у больных нестабильной стенокардией на фоне терапии периндоприлом и эналаприлом.....	81
4.1 Динамика структурно-функционального состояния артерий разных типов больных нестабильной стенокардией спустя 3 месяца терапии периндоприлом и эналаприлом.....	81
4.2 Динамика структурно-функционального состояния артерий разных типов больных нестабильной стенокардией спустя 6 месяцев терапии периндоприлом и эналаприлом.....	91
Глава 5 Состояние брахиоцефальных артерий через год после первичного обследования.....	96
Обсуждение результатов.....	102
Выводы.....	110
Список литературы.....	111

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ИБС - ишемическая болезнь сердца

БЦО - брахиоцефальная область

АГ - артериальная гипертония

ПГС – плечеголовной ствол

ОСА - общие сонные артерии

ПОСА - правая общая сонная артерия

БПОСА - бифуркация правой общей сонной артерии

ЛОСА - левая общая сонная артерия

БЛОСА - бифуркация левой общей сонной артерии

ВСА - внутренние сонные артерии

ПВСА - правая внутренняя сонная артерия

НСА - наружные сонные артерии

ПНСА - правая наружная сонная артерия

ЛВСА - левая внутренняя сонная артерия

ЛНСА - левая наружная сонная артерия

ППА - правая плечевая артерия

ИМТ - индекс массы тела

КИМ - комплекс интима-медиа

V_{ps} - пиковая систолическая скорость кровотока

V_{ed} - максимальная конечно - диастолическая скорость кровотока

ТАМХ- усредненная по времени максимальная скорость кровотока

R_i - индекс периферического сопротивления

PI - индекс пульсации

SBI - индекс спектрального расширения

АТ- индекс ускорения пульсовой волны

Дсис - систолический диаметр сосуда

Д диаст - диастолический диаметр сосуда

АК - артериальный комплайнс

ПД - пульсовое давление

САД - систолическое артериальное давление

ДАД - диастолическое артериальное давление

МЮ - модуль Юнга

СПВ - скорость пульсовой волны

ИДА - изменение диаметра артерии за один сердечный цикл

КСД и КДД – конечно - систолический и конечно - диастолический диаметры
левого желудочка

КСО и КДО – конечно-систолический и конечно - диастолический объемы

ЛП - левое предсердие

ЛПВП - липопротеиды высокой плотности

ЛПНП - липопротеиды низкой плотности

ЛПОНП - липопротеиды очень низкой плотности

МЖП - межжелудочковая перегородка

ОХС - общий холестерин сыворотки

ССЗ – сердечно - сосудистые заболевания

ТГ - триглицериды

ТСЗ - толщина задней стенки

УО - ударный объем

ФВ - фракция выброса

Введение

Актуальность проблемы

ИБС – одно из самых распространенных заболеваний 21 века, которое является основной причиной смертности населения, в том числе в трудоспособном возрасте. Частота развития и прогрессирование ИБС увеличиваются с возрастом населения и тесно связаны с действием универсальных факторов риска: артериальная гипертония [172], гиперхолестеринемия [183], сахарный диабет [108], малоподвижный образ жизни, ожирение [182], курение [129], отягощенный семейный анамнез [176], которые определяют выраженность атеросклеротического процесса и переход стабильной стенокардии в нестабильную. Внедрение коронарографии позволило четко диагностировать локализацию и степень поражения сосудов сердца. При этом остаются нерешенными вопросы прогнозирования перехода в нестабильную форму заболевания. По данным ряда авторов независимыми предикторами прогрессирования ИБС являются развитие дисфункции эндотелия, артериальной жесткости, изменение КИМ и ремоделирование диаметра артериальных сосудов [116; 141; 58; 54; 16], но в этих работах не рассматривался одновременно комплекс сосудов брахиоцефальной области разного структурного типа, при нестабильной стенокардии, и у практически здоровых лиц.

Степень разработанности темы исследования. До настоящего времени нет комплексных исследований возрастной динамики ремоделирования сосудов брахиоцефальной области (БЦО) у больных нестабильной стенокардией с учетом структуры сосудистой стенки (эластический, смешанный и мышечный тип). Это важно, как с позиций ремоделирования сосудистой области, куда осуществляет выброс крови левый желудочек, так и сравнения типа ремоделирования сосудов с учетом структуры их стенки (эластический, смешанный, мышечный), т.к. коронарные сосуды относятся к мышечным. Не проведено сравнения с возрастной динамикой у практически здоровых лиц. Не изучены также селективные факторы риска, ведущие к функциональному и структурному ремоделированию этих сосудов и предикторы развития и обострения атеросклеротического процесса в сосудах. Не

исследована частота развития атеросклеротических бляшек, их функциональные характеристики в сосудах БЦО разного структурного типа у больных нестабильной стенокардией и практически здоровых лиц с учетом формирования предикторов заболевания и факторов риска прогрессирования процесса.

Актуальными остаются вопросы консервативного лечения ИБС, направленные на уменьшение ее прогрессирования, и сохранение длительности эффектов.

Цель работы: охарактеризовать динамику ремоделирования брахиоцефальных артерий с учетом морфологического типа (эластический, смешанный и мышечный) у больных нестабильной стенокардией и через год после ее развития.

Задачи исследования:

1. Изучить особенности структурного и функционального ремоделирования брахиоцефальных артерий разного типа у больных нестабильной стенокардией, оценить возрастную динамику в сравнении с практически здоровыми лицами, и формирование предикторов прогрессирования заболевания.
2. Изучить особенности и факторы риска развития атеросклеротических бляшек в брахиоцефальных артериях разного функционального типа у лиц без и с наличием нестабильной стенокардии, исходно и в динамике через год.
3. Оценить влияние на процесс ремоделирования сосудов ингибиторов АПФ, их влияние на независимые предикторы прогрессирования ИБС, их податливости к лечению и сохранение длительности эффектов с учетом приверженности больных к лечению.

Научная новизна: Установлено, что структурно-функциональная характеристика брахиоцефальных артерий у практически здоровых лиц постепенно изменяется с возрастом и не зависит от антропометрических и половых характеристик. Статистически достоверные изменения диаметров, КИМ, жесткости сосудов БЦО всех типов выявляются к 60-69 годам. Функциональные возможности эндотелия сосудов у практически здоровых лиц сохраняются до 60 лет. Возрастные изменения сосудов сочетаются с формированием атеросклеротических бляшек в сосудах

эластического и смешанного типов, которые по ультразвуковой картине характеризуются в основном как стабильные.

У больных с нестабильной стенокардией ремоделирование диаметров сосудов брахиоцефальной области идет неравномерно, раньше (к 40 годам) и в большей степени ремоделируется диаметр сосудов эластического типа (ПГС), затем – смешанного (к 60-69 годам), в меньшей степени – мышечного (к 60-69 годам). Процесс прогрессирует с возрастом и наиболее выражен в 60-69 лет. Фактором риска ремоделирования диаметров ПГС является повышенная насосная функция ЛЖ. Сформированное к 40 годам эксцентрическое ремоделирование ПГС усугубляется курением ($r=0,89$) и турбулентностью кровотока в сосудах ($r=0,65-0,87$). Структурное ремоделирование внутренней и средней оболочки сосудов брахиоцефальной области также протекает неравномерно: КИМ ПГС у больных мало отличается от здоровых во все возрастные периоды (40-49, 50-59, 60-69 лет). КИМ сосудов смешанного и мышечного типов у больных существенно больше уже к 40 годам. Одна из причин этого – нарушение функции эндотелиального релаксирующего механизма – у больных к 40 годам уже выявляется дисфункция ЭРМ 2 степени тяжести. Свойства стенки сосудов разного структурно-функционального типа брахиоцефальной области значительно отличаются от группы здоровых. В артериях эластического типа, отношение КИМ к внутреннему диастолическому диаметру, как количественный показатель ремоделирования средней оболочки, не отличается от здоровых лиц, а изменения жесткости стенки связаны, по-видимому, с изменением свойств и соотношения эластина и коллагена[134]. В сосудах мышечного и смешанного типов жесткость стенки у больных значительно больше, чем у здоровых, и увеличивается с возрастом. По нашим данным, это связано с повышением тонуса мышц средней оболочки (по данным показателя АТ) и массы мышц в стенке этих сосудов (по данным показателя КИМ/ДдВн) у больных с нестабильной стенокардией. Факторами риска этих изменений, по данным многомерного факторного анализа, являются повышение пульсового и систолического АД, а также триглицеридов, в то время как у здоровых лиц жесткость артерий БЦО связана с возрастными особенностями и курением.

Атеросклеротические бляшки формируются у больных на десятилетие раньше, чем у здоровых, чаще в сосудах эластического и смешанного типов, реже – в мышечных. Процент стеноза сосудов и площадь поражения увеличиваются с возрастом ($p=0,01$). Ультразвуковые показатели нестабильности бляшек выявляются у больных ИБС уже в возрасте 40-49 лет. По данным многомерного факторного анализа, нестабильность бляшек, в частности их неровный контур и гипоэхогенная структура, зависят от систолического ($\Phi_1=0,83$) и пульсового АД ($\Phi_1=0,73$) и возраста ($\Phi_1=0,69$).

Таким образом, с вероятностью рабочей гипотезы 0,95, маркерами нестабильной стенокардии можно считать увеличение внутреннего систолического диаметра ПГС до 12,4 мм и более, повышение КИМ ПВСА до 0,88 мм и более, повышение модуля Юнга ПГС до 236,8 кПа и более, дисфункцию эндотелия плечевой артерии 2 степени выраженности. По нашим данным, фактором риска ремоделирования диаметра артерий эластического типа БЦО является гиперфункция ЛЖ сердца, а прогрессирования – курение и турбулентность кровотока. Факторами риска ремоделирования КИМ артерий смешанного и мышечного типов являются турбулентное течение крови на фоне нарушения ЭРМ, а повышения жесткости сосудов БЦО – пульсовое и систолическое давление в сочетании с увеличением триглицеридов крови. Факторами риска развития бляшек являются турбулентность кровотока ($r=0,78-0,99$), нарушение ЭРМ ($r=-0,58 - r=-0,95$), дислипидемии ($r=0,68-0,92$), факторами риска нестабильности бляшек являются повышение систолического и пульсового давлений и возраст.

Показано, что применение периндоприла в составе комплексной терапии приводит к обратному ремоделированию сосудов мышечного и смешанного типов (диаметр, КИМ, модуль Юнга) в результате улучшения эндотелиального релаксирующего механизма. Проведена оценка состояния брахиоцефальных артерий через год после применения комплексной терапии у больных с нестабильной стенокардией, показано, что эффекты сохраняются лучше у больных, приверженных терапии.

Теоретическая и практическая значимость работы

У пациентов с нестабильной стенокардией эксцентрическое ремоделирование ПГС имеет место уже к 40 годам, к этому же времени происходит ремоделирование эндотелия и средней оболочки сосудов мышечного и смешанного типов, и формирование дисфункции эндотелия 2 степени тяжести. По нашим данным, имеется корреляция высокой и средней степени между нарушением ЭРМ, турбулентностью кровотока и размерами и количеством атеросклеротических бляшек в сосудах ($r=0,67-0,84$), а их нестабильность (неровный контур, гипозхогенность) коррелирует с систолическим ($\Phi=0,86-0,88$) и пульсовым ($\Phi=0,70-0,79$) давлением и возрастом ($\Phi=0,68$). Поэтому профилактика развития нестабильной стенокардии, и её осложнений должна проводиться заранее, в 30-40-летнем возрасте. По нашим данным, факторами риска для развития дисфункции ЭРМ являются диастолическое давление ($r=0,87$), мужской пол ($r=0,75$), возраст ($r=0,69-0,76$), повышенное содержание ТГ в крови ($r=0,60$). Проведение комплексного лечения с включением иАПФ (периндоприла и эналаприла) показало, что применение иАПФ ведет к уменьшению процессов ремоделирования артерий смешанного и мышечного типов, улучшению ЭРМ, результат сохраняется в течение полугода-года, если больные привержены лечению.

Положения, выносимые на защиту

1. У больных нестабильной стенокардией ремоделирование брахиоцефальных артерий выражено уже в 40-49 лет и зависит от структурного типа сосудов. Предикторами развития нестабильной стенокардии являются увеличение диаметра и жесткости сосудов эластического типа, утолщение КИМ сосудов мышечного типа, снижение активности эндотелиального релаксирующего механизма. Факторы риска, вызывающие структурно - функциональное ремоделирование сосудов эластического и мышечного/смешанного типов, различны.

2. Атеросклеротические изменения БЦА у больных ИБС формируются раньше, чем у лиц без ИБС, их развитие ассоциируется с турбулентностью кровотока и дисфункцией эндотелия. Атеросклеротические бляшки локализуются в артериях всех типов и в половине случаев характеризуются по ультразвуковой картине как «нестабильные». Нестабильность бляшек коррелирует с систолическим и пульсовым давлением и возрастом.
3. Применение периндоприла в комплексной терапии больных нестабильной стенокардией в течение 6 месяцев сопровождается улучшением упруговязких свойств артерий, показателей эндотелиальной функции артерий мышечного типа.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты работы внедрены в практику отделения функциональной диагностики (зав. к.м.н. Иванова Н.В.) и отделения кардиологии (зав. к.м.н. Перепелицына О.Н.) ГБУЗ ПК ГКБ №2 имени Ф.Х. Граля. Материалы диссертации используются в учебном процессе на кафедре терапии и семейной медицины ФДПО ФГБОУ ВПО «Пермский государственный университет им. ак. Е.А. Вагнера» Минздрава России».

Степень достоверности и апробация результатов. Достоверность полученных в ходе исследования результатов обусловлена достаточным объемом выборки, рассчитанным по формулам электронного калькулятора расчета выборки с учетом размера генеральной совокупности, применением репрезентативного наблюдения методом случайного отбора с использованием современных методов исследования системы кровообращения. Статистическая обработка данных проведена с использованием программного статистического пакета Statistica 7.0. методами сравнительного, корреляционного и многомерного факторного анализом, она показала значимость результатов и выводов с вероятностью рабочей гипотезы более 0,95. Результаты исследования представлены в виде средней величины и ее ошибки ($M \pm m$).

Диссертационная работа апробирована на заседании научной проблемной комиссии по кардиологии и терапии 22.12. 2017г ФГБОУ ВО «ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России.

Публикации: По материалам диссертации опубликовано 5 печатных работ, в том числе 4 в изданиях, рекомендованных экспертным советом ВАК по медицине для публикации результатов исследований по кандидатским диссертациям.

Связь работы с научными программами

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ ФГБОУ ВО «ПГМУ имени академика Е.А.Вагнера» Минздрава России, номер государственной регистрации темы 115030310059

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация по поставленной цели, задачам и полученным результатам соответствует паспорту специальности 14.01.05 – кардиология.

Личный вклад автора в исследование

Личный вклад автора в сбор и обработку материала, его анализ и подготовку к публикациям составил 80%. Наблюдение за пациентами, дуплексное исследование сосудов, создание компьютерной базы данных, статистическая обработка и обобщение результатов, подготовка публикаций по теме диссертации, и ее написание выполнены автором лично. На основании изучения данных литературы, использования практического опыта ведения пациентов автором под руководством профессора Я.Б. Ховаевой была сформулирована гипотеза, что позволило определить цель и задачи исследования, разработать дизайн, выбрать оптимальные методы для решения поставленных задач.

Объем и структура диссертации

Диссертация представляет собой рукопись на русском языке объемом 137 машинописных страниц и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 3-х глав, посвященных результатам собственного исследования, и заключения, которое включает обсуждение, выводы и

практические рекомендации. Список цитируемой литературы содержит 212 источников, из которых 104 отечественных и 108 зарубежных. Работа иллюстрирована 47 таблицами, 11 рисунками.

Получено разрешение локального этического комитета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации

на проведение научного исследования с участием человека (протокол №6 от 03.06.2014г).

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. ИБС. Нестабильная стенокардия. Современное состояние проблемы

Ишемическая болезнь сердца занимает ведущее место во всех странах мира и обуславливает социальную и медицинскую значимость. Частота развития и прогрессирования ИБС увеличиваются с возрастом и зависят от таких факторов риска, как: артериальная гипертония [172], гиперхолестеринемия [183], сахарный диабет [108], малоподвижный образ жизни [181], курение [129], отягощенный семейный анамнез [176], которые определяют выраженность атеросклероза и с высокой вероятностью приводят к развитию ИБС (97—98% [35]). В 2004 году Ковалев И.А. высказал мнение о том, что атеросклероз возникает из-за дислипидемии и способствует появлению в интиме сосудов частичек липидов и холестерина и предложил характеризовать атеросклероз как заболевание артерий разного морфологического типа с хроническим течением [38]. Кухарчук В.В. и соавторы подтверждают это, и говорят, что это воспаление в течение 10-20 лет может не проявляться клинически [44]. В настоящий момент продолжается поиск инфекционного агента (или агентов), ответственных за инициацию этого воспаления [80].

История изучения атеросклероза начинается с появления термина «атерома» в 1755 году, которым Геллер описывал найденные изменения в сосудах. В 1789 году химик А. Фуркруа выделил вещество, которое Мишель Шеврель в 1815 году назвал «холестерином». В 1833 году в литературе звучит термин «артериосклероз», который предлагает Lobstein и только к 1904 году Marchand вводит такое понятие, как «атеросклероз». Спустя 11 лет Аничков описывает атеромы и создается инфильтрационная теория атеросклероза [24]. К 2017 году описано семь теорий развития атеросклеротического процесса:

1. дисфункции эндотелия.

2. липопротеидной инфильтрации, вследствие образования липопротеидов в стенке артерий.
3. Аутоиммунная – из-за инфильтрации сосуда макрофагами и лейкоцитами.
4. Вирусная.
5. Пероксидная - вследствие патологии антиоксидантной системы
6. Генетическая – из-за наследственного гена, который нарушает целостность стенки сосуда.
7. Моноклональная - появление копии гладкомышечных клеток [38; 62; 24].

В 1994 году после проведенного исследования CardiovascularStudy становится известно о субклиническом течении атеросклероза и его прогрессировании с возрастом, что подтверждается исследованием Jaffera F.A в 2002 году. Burke A.P в 2001 году исследовал мужчин, которые погибли от внезапной сердечной смерти и выяснил, что атеросклероз без явной клинической симптоматики может протекать злокачественно, а именно протекать с разрывами бляшек и приводить к смертельным исходам, т.е. ассоциируется с повышенным кардиоваскулярным риском. Lorenz M.W. (2007г) высказал мнение о необходимости измерения толщины КИМ сосудов брахиоцефальной области, т.к. ее увеличение может являться предиктором развития и прогрессирования заболеваний сердечно – сосудистой системы.

Карпов Ю.А. 2001 году описал важность изучения функции эндотелия сосудов и предположил, что нормальный эндотелий препятствует образованию атером за счет пролиферации гладкомышечных клеток, а нарушение его функции ведет к нарушению сосудистого тонуса артерий и активации механизма развития атерогенеза. Тогда же он описал наличие корреляций факторов риска ИБС и эндотелиальной дисфункцией. Поэтому изучение свойств эндотелия остается актуальным и сейчас.

Морошкин в 2012 году описал частоту поражения сосудов бляшками, выяснил, что в первую очередь поражаются сосуды шеи и аорта, при этом в плечеголовном стволе и внутренних сонных артериях бляшки образуются несколько реже, чем в общих сонных [54; 62]. Показано, что спазм артерий сердца, воспаление и дисфункция эндотелиального релаксирующего механизма увеличивают риск развития острых сердечно - сосудистых событий [161].

Несмотря на большое количество исследований, остаются не изученными факторы, которые могут способствовать переходу стабильной ИБС в нестабильную.

1.2. Особенности ремоделирования артерий у больных сердечно - сосудистой патологией

Механизм, который отвечает за кровоток, развитие и прогрессирование атерогенеза, а так же сосудистый резерв называют сосудистым ремоделированием [156], но он не всегда является положительным и зачастую приводит к развитию и прогрессированию заболеваний сердца и сосудов [39]. Патологиологи говорят о ремоделировании, как о структуре с новыми функциями, которая приобретает эти функции сначала для адаптации, потом служит ключевым звеном патологических изменений сосудов, в виде нарушения их упруго-эластических и структурных свойств [120; 131; 198; 66]. Типы этих изменений могут быть различны: концентрическое, когда просвет сосуда становится меньше, возрастает давление и уменьшается кровоток и эксцентрическое, когда кровоток увеличивается.

Была установлена связь между ремоделированием сосудистого русла и артериями сердца [141]. Развитие атеросклероза в коронарных артериях тесно связано с состоянием аорты, которая при атеросклерозе теряет упруго-эластические свойства, возникает нарушение снабжения артерий сердца кровью в диастолу. Например, при нестабильном течении ишемической болезни сердца происходит расширение крупных артерий, увеличение их жесткости, изменение и нарушение соотношения эластина и коллагена [148; 104].

Многие авторы подтверждают наличие параллельно протекающего ремоделирования в сосудах сердца и периферии. В 1995 году в работе Anderson T.J.

описал наличие взаимосвязей между ремоделированием в плечевой артерии и изменениями в коронарных сосудах [106]. Bonni Syeda с соавторами в 2003 году исследовали растяжимость артерий мышечного типа и получили достоверную связь этих изменений с атеросклеротическими изменениями в сосудах сердца [194; 52; 121].

Однако, не все исследования, посвященные этому вопросу, находили такую зависимость. Nickler R.B. в своих работах не нашел взаимосвязи между изменениями жесткости сосудов, и распространенностью атеросклеротического процесса [136]. Подобные результаты были получены Megnien J.L [169].

Соколов К.В. (2007г) и Генкель Б.Б. (2016г) подтвердили сложность механизма ремоделирования и сделали вывод, что при воздействии на определенные его звенья можно добиться снижения риска сосудистых и сердечных осложнений. Исследование КИМ при помощи ультразвуковых методов позволяет выявить начальные проявления ремоделирования и оценить его в динамике, а так же характеризовать выраженность атеросклероза [40;85;86]. Для оценки предрасполагающих факторов в развитии инфаркта и инсульта так же широко используется показатель толщины КИМ [50; 123]. Kazmierski R в 2004 году описал, что толщина КИМ равная 1,2 мм не вызывает сужение просвета артерии, тогда как при дальнейшем нарастании КИМ происходит изменение просвета в виде его сужения. Таким образом, ремоделирование происходит не только в стенке сосуда, но и в его просвете за счет КИМ [1; 37].

В работах Fuentes В. 2002, HankJuo S. 2004 и Стражеско И.Д 2016 г предлагается рассматривать увеличение толщины КИМ как маркера раннего распространенного атеросклероза.

Степень утолщения КИМ и формирование атеросклеротических бляшек зависят от гипертонии, и ее длительности, возраста, массы тела и изменений в артериях сердца [3;8;10;48;56; 63; 70; 97;138].

Kitamura A. et al. нашли зависимость толщины КИМ от возраста, гипертензии, сахарного диабета и пола, однако в их исследовании такая зависимость не выявлялась для липидов сыворотки и курения [147].

Во многих исследованиях выделяются отдельные части артерий, такие как: каротидная бифуркация, внутренняя сонная артерия, которые с большей вероятностью и частотой предрасположены к образованию бляшек, утолщению КИМ. Вследствие этого измерение там толщины КИМ может быть лучшим предиктором сосудистых изменений [55;11; 160].

В то же время, есть работы, в которых говорится о недостаточно достоверных данных по оценке значимости толщины КИМ как фактора риска развития сосудистых катастроф [199].

1.2.1 Вклад изменения упруго - эластических свойств артерий в развитие заболеваний сердечно - сосудистой системы

В клинической медицине часто изучаются показатели, характеризующие упруго-эластические свойства артерий. Давно известно, что нарастание жесткости артерий провоцирует появление и прогрессирование сердечно - сосудистых осложнений [6;30]. Современным методом для определения изменений упруго — эластических свойств артерий является ультразвуковое исследование, при котором исследуются артерии в В — режиме, далее производится расчет параметров, таких как: коэффициент эластичности, модуль Юнга и Петерсона, СРПВ [12;42]. Во время проведения исследований в динамике было выявлено, что повышение показателей, характеризующих жесткость артерий эластического типа, увеличивают как сердечную смертность в виде повторных инфарктов и инсультов, так и общую [31;32].

Ромашова А.А. изучала влияние повышения СРПВ в аорте на больных с инфарктом миокарда и без него, а так же оценивала прогноз при сочетанном наличии факторов риска. Было выяснено, что СРПВ в аорте значительно выше у лиц с острым коронарным синдромом, особенно при наличии в анамнезе более трех факторов риска одновременно. В группах со стабильной стенокардией и группе сравнения СРПВ оказалась существенно ниже [81;29]. Так же найдена взаимосвязь повышенного АД, СРПВ и увеличение индекса массы миокарда левого желудочка, что говорит о едином механизме формирования поражения сердца и сосудов [41; 134].

1.3. Методы диагностики состояния артерий при ишемической болезни сердца, оценка их упруго-эластических свойств

1.3.1. Инвазивные методы оценки сосудов

К инвазивным методам оценки сосудов относится рентгенконтрастное ангиографическое исследование, выполнение введения катетера в артерию с встроенным датчиком УЗИ. Эти методы выявили новые особенности в процессе формирования бляшки и показали, что атеросклеротическое пятно исходно образуется под интимой артерии и в дальнейшем движется к медию, стенка становится толще, а стеноз не определяется. Иными словами происходит ремоделирование и увеличение площади исследуемой артерии, при этом бляшки увеличиваются в размерах, а просвет артерии не изменяется. При проведении ангиографии с контрастом вышеописанные изменения не удается зафиксировать, т.к. если просвет не изменился, то измененные участки будут видны в виде нормы. Если бляшка будет занимать 40% от площади сечения артерии, то будет происходить ее сужение [82].

При помощи вышеперечисленных методов, возможно, точно рассчитать растяжимость, эластичность сосудов, по отношению давление/диаметр сосуда. Данные методы используются редко, т.к. после их проведения возникающие осложнения превышают пользу, поэтому используются достаточно редко [49].

1.3.2. Неинвазивные методы исследования сосудов

Лидирующее место в нише безоперационных методов исследования занимает ультразвуковое исследование [102]. Им можно оценить морфологию КИМ, стенки и с достаточно большой точностью выявить изменения эхоструктуры, появление разрывов и неровностей сосуда, охарактеризовать показатели тока крови, а также оценить эффективность медицинских вмешательств в динамике [88; 110]. К плюсам данной методики относятся: доступность, безопасность и меньшая стоимость, в сравнении с другими методиками, например с МРТ, которое ограничено еще и низкими воспроизводимым результатом [61]. Достаточно точно можно оценить жесткость артерий на разных уровнях при помощи доплера (региональный, локальный). Для этого используются: определение податливости, растяжимости, эластичности и, скорости распространения пульсовой волны (описано в разделе 1.3.3)

Податливость (С) стенки сосуда это изменение объема на единицу давления. Податливость отображает наклон соотношения давление/объем. Используется для оценки артерий одинакового диаметра, поэтому используется не часто.

Растяжимость сосуда (D) характеризуется как относительное изменение диаметра или объема на повышение давления [67]. Растяжимость рассчитывается исходя из объема и податливости, используется для артерий разного размера.

Коэффициент жесткости (β) – отношение логарифма (АДС/АДД) и относительного изменения диаметра сосуда. По этому коэффициенту судят об эластических свойствах сосуда, которые не зависят от его диаметра [67].

Модуль эластичности (Ер) – изменение давления, которое потребуется для растяжения стенки сосуда при установленной длине сосуда.

Модуль эластичности на единицу площади (Es), дает характеристику напряжению 1 см толщины сосудистой стенки при увеличении диаметра сосуда в два раза [49].

В зависимости от диаметра артерии определяется и ее функция, проводящая (мышечный тип) или буферная (эластический тип). Поэтому является важным оценка артерий в зависимости от преобладания того или иного слоя.

К неинвазивным методам оценки сосудов относят и плетизмографическое, сфигмографическое, осциллографическое исследование, магнитно-резонансную томографию, амбулаторный хронометраж тонов по Короткову.

1.3.3. Методы исследования сосудов, позволяющие оценить упруго-эластические свойства артерий: оценка скорости пульсовой волны у больных ИБС

На настоящий момент оценка региональной артериальной жесткости при помощи исследования скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) является одним из самых распространенных методов исследования изменений упруго-эластических свойств артерий. Этот показатель отражает степень поражения артериальной стенки в данный момент времени, в отличие от классических факторов риска (курение, возраст, дислипидемия и др.) [2].

СРПВ зависит от уровня АД, что является минусом данного метода [17].

Сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (САVI) - оценивает сосудистую ригидность и решает проблему с воздействием АД, по которому более точно судят о жесткости исследуемых артерий. Достаточно часто используется и не требует специального обучения.

Оценка скорости распространения пульсовой волны (PWV) производится по промежутку между датчиками и временем задержки между волнами, которое является независимым от исследуемого сигнала волны, давления, потока или диаметра.

Важность определения СРПВ доказана при отягощенной наследственности по ССЗ, СД, у людей с гиподинамией, ожирением, курением, дислипидемией, нарушением толерантности к углеводам, хронической болезни почек [71; 35; 95; 100]. Особое внимание уделяется оценке изменений показателей жесткости артериальной стенки при ИБС и артериальной гипертензии, предиктором развития которых и является повышение СРПВ [43; 46; 103; 126].

Поэтому СРПВ включено в перечень важнейших критериев субклинического поражения органов-мишеней и неоднократно упоминается в последних европейских рекомендациях по артериальной гипертензии, принятых в 2013 году, его пороговое значение находится на уровне 10 м/с [126].

Дроботя Н.В и др. (2016г) подтвердили, что повышение показателя жесткости аорты и магистральных артерий увеличивает постнагрузку на сердце, вследствие чего развивается гипертрофия ЛЖ и его диастолическая дисфункция [27]. Большое значение в ремоделировании упруго - эластических свойств артерий оказывают резистивные сосуды, к которым относятся мелкие артерии, артериолы и венулы мышечного типа. Они влияют на величину общего сопротивления сосудов, повышение которого способствует еще большему развитию гипертрофии ЛЖ и его дисфункции [27]. Это подтверждает необходимость дальнейшего изучения ремоделирования артерий, в зависимости от морфологической особенности строения их стенки (эластический, смешанный и мышечный). Исследования последних лет показывают, что частота возникновения сердечно - сосудистых осложнений зависит от состояния магистральных сосудов больных ИБС. В исследовании 2015г, проведенном Жуковой А.Е. доказана связь прогрессирования ИБС, в виде развития ОИМ с увеличением СРПВ, выяснено, что в группе больных с перенесенным ОИМ СРПВ достоверно больше, чем в группе пациентов с нестабильной стенокардией, что еще раз подтверждает использование СРПВ для диагностики прогрессирования ИБС [29].

1.4 Оценка выраженности развития атеросклероза в сосудах

Атеросклеротические бляшки являются важной характеристикой ремоделирования артерий, их морфологическая особенность, плотность, состояние поверхности и оценка процента стеноза играют важную роль для оценки риска возникновения сердечно – сосудистых осложнений [121]. Лидирующее место для выяснения этого занимают ультразвуковые методы. В литературе описана точность данного метода, например кровоизлияния, визуализируются в 72-94%, а специфичность 65-88%. Несколько меньшая чувствительность описана для диагностики изъязвлений бляшек, которая имеет тенденцию к снижению при возрастании степени стеноза и составляет 30-90% [209].

Впервые Reiluv 1938 году предложил разделить атеромы на гомогенные (однородные по составу) и гетерогенные (неоднородные по составу). В 1947 году Иценко В.В. классифицировал бляшки на два основных типа: гиперэхогенные с ровной поверхностью и гетерогенные, преимущественно гипоэхогенные с неровным контуром с зонами кровоизлияний и участками образования частей холестерина различной давности. Предложил бляшки первого типа оценивать как стабильные с низким риском возникновения сердечно – сосудистых осложнений, а второго типа как нестабильные, которые с высокой вероятностью могут приводить к возникновению сердечно – сосудистых катастроф. Позднее, в 1988 году Gray — Weale и соавторы описал классификацию, которая используется и в настоящее время. Бляшки гипоэхогенной структуры обозначил как бляшки первого типа; гетерогенные бляшки с преобладанием гипоэхогенного компонента с незначительными гиперэхогенными включениями, отнес к второму типу; к третьему типу отнес бляшки гетерогенной структуры с преобладанием гиперэхогенной структуры и незначительными гипоэхогенными включениями; четвертый тип-это однородные гиперэхогенные и пятый тип - гиперэхогенная бляшка с выраженной

акустической тенью, которая возникает вследствие кальциноза и обладающая плохой визуализацией.

В последующем Галкин П.В. 2000г несколько модифицировал данную классификацию и предложил характеризовать бляшки по их клиническим проявлениям [15]. Выделил стабильные, нестабильные, осложненные и кальцинированные бляшки. Для фиброзной, клинически стабильной бляшки характерна однородная гиперэхогенная структура и ровный контур, для клинически нестабильной бляшки наоборот характерна однородная гипоэхогенная структура с высоким риском ее изъязвления и кровоизлияния. По бляшке этого типа можно судить о прогрессировании атеросклероза. О наличии осложненных атером можно судить по их гетерогенной структуре и неровному контуру, такие бляшки характеризуются наличием изъязвлений и кровоизлияний и бляшки, которые не визуализируются при проведении УЗИ - с высоким содержанием кальция, который дает акустическую тень и в большинстве случаев приводит к гипердиагностике процента стенотического поражения. Решить эту проблему помогает доплеровский спектр, применение которого снижает риск ошибки.

G.-M. VonReutern, M.-W. Goertler и соавторы в 2012 году выделили три степени стеноза: легкую (0—40%), умеренную (50—60%) и выраженную (70—100%) [186].

По данным Уразалина С.Ж. с соавторами (2012г) клинически значимыми изменениями являются изъязвление, кровоизлияние и гипоэхогенные («мягкие») атеромы. При проведении ими исследования было выяснено, что у пациентов со стабильной стенокардией увеличивается риск развития коронарных событий при преобладании гипоэхогенных атером [97]. Mc Carthy M. et al. (1999г) описывают, что морфологическая ультразвуковая характеристика бляшек напрямую связана с возникновением сердечно - сосудистых осложнений у больных, поэтому детальное исследование бляшек и оценка характера их модификации при различных заболеваниях является очень важной [165].

Вышеперечисленные ультразвуковые особенности атером подтверждаются и патологоанатомическими характеристиками. Mazzone A.M. и др., а позднее и Schulte – Altedorneburg G., Droste D.W обнаружили, что гипоэхогенная атерома содержит включения липидов, холестерина, участки фиброза, часто имеет кровоизлияния, усиливающие рост бляшки [163; 192]. Это все с высокой вероятностью приводит к образованию тромба и зон некроза, а сосуды на покрышке бляшки становятся источником кровоизлияний, которые могут приводить к разрушению атеромы и увеличению ее объема [22;165]. Федорина Т.А. при проведении микроскопического исследования осложненных бляшек так же подтвердила связь эхогенности и особенностей контура атером с вероятностью появления острых сердечно - сосудистых осложнений [98]. Таким образом, на риск возникновения сердечно - сосудистых осложнений влияют такие ультразвуковые характеристики, как процент стеноза, состояние контура атером, наличие фиброза.

Не смотря на достаточно большое количество работ по изучению атеросклероза, остаются не исследованными частота развития атеросклеротических бляшек, их функциональные характеристики в сосудах разного структурного типа брахиоцефальной области у больных нестабильной стенокардией и практически здоровых лиц с учетом формирования предикторов заболевания и факторов риска прогрессирования процесса.

1.5. Характер изменений сосудов при применении ингибиторов АПФ

В настоящее время ингибиторы АПФ входят в стандартные рекомендованные схемы лечения при АГ, ИБС, ХСН [72;73;74].

В 2008 году Dzau V. и другие выяснили положительное влияние препаратов группы иАПФ на частоту развития острых сердечно - сосудистых осложнений [120]. В 2010 году Стуров С.В. высказал мнение, что препараты данной группы при длительном применении уменьшают толщину гладкомышечного слоя и повышают чувствительность эндотелия к вазодилататорам, тем самым приводят к уменьшению частоты ишемических атак [89].

Исследования последних десятилетий показали положительную роль применения препаратов данной группы в клинике, в том числе:

- 1) PROGRESS, в котором за пациентами принимающими периндоприл 4 мг и индапамид 1,5 мг наблюдали 4 года и опубликовали данные о снижении риска острых сердечно - сосудистых событий, в том числе достоверное снижение (на 21%) инфаркта миокарда, инсульта и на 38%- сердечной недостаточности [180],
- 2) EUROPA проводилось при использовании периндоприла 8 мг. Выяснено, что его применение приводило к снижению риска смерти от сердечно - сосудистых катастроф на 20% [124],
- 3) CAMELOT- при применении амлодипина 10 мг и эналаприла 20 мг изучали прогноз ишемической болезни сердца и прогрессирование атеросклероза после проведения ультразвукового исследования. Было выявлено некоторое увеличение объема бляшек при применении данных препаратов, однако, в сравнении с плацебо наблюдалось небольшое снижение общего риска [173].
- 4) PEACE (2004г), оценивалось влияние иАПФ (трандоприла) на течение стабильной стенокардии. Был сделан вывод, что данной категории больных с низким сердечно - сосудистым риском, добавление к лечению препарата данной

группы не сопровождается дополнительным снижением риска сердечно – сосудистых осложнений [181].

Профессор В.Pitt, после анализа всех данных высказал мнение о применении эналаприла у больных с ишемической болезнью сердца и подчеркнул, что эналаприл может назначаться только тем пациентам с ИБС, у которых присутствуют дополнительные факторы сердечно - сосудистого риска (сахарный диабет, гиперлипидемия, сердечная недостаточность, постинфарктный кардиосклероз и др.) [184]. Подвел итог, что при лечении стабильной ИБС лучше применять периндоприл. Это подтвердило и исследование PERTINENT, по данным которого периндоприл 8 мг, вследствие своего васкулопротективного и антиатеросклеротического действия улучшал прогноз у больных со стабильной формой ИБС [181].

Несмотря на большой объем проведенных исследований, на сегодняшний день не проведена оценка влияния препаратов данной группы на сосуды брахиоцефальной области, в зависимости от структуры их стенки (эластический, мышечный и смешанный) у больных с нестабильным течением ИБС. Так же не решенным остается вопрос о влиянии на процесс ремоделирования сосудов ингибиторов АПФ, несмотря на их широкое применение.

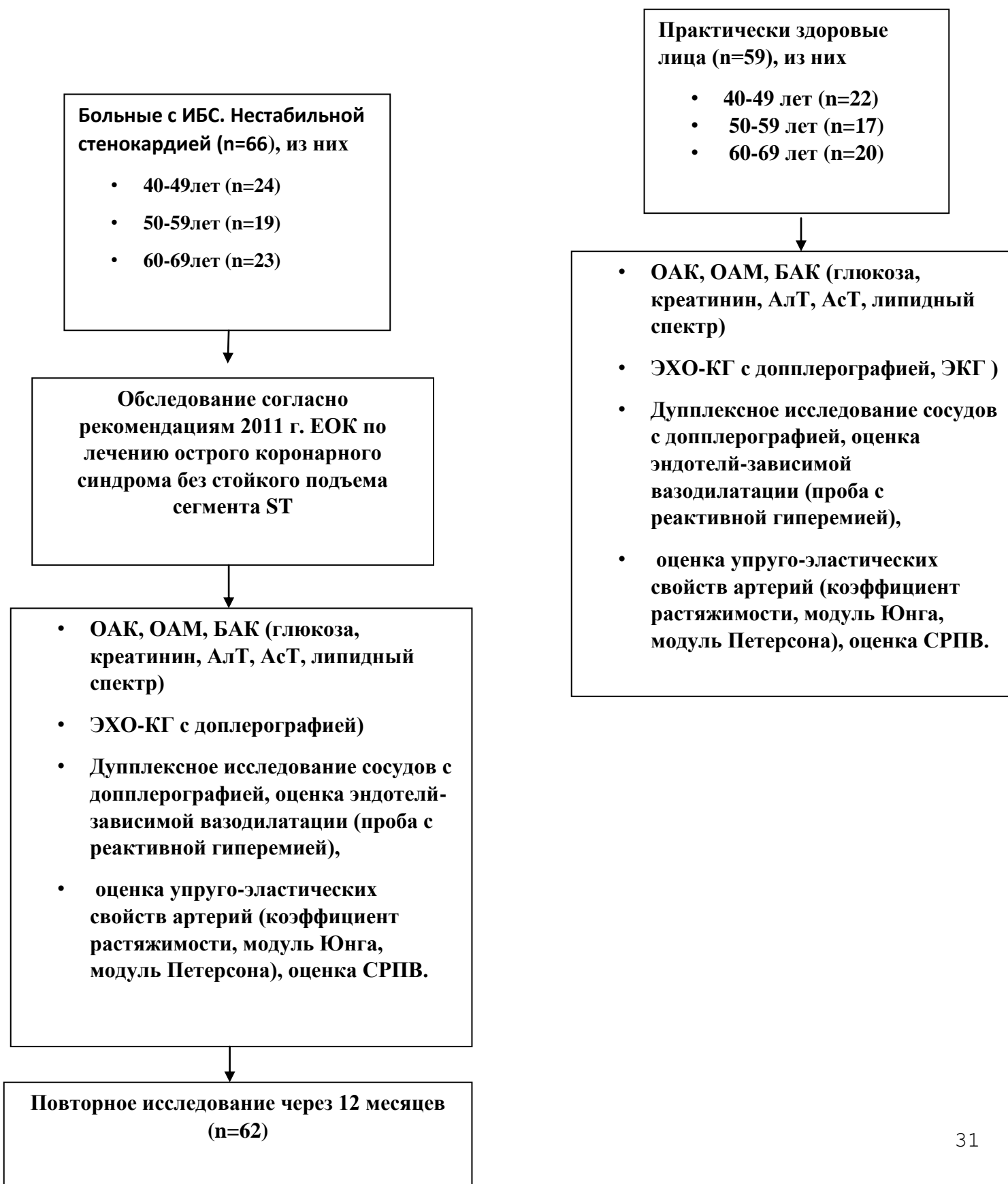
Таким образом, можно сказать что, в настоящее время существует достаточно доступные методы диагностики атеросклероза, в частности - УЗИ. Этот метод позволяет изучить морфологические и функциональные особенности сосудов, а также оценить степень выраженности в них атеросклеротического процесса. Однако недостаточно данных по характеру изменений в сосудах, в зависимости от структуры сосудистой стенки (эластический, смешанный и мышечный тип), в частности, это относится к сосудам брахиоцефальной области, при различной патологии, в том числе, при нестабильной стенокардии. Недостаточно данных об особенностях изменений сосудов этой области, в зависимости от возраста, пола, как у здоровых, так и у больных. Так же недостаточно данных о влиянии иАПФ, в

частности эналаприла и периндоприла, на состояние сосудов БЦО у больных с нестабильной стенокардией.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Объем наблюдения и дизайн исследования

Выполнено простое выборочное открытое проспективное исследование. Дизайн работы представлен на рисунке 2.1.



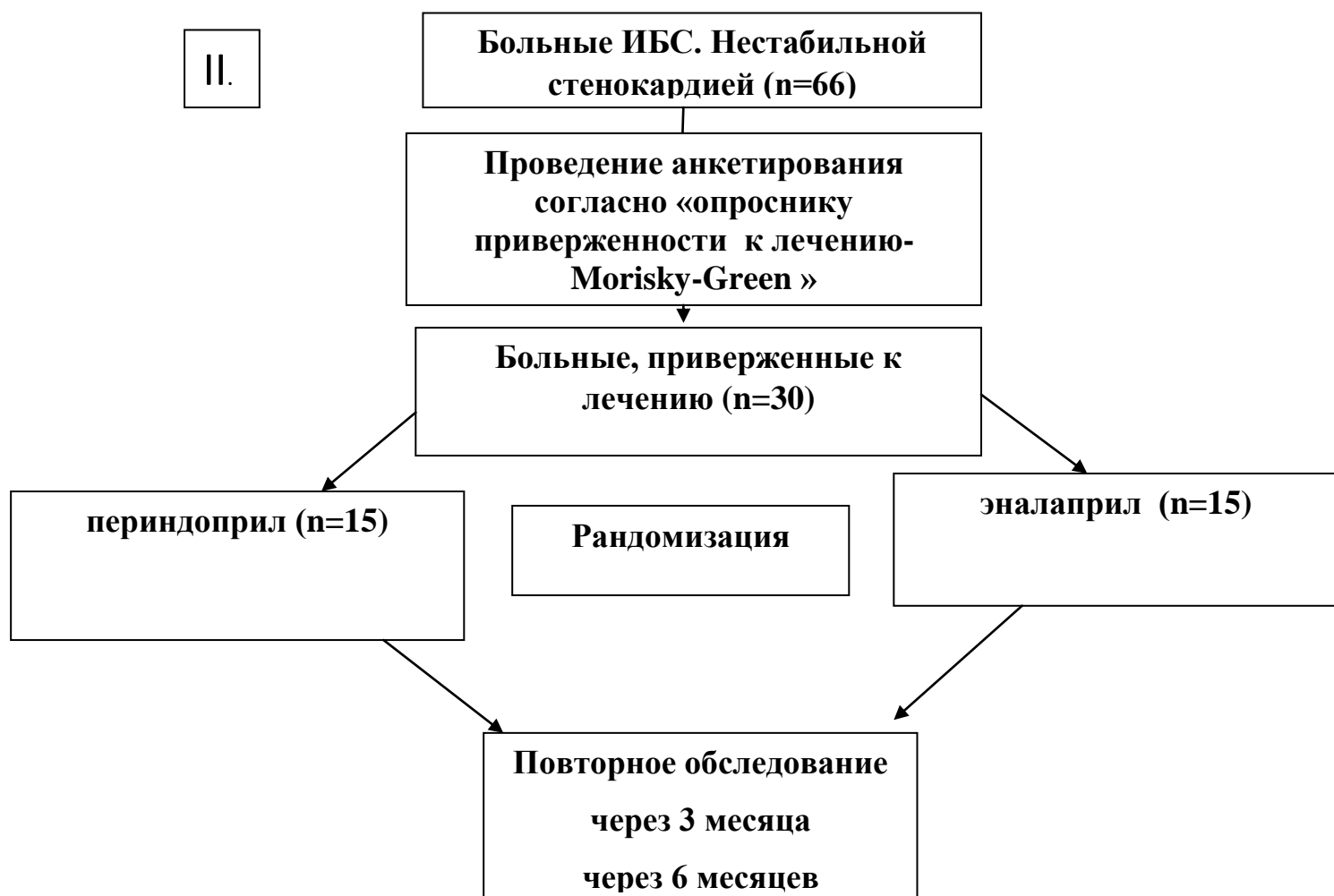


Рисунок 2.1. Дизайн исследования

Промежуточным явилось исследование 30 пациентов с нестабильной стенокардией через 3 и 6 месяцев от исходного обследования, в котором проводилась оценка динамики структурно-функциональных показателей БЦА после трех и шести месяцев приема в комплексной терапии эналаприла или периндоприла. Для этого 30 больных были рандомизированы на две группы по 15 человек.

2.2 Клиническая характеристика пациентов

Исследование проводилось в период с 2011 по 2013 г. в ГКБ№2 им.Ф.Х Граля.

Для достижения поставленных задач определены критерии включения в исследование:

1. Больные нестабильной стенокардией (IВ класс поBraunwald)
2. возраст от 40 до 70 лет
3. письменное согласие пациента на участие в исследовании.

Критерии исключения:

1. Несоответствие критериям включения
2. Пороки сердца любой этиологии
3. Хроническая сердечная недостаточность III и IV функционального класса
4. острое расстройство мозгового кровообращения
5. Острые инфекционные или паразитарные заболевания
6. Онкологические заболевания
7. Болезни эндокринной системы
8. Такие сопутствующие заболевания органов пищеварения, как вирусные гепатиты, язвенный колит, язва желудка и ДПК в обострении
9. Беременность, лактация
10. Психические заболевания
11. Анемия
12. Болезни почек
13. Системные заболевания соединительной ткани

14. Другая тяжелая соматическая патология

Все пациенты представили письменное добровольное информированное согласие в соответствии с п. 4.6.1. Приказа №136 (ОСТ 91500.14.0001-2002) Министерства здравоохранения Российской Федерации, международными этическими требованиями ВОЗ, а так же Хельсинской декларации всемирной медицинской ассоциации (Этические принципы проведения медицинских исследований с участием людей в качестве объекта исследования, 1993).

Проводилось обследование 66 больных с диагнозом «ИБС. Нестабильная стенокардия» (40 мужчин и 26 женщин), который был установлен в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов по ведению пациентов с острым коронарным синдромом без стойкого подъема сегмента ST (2011) [74], а так же данных лабораторных и инструментальных исследований, клинической картины заболевания. Исследование проводилось проспективно через год.

При повторном исследовании через год отклик составил 94% (2-е отказались от обследования, а 2 человека умерли). Таким образом, повторно через год обследовано 62 человека (37 мужчин и 25 женщин).

Для сравнения была обследована группа практически здоровых лиц, включившая 59 человек, сопоставимых по полу и возрасту, среди которых было 29 мужчин и 30 женщин. Их средний возраст составил $53,7 \pm 7,3$ лет. Клиническая характеристика пациентов представлена в таблицах 2.2.1 и 2.2.2.

Таблица 2.2.1

Исходная характеристика пациентов с нестабильной стенокардией
(1-я группа) и здоровых лиц (2-я группа)

Параметр	1—я группа (N= 66)	2—я группа (N=59)
Возраст, годы	61,3±9,5	53,7±7,3
Мужчины/женщины	40/26	29/30
ИМТ, кг/м ²	29±1,6	28,2±1,4
Курение, чел.	27	26
АГ, чел.	31	0
Стабильная стенокардия в анамнезе, чел.	64	0
Инфаркт миокарда в анамнезе, чел.	20	0
Нарушения мозгового кровообращения в анамнезе, чел.	13	0
ХСН I-II ФК, чел.	61	0

Примечание: ИМТ—индекс массы тела; ФК— функциональный класс, АГ—артериальная гипертензия; ХСН— хроническая сердечная недостаточность;

Таблица 2.2.2

Характеристика артериального давления и частоты сердечных сокращений у больных нестабильной стенокардией и практически здоровых лиц

Параметр	Нестабильная стенокардия (N= 66)	Практически здоровые лица (N=59)	P
САД, мм рт.ст.	140±19,0	128±17,7	0,006
ДАД, мм рт.ст.	84,5±9,9	78,8±9,5	0,012
ПАД, мм рт.ст.	55,5±6,5	49,2±8,4	0,005
ЧСС, уд/мин	65,4±4,3	70,8±5,2	0,004

Примечание: САД-систолическое АД; ДАД- диастолическое АД; ПАД-пульсовое АД.

В ходе исследования проводилось анкетирование больных нестабильной стенокардией по опроснику приверженности к лечению Morisky-Green. Проведена оценка степени приверженности к лекарственной терапии: высокая 50-100%, удовлетворительная 25-50% и неудовлетворительная менее 25% [57]. 30 пациентов с нестабильной стенокардией (средний возраст 62,9±2,0 года) с высокой степенью приверженности к лечению были обследованы в динамике через 3 и 6 месяцев [164]. Была проведена оценка динамики структурно-функциональных показателей артерий эластического, смешанного и мышечного типов. Для этого исследуемые больные были рандомизированы на 2 группы: 15 человек составили 1 группу, которые в комплексной терапии получали периндоприл (престариум А. Лаборатории Сервье, Франция) в начальной дозе 2,5-5 мг/сутки с последующим подбором дозы по уровню АД. Средняя доза периндоприла составила 5,5 мг/сут. Во вторую группу вошли 15 человек, которые в составе комплексной терапии получали эналаприл (ренитек - производитель Merck Sharp & Dohme B.V. (Нидерланды)), в средней дозе 16,5 мг/сут.

Отягощенную наследственность по ИБС имели 42 человека (63,6%), из них 20 больных ранее перенесли инфаркт миокарда (30,3%).

При анализе факторов риска абдоминальное ожирение (окружность талии у мужчин больше 102 см, у женщин больше 88см) встречалось у 34 (51,5%) человек, различные варианты дислипидемии - у 25 человек (37,8%), 31 человек (46,9%) имели АГ, курили – 27 человек (40,9%).

Факторы риска больных нестабильной стенокардией представлены на рисунке 2.2.1

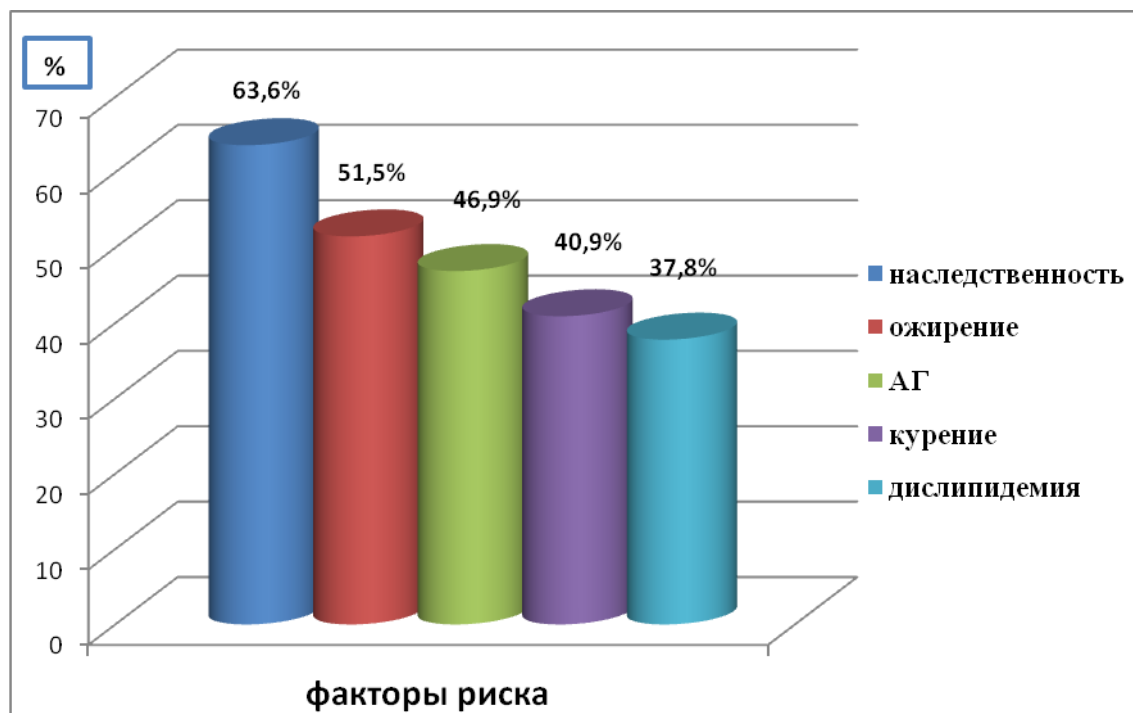


Рисунок 2.2.1 Факторы риска у больных ИБС

У 5 (7,5%) обследуемых приступ нестабильной стенокардии возник впервые, а 61 (92,4%) страдали стенокардией напряжения на уровне I-II ФК в среднем $8,56 \pm 2,5$ лет. Хроническую сердечную недостаточность I-II ФК имели 61 человека (92,4%).

Структура жалоб пациентов с нестабильной стенокардией представлена на рисунке 2.2.2

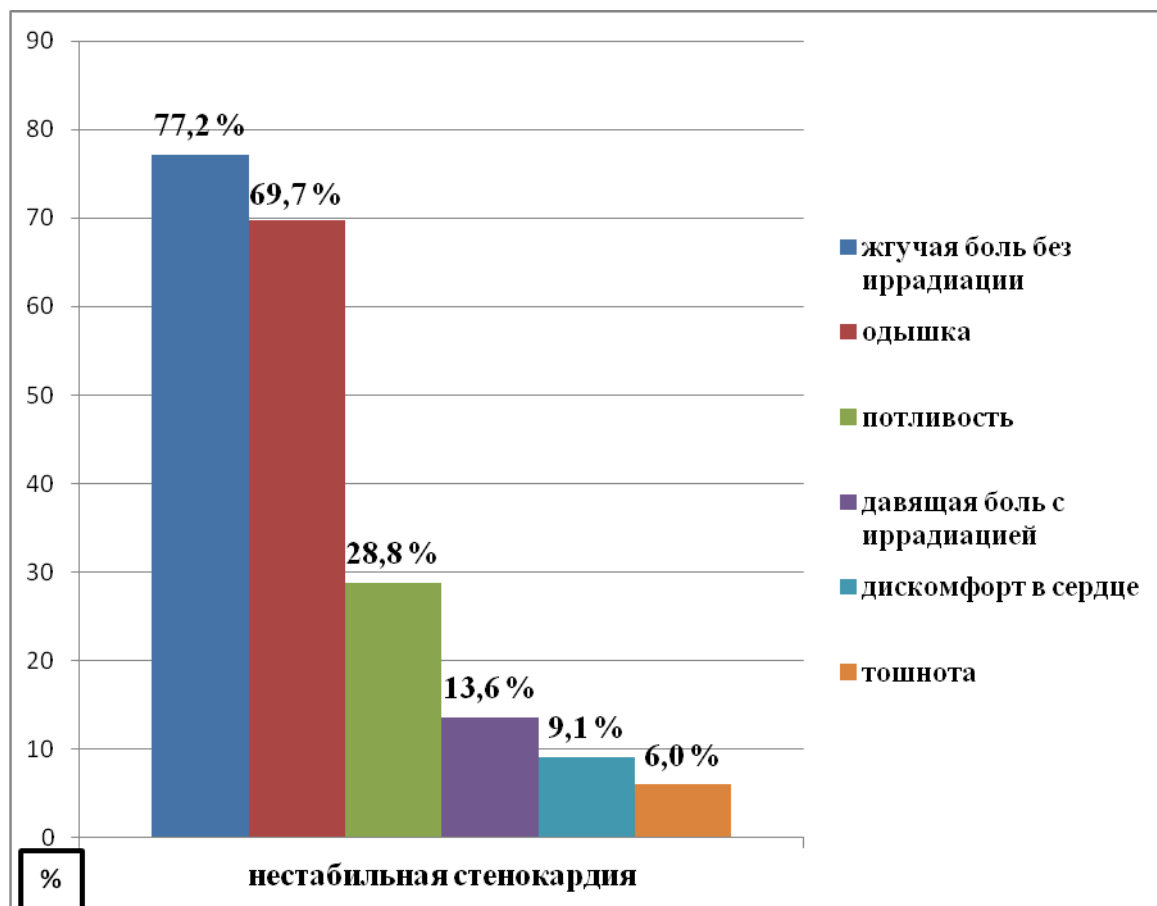


Рис. 2.2.2 Структура жалоб пациентов с нестабильной стенокардией

До включения в исследование все больные нестабильной стенокардией (исключение 5 человек с впервые возникшей нестабильной стенокардией) принимали лекарственную терапию. 30 из них характеризовались высокой степенью приверженности к лечению (приверженность лечения оценивалась по проводимому анкетированию «оценка приверженности лечения»), а остальные 31 человек низкой степенью приверженности к лечению.

При анализе сопутствующей патологии обследованных лиц с нестабильной стенокардией выявлено, что у 31 человека (47%) присутствовала артериальная гипертония, у 26 человек (39%) заболевания ЖКТ, в виде холецистопанкреатита и язвенной болезни, у 13 человек (19,6%) - ЦВБ и у 9 человек (15%) - ХОБЛ. Характеристика больных нестабильной стенокардией в зависимости от сопутствующей патологии представлена на рисунке 2.2.3

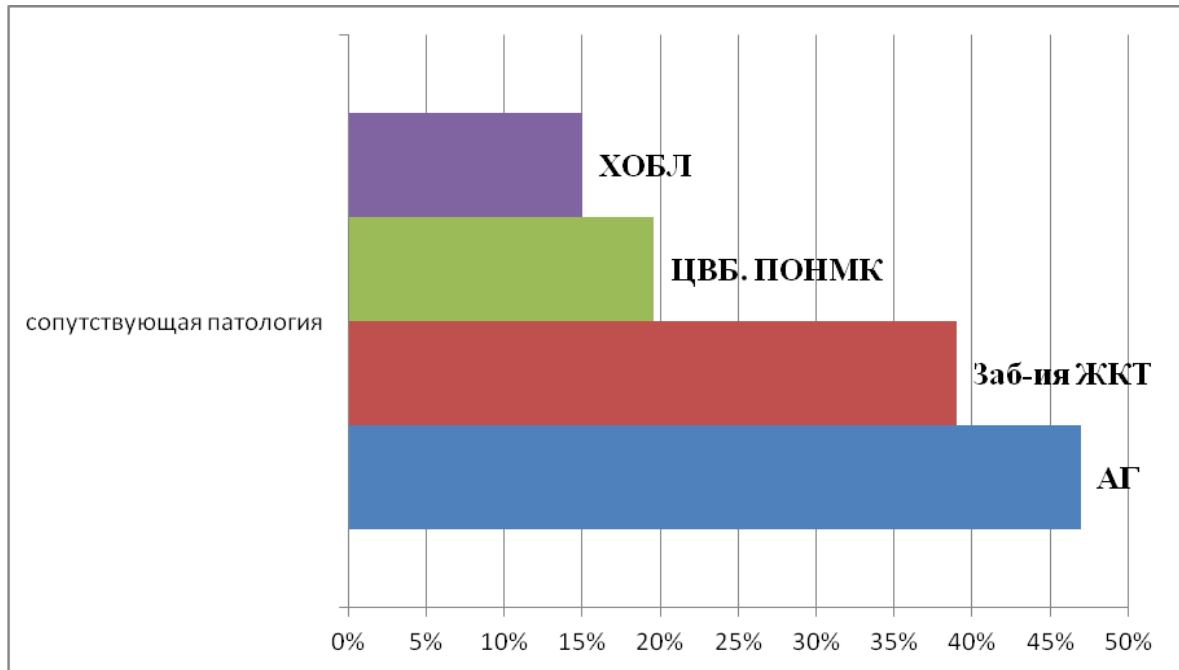


Рис. 2.2.3 Характеристика больных нестабильной стенокардией в зависимости от сопутствующей патологии

2.3 Методы исследования

2.3.1 Общеклинические методы исследования

При включении в исследование лицам всех групп проводилось общеклиническое исследование, включавшее клиническое интервью, сбор анамнеза, физикальное обследование, анкетирование по программе «САМПО», « SF-36», «опросник приверженности к лечению».

Клиническое интервью включало в себя следующие разделы: медицинский статус (жалобы, которые включают в себя подробное описание болевого приступа за грудиной боли, вопросы о наличии диагностированных ранее хронических заболеваний), социально-бытовые условия (семейное положение, образ жизни, вредные привычки и др.), биологические особенности (наследственность).

Оценка проводилась на основании разработанной сотрудниками кафедры терапии и семейной медицины ФДПО, компьютерной программы «САМПО» (свидетельство об официальной регистрации компьютерной программы №2001611516 Российской Федерации, Роспатент) с последующей обработкой анкет.

Врачебное обследование включало измерение массы тела, роста, размах рук, окружности талии, окружности бедер, артериального давления, частоты сердечных сокращений, полное физикальное обследование. Рассчитывался ИМТ как отношение массы тела (кг) к квадрату роста (м).

Артериальное давление измерялось методом Короткова в условиях физического и эмоционального покоя трехкратно при комфортной температуре воздуха в помещении после 5-10 минутного отдыха пациента в положении сидя.

Общеклиническая лабораторная диагностика включала общий анализ мочи, общий и биохимический анализ крови (определение КФК-МВ, тропонина-Т на основании 2-х образцов или более, взятых с интервалом по меньшей мере 6 часов,

липидного профиля, глюкозы, креатинина, мочевой кислоты). Исследование ОАК и ОАМ производилось в клинической лаборатории ГКБ№2 им Ф.Х. Граля.

Забор крови производили в сухие силиконовые пробирки из локтевой вены, утром, после 12-часового голодания в положении сидя. Сыворотку получали после ретракции сгустка и последующего центрифугирования при 1500 об/мин в течение 15 минут.

Общий холестерин сыворотки (ОХС), триглицериды (ТГ), холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП) исследовали ферментативным колориметрическим методом реагентами фирмы "HUMAN" (Германия).

Холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП) определяли путём вычисления, используя измеренные величины ОХС, ХС-ЛПВП и ТГ. Показатели ТГ использовались для вычисления холестерина очень низкой плотности (ХС-ЛПОНП).

$$\text{ХС-ЛПНП} = \text{ОХС} - (\text{ХС-ЛПВП}) - (\text{ХС-ЛПОНП}), \quad \text{где} \quad \text{ХС-ЛПОНП} = \text{ТГ} / 1,7.$$
 Данный расчёт не использовали для проб, в которых уровень ТГ был выше 4,52 ммоль/л.

Рассчитывали индекс атерогенности (ИА) как отношение суммы ХС-ЛПНП и ХС-ЛПОНП к ХС-ЛПВП, а также отношения величин ОХС, ТГ, ХС-ЛПОНП, ХС-ЛПНП к уровню ХС-ЛПВП (ОХС/ХС-ЛПВП, ТГ/ХС-ЛПВП, ХС-ЛПОНП/ХС-ЛПВП, ХС-ЛПНП/ХС-ЛПВП соответственно).

Электролиты сыворотки (калий, натрий), креатинин, мочевую кислоту определяли фотометрическим методом реагентами фирмы "HUMAN" (Германия).

Глюкозу сыворотки определяли колориметрическим методом реагентами фирмы "HUMAN" (Германия). Из исследования исключали лиц с показателем сыворотки натошак, превышающим 6,05 ммоль/л.

Все исследования выполнялись согласно Номенклатуре клинических лабораторных исследований, утвержденных Министерством здравоохранения РФ (приказ №64 от 21.02.2000г.).

2.3.2. Дуплексное исследование сосудов

УЗИ плечеголовного ствола, общих сонных, внутренних и наружных сонных артерий, плечевой артерии проводилось на аппарате Vivid S6 в стандартных диагностических точках с использованием линейного датчика 8L-RS в диапазоне частот 4-13 МГц. Брахиоцефальные артерии (плечеголовной ствол, общие сонные артерии, внутренние и наружные сонные артерии) осматривались на экстракраниальном уровне.

Все исследованные сосуды были разделены на три типа согласно анатомическим особенностям: 1 - артерии эластического типа (плечеголовной ствол); 2 - артерии мышечного типа (наружные и внутренние сонные артерии) и 3 - артерии смешанного типа (правая и левая общие сонные артерии)

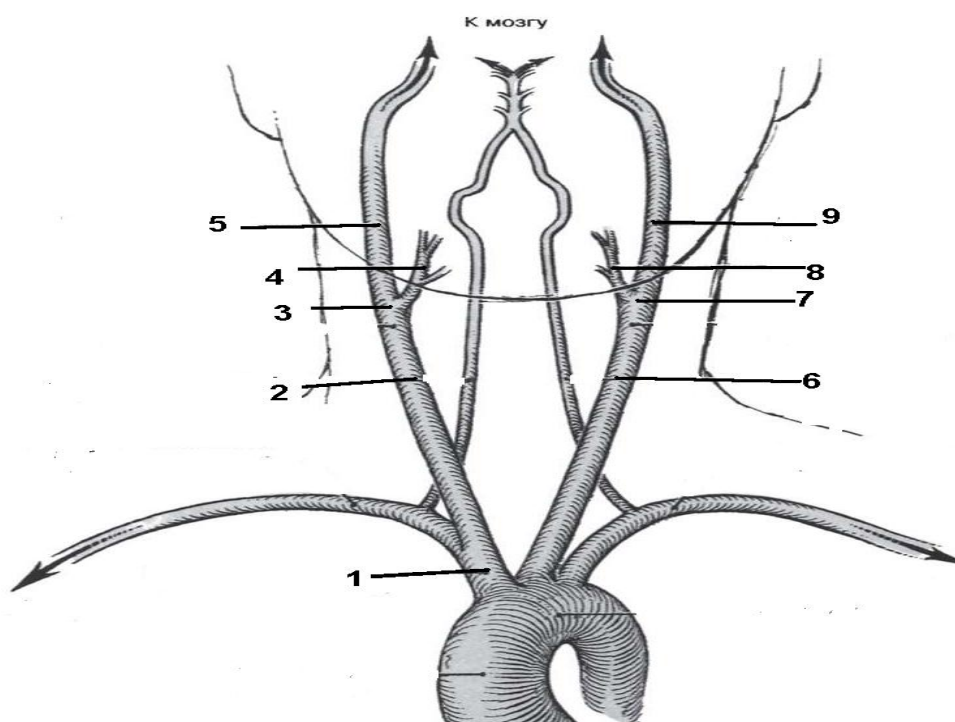


Рис. 2.3.1 Брахиоцефальные артерии

1- плечеголовной ствол; 2- ствол правой общей сонной артерии; 3- бифуркация правой общей сонной артерии; 4- правая наружная сонная артерия; 5- правая внутренняя сонная артерия; 6- ствол левой общей сонной артерии; 7- бифуркация левой общей сонной артерии; 8- левая наружная сонная артерия; 9- левая внутренняя сонная артерия

При исследовании ПГС датчик располагался на 1 см выше грудино-ключичного сочленения, латеральнее яремной вырезки, осматривалась дистальная часть плечевого ствола, устья общей сонной и подключичной артерий. Толщина КИМ ПГС измерялась по задней стенке в дистальном отделе. Общие сонные артерии осматривались на всем протяжении. Толщина КИМ ОСА измерялась на 1 см проксимальнее бифуркации по задней стенке по стандартной методике, здесь же определялся диаметр. Наружные сонные артерии осматривались в проксимальном отделе, внутренние сонные до входа в полость черепа. КИМ ВСА измерялся в устье, по задней стенке на 1 см выше бифуркации ОСА.

При измерении толщины КИМ и диаметра артерий ультразвуковой луч направлялся строго перпендикулярно длинной оси сосуда. Измерение толщины КИМ и толщины стенки проводилось с использованием курсора ультразвуковой системы. Толщина стенки измерялась вместе с адвентицией сосуда. Оценивался ход артерии, состояние просвета, толщина, определялись систолический и диастолический диаметр артерий (внутренний и наружный), эхогенность, дифференцировка на слои комплекса интима - медиа, внутрисосудистые и пристеночные патологические наложения, определялось количество атеросклеротических бляшек, процент стеноза, оценивалась структура выявленных бляшек. Критериями наличия атеросклеротической бляшки считали утолщение КИМ более 1,3 мм, локальное утолщение КИМ больше 50% по сравнению с окружающими участками или выступание в просвет сосуда более, чем на 0,5 мм, процент стеноза более 17. Рассчитывались индексы отношения толщины сосудистой стенки к внутреннему и наружному диаметру артерий и толщине КИМ.

Для оценки структуры атеросклеротических бляшек использовали классификацию Gray—Weale и соавт. (1988): I тип — полностью гипоэхогенная (гомогенная), II тип — преимущественно гипоэхогенная бляшка с наличием гиперэхогенных зон <50% (гетерогенная), III тип — преимущественно гиперэхогенная с наличием гиперэхогенных зон >50% (гетерогенная), IV тип — полностью гиперэхогенная бляшка (гомогенная), V тип — бляшка, не поддающаяся идентификации из-за

выраженного кальциноза, вызывающего акустическую тень [133]. Оценивалась степень стенотического поражения исследуемых артерий: легкая (0—40%), умеренная (50—60%), выраженная (70—100%) [186].

Также использовалась ультразвуковая характеристика атеросклеротических бляшек, в зависимости от клинической значимости:

1. Стабильная (гомогенная, гиперэхогенная) бляшка. Обычно соответствует фиброзной бляшке, чаще всего имеет ровный контур.

2. Нестабильная (гомогенная, гипоэхогенная) бляшка. Лабильная, соответствует морфологическим проявлениям прогрессирования атероматоза, с высокой вероятностью приводит к осложнению бляшки изъязвлением и кровоизлиянием и ассоциируется с высоким риском эмболоопасности.

3. Осложненная (гетерогенная, преимущественно гипер или гипоэхогенная) бляшка. Может иметь ультразвуковые признаки изъязвления и кровоизлияния. Изъязвление характеризуется неравномерностью контура бляшки с наличием на поверхности бляшки различных по длине, глубине и форме углублений с подрытыми краями.

4. Кальцинированная бляшка – УЗ-признаками отложения солей кальция, когда вследствие тотальных акустических теней характеристика эхоструктуры бляшки невозможна. Локализация подобной бляшки в передней и боковой стенках артерии делает невозможным детальное исследование подлежащих структур и может приводить к гипердиагностической степени стеноза. Избежать этого позволяет анализ доплеровского спектра кровотока.

Для оценки характера кровотока и спектральной характеристики кровотока использовались следующие показатели: пиковая систолическая скорость кровотока (V_{ps}), максимальная конечно - диастолическая скорость кровотока (V_{ed}), усредненная по времени максимальная скорость кровотока ($TAMX$). Состояния периферического сопротивления в данных сосудах оценивалось по индексу периферического сопротивления (R_i) и индексу пульсации (PI). Степень турбулентности оценивалась по индексу спектрального расширения (SBI). Тонус

сосудистой стенки характеризовал индекс ускорения пульсовой волны (АТ). Также регистрировались систолический (Дсис) и диастолический (Ддиаст) диаметры сосуда. Для выявления скрытой гипертрофии гладкомышечных клеток сосудистой стенки производился расчет отношения: $\text{КИМ}/\text{Ддиаст}$; где КИМ- толщина комплекса интима-медиа в мм; Ддиаст- диастолический диаметр сосуда в мм.

2.3.3 Оценка упруго-эластических свойств исследуемых сосудов

В качестве показателя податливости сосуда, зависящего от геометрического диаметра артерии и эластических свойств сосудистой стенки использовался показатель артериального комплайенса (АК), рассчитанный по формуле: $(\text{Дсис}-\text{Ддиаст})/\text{ПД}$;

где Дсис- систолический диаметр сосуда в мм;

Ддиаст-диастолический диаметр сосуда в мм;

ПД- пульсовое давление (САД-ДАД) в мм рт.ст.

Расчет модуля Юнга (МЮ), производился по формуле [56].

$$\text{МЮ} = \text{ПД} * \text{Диаст} / \text{ВКИМ} *$$

Расчет коэффициента растяжимости (КР) (кПа^{-1}), производился по формуле [56].

$$\text{КР} = 2 * (\text{СД}-\text{ДД}) / \text{ПД}, \text{ где}$$

ПД - пульсовое давление (САД-ДАД) в мм рт.ст.;

Ддиаст- диастолический диаметр сосуда в мм;

ВКИМ - величина КИМ в мм;

ИДА – изменение диаметра артерии за один сердечный цикл (Дсис-Ддиаст) в мм.

Расчет модуля Петерсона (Ер) производился по формуле:

$$\text{Ер} = (\text{ПД}) * \text{Ддиаст} / (\text{Дсис} - \text{Ддиаст}) \text{ [56].}$$

При изучении влияния иАПФ на стенку сосуда дополнительно исследовалась скорость пульсовой волны (СПВ) с помощью

доплеровского датчика с частотой 4 МГц на приборе PulseTracePWV (MicroMedical, Великобритания).

2.3.4 Оценка эндотелийзависимой вазодилатации

Проводили пробу с реактивной гиперемией (РГ) после 2-минутной артериальной окклюзии по методике D.M. Celermajer и соавторов (1992) [114]. Реактивную гиперемию регистрировали, в течение первой минуты после окклюзии. По изменению изучаемых параметров на фоне реактивной гиперемии после 2-минутной артериальной окклюзии судили об активности эндотелий - релаксирующего механизма сосудов. Степень нарушения эндотелиальной функции оценивалась по Тюрикову П.Ю.(2005г): I-я степень- уровень дилатации плечевой артерии 9-7,5%, II-я степень-7,5-3%, III-я степень-3-2%, IV-я степень - менее 2% соответственно [94].

2.3.5 Эхокардиография с доплерографией и ЭКГ

Эхокардиография с доплерографией проводилась на аппарате Vivid S6 (GeneralElectric, USA) (в отделении функциональной диагностики МУЗ ГKB №2 им.доктора Ф.Х. Граля г. Перми). При обследовании использовались стандартные эхокардиографические доступы и позиции. Структурно-функциональные параметры миокарда изучались в М и В режимах. Морфология сердечной мышцы оценивалась по стандартным показателям.

- диаметр правого желудочка в конце диастолы (ДПЖ, см)
- переднезадний конечно-диастолический размер ЛП (ДЛП, см);
- конечно-диастолический диаметр левого желудочка (КДД ЛЖ, см);
- конечно-систолический диаметр левого желудочка (КСД ЛЖ, см);
- толщину задней стенки ЛЖ в диастолу (ТЗС ЛЖд, см);
- толщину задней стенки ЛЖ в систолу (ТЗС ЛЖс, см);
- амплитуду движения задней стенки ЛЖ, см;
- толщину межжелудочковой перегородки в диастолу (МЖПд, см);
- толщину МЖП в систолу (МЖПс, см);
- амплитуду движения МЖП, см

- диаметр корня аорты в диастолу (D_1 , см)
- диаметр аорты на уровне синусов Вальсальвы в разные фазы сердечного цикла (D_2 , см)
- диаметр восходящей аорты в диастолу (D_3 , см)
- открытие створок аортального клапана (см);
- амплитуду движения корня аорты (см);
- толщину стенки аорты (см)

Стандартные эхокардиографические нормативы представлены в таблице 2.3.3

Таблица 2.3.3 - Стандартные эхокардиографические измерения и нормативы

Показатель	Парастернальная позиция	Апикальная позиция
ЛП, мм	Не более 40	Не более 40 x 48
ТЗСЛЖ, мм	Не более 12	-
ТМЖП, мм	Не более 12	Не более 12
КДР ЛЖ, мм	Не более 56	Не более 56
КСО, мл	-	Мужчины – 33-68 Женщины – 18-65
КДО, мл	-	Мужчины – 96-157 Женщины – 59-138
ФВ, %	-	Более 60% по Teichgolz Более 50% по Simpson
УО, мл	-	70-100
ИММЛЖ, г/м ²		Мужчины – не более 125; Женщины – не более 110
ПП, мм	-	Не более 38x46
КДР ПЖ, мм	Не более 30	Не более 36

ЭКГ исследование проводилось на аппарате «SchillerAT-2 plus» в стандартных, усиленных и шести грудных отведениях.

2.4 Статистические методы исследования

Статистический анализ проводился при использовании статистической программы Statistica 7.0 (StatSoft, USA) на персональном компьютере с операционной системой Windows (Microsoft, США). Для оценки полученных результатов использовались параметрические методы при нормальном характере распределения изучаемых величин и непараметрические - при отклонении распределения признаков от нормального.

Данные представлены в виде средней величины (M), ее ошибки (m). Для качественных признаков частота оценивалась в %. При анализе выборки менее 30 наблюдений применялась поправка Ван дер Вардена.

Достоверность межгрупповых различий для независимых выборок по количественному признаку оценивали с помощью t -критерия Стьюдента и U -критерия Манна-Уитни. Для оценки динамики показателей внутри группы для независимых выборок по качественным признакам применяли критерий Фишера. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

Для анализа зависимостей применялся корреляционный анализ по Спирмену. Рассчитывался коэффициент линейной корреляции (R) Пирсона. Взаимосвязь признаков оценивалась как сильная при значении $R > 0,7$, умеренную корреляцию отражало значение R от 0,3 до 0,7, при $R < 0,3$ связь признаков считали слабой.

Для выявления многомерных взаимосвязей изучаемых показателей был использован факторный анализ.

Необходимое количество наблюдений, позволяющее достичь должного уровня мощности критерия, определяется путем расчета размера выборки исследования, который проводили по формуле (электронный калькулятор расчета

выборки) с учетом того, что размер генеральной совокупности составляет 60000 человек, страдающих ИБС в г. Перми.

$SS = (Z^2 * p * (1-p)) / C^2$, где:

Z = Z фактор (1,96 для 95% доверительного интервала)

P = процент интересующих респондентов или ответов в десятичной форме (0,5 по умолчанию)

C = доверительный интервал, в десятичной форме (0,0876 = ±4%)

При расчете необходимое число наблюдений с учетом доверительного интервала 8,76 и доверительной вероятности 95% составило 125 человек, что соответствует размеру исследованной выборки в нашей работе.

Нами проведено репрезентативное наблюдение методом случайного отбора 125 человек, из них 66 больных исследованы проспективно через год.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Характеристика общеклинических лабораторных данных

В программу общеклинического исследования вошли общий анализ мочи (ОАМ), общий анализ крови (ОАК), биохимический анализ крови (БхАК) с определением уровня креатинина, мочевой кислоты, электролитов крови, липидного спектра, тропонина Т, уровня КФК-МВ, АСТ и АЛТ.

При исследовании ОАМ у всех пациентов отсутствовала лейкоцитурия, что исключало наличие воспалительного процесса мочеполовой системы. Удельный вес в основном находился на уровне 1,010-1,028, что подтверждала сохраненную концентрационную функцию почек всех обследуемых лиц, белок в анализе мочи не определялся.

При оценке результатов ОАК показатели СОЭ у женщин не превышали 15 мм/час, у мужчин 10 мм/час, лейкоцитарная формула находилась в пределах нормативных значений, что так же исключало наличие острого воспалительного процесса, уровень гемоглобина в среднем составлял $128,4 \pm 18,3$ г/л.

Результаты БхАК: уровень креатинина находился на уровне нормальных значений. Показатели липидного спектра сыворотки крови свидетельствовали о наличии дислипидемии IIА типа у 21 человека (42,8%), IIВ - у 15 человек (30,6%) обследуемых, III - у 13 человек (26,6%) обследуемых.

Тропониновый тест Т на основании 2-х образцов, взятых с интервалом по меньшей мере 6 часов исключали наличие острого инфаркта миокарда (ИМ).

Уровень КФК и КФК-МВ не выходил за пределы референтных значений.

3.2. Характеристика брахиоцефальных артерий больных нестабильной стенокардией

3.2.1. Структурно-функциональная характеристика брахиоцефальных артерий

Плечеголовной ствол. Плечеголовной ствол относится к артериям эластического типа. Его морфологические характеристики у больных с нестабильной стенокардией представлены в таблице 3.1. Видно, что систолические и диастолические диаметры плечеголовного ствола достоверно больше в группе пациентов с нестабильной стенокардией (группа 1) по сравнению с группой здоровых лиц (группа 2), $p=0,0005$. Это превышение составляет 16,7 – 18,6%. Толщина стенки артерии также достоверно больше по сравнению с группой сравнения на 6,4% ($p=0,027$), а КИМ – на 12,0% ($p=0,001$). Одновременно с этим, соотношение СДвн/КИМ и КИМ/ТС в двух группах сохраняется одинаковым.

Таблица 3.1

Сравнительная морфологическая характеристика плечеголовного ствола группы пациентов с нестабильной стенокардией (1-я группа) и группы здоровых лиц (2-я группа)

	1-я группа (N= 66)	2-я группа (N=59)	P ₁₋₂
СДвн, мм	12,4±1,7	10,6±0,9	0,0005
ДДвн, мм	12,1±1,8	10,2±0,9	0,0001
ТС, мм	1,64±0,17	1,54±0,2	0,027
КИМ, мм	1,3±0,13	1,16±0,17	0,001
КИМ/ДДвн	0,1±0,01	0,1±0,01	0,9
СДвн/КИМ	9,42±1,3	9,1±1,6	0,96
КИМ/ТС	0,8±0,05	0,75±0,04	0,35

Примечание: СДвн-внутренний систолический диаметр; ДДвн-внутренний диастолический диаметр; КИМ-комплекс интима-медиа; ТС – толщина стенки; КИМ/СДвн- отношение КИМ к систолическому диаметру сосуда, КИМ/ДДвн—отношение КИМ к диастолическому диаметру.

В правой общей сонной артерии (артерия смешанного типа) наблюдаются

подобные же изменения (таблица 3.2), систолический диаметр больше на 30% в группе пациентов с нестабильной стенокардией, а диастолический диаметр больше на 34%. Толщина КИМ отличается от группы здоровых на 15%, толщина стенки на 6,5%. Расширение артерии и увеличение КИМ не сопровождается утолщением стенки артерии, что привело к достоверному изменению коэффициентов СДвн/ТС и КИМ/ТС в группе.

В левой общей сонной артерии у больных наблюдаются практически идентичные изменения (таблица 3.3). Систолический и диастолический диаметры в группе пациентов с нестабильной стенокардией больше на 25—26%, КИМ больше на 15%, толщина стенки больше на 4%.

Таблица 3.2

Сравнительная морфологическая характеристика правой общей сонной артерии пациентов с нестабильной стенокардией (1-я группа) и группы здоровых лиц (2-я группа)

	1-я группа (N= 66)	2-я группа (N=59)	P
СДвн,мм	8,6±2,2	6,6±0,7	0,0001
ДДвн, мм	8,3±2,2	6,2±0,7	0,0002
КИМ, мм	0,9±0,2	0,78±0,2	0,016
КИМ/ДДвн	0,10±0,01	0,12±0,01	0,9
ТС,мм	1,18±0,2	1,13±0,2	0,3
СДвн/ТС	9,78±1,6	8,63±1,9	0,02
КИМ/ТС	0,76±0,08	0,69±0,07	0,003

Примечание: СДвн—внутренний систолический диаметр; ДДвн - внутренний диастолический диаметр; Сднар – наружный систолический диаметр; Дднар – наружный диастолический диаметр; КИМ - комплекс интима—медиа; ТС – толщина стенки.

Таблица 3.3

Сравнительная морфологическая характеристика левой общей сонной артерии пациентов с нестабильной стенокардией (1-я группа) и группы здоровых лиц (2-я группа)

	1-я группа (N= 66)	2-я группа (N=59)	P
СДвн, мм	8,2±1,9	6,5±0,6	0,0002
ДДвн, мм	7,8±1,8	6,24±0,7	0,0002
КИМ,мм	0,85±0,3	0,74±0,2	0,04
КИМ/ДДвн	0,1±0,01	0,1±0,01	0,8
СДвн/ТС	6,94±2,04	5,96±2,1	0,04
КИМ/ТС	0,7±0,03	0,68±0,03	0,7
ТС, мм	1,18±0,3	1,09±0,2	0,23

Примечание: СДвн-внутренний систолический диаметр; ДДвн-внутренний диастолический диаметр; СДнар – наружный систолический диаметр; ДДнар – наружный диастолический диаметр; КИМ-комплекс интима-медиа; ТС – толщина стенки.

Показатели общей сонной артерии в области бифуркации (артерии смешанного типа) справа и слева (таблица 3.4 и 3.5) также характеризуются увеличением систолического и диастолического диаметра артерии (на 45-46%), и увеличением показателей КИМ (на 9,2%) и толщины стенки артерии (на 5,6%).

Таблица 3.4

Сравнительная морфологическая характеристика бифуркации правой общей сонной артерии пациентов с нестабильной стенокардией (1-я группа) и группы здоровых лиц (2-я группа)

	1-я группа (N= 66)	2-я группа (N=59)	P
СДвн, мм	11,2±2,1	7,66±1,2	0,0001
ДДвн, мм	10,6±2,3	7,33±1,3	0,0001
КИМ, мм	1,18±0,19	1,08±0,2	0,006
КИМ/ДДвн	0,11±0,01	0,14±0,01	0,8
СДвн/ТС	9,59±2,1	7,09±2,3	0,01
КИМ/ТС	0,76±0,06	0,76±0,07	0,88
ТС, мм	1,5±0,2	1,42±0,19	0,4

Таблица 3.5

Сравнительная морфологическая характеристика бифуркации левой общей сонной артерии пациентов с нестабильной стенокардией (1-я группа) и группы здоровых лиц (2-я группа)

	1-я группа (N= 66)	2-я группа (N=59)	P
СДвн, мм	10,6±1,7	7,5±0,9	0,0002
ДДвн, мм	9,7±2,1	6,7±0,9	0,004
КИМ,мм	1,1±0,17	1,0±0,19	0,05
СДвн/КИМ	9,99±2,3	7,5±2,5	0,001
КИМ/ТС	0,74±0,06	0,76±0,07	0,6
ТС,мм	1,4±0,18	1,3±0,25	0,1

Примечание: СДвн - внутренний систолический диаметр; ДДвн - внутренний диастолический диаметр; КИМ-комплекс интима - медиа; ТС – толщина стенки; СДвн/ТС— отношение внутреннего систолического диаметра к толщине стенки; КИМ/ТС - отношение КИМ к стенке.

Систолический диаметр в бифуркации левой общей сонной артерии больше в группе пациентов с нестабильной стенокардией на 41%, диастолический диаметр больше на 45%, толщина КИМ больше на 10%, толщина стенки на 7,7%.

Таблица 3.6

Сравнительная морфологическая характеристика правой внутренней сонной артерии пациентов с нестабильной стенокардией(1-я группа) и группы здоровых лиц (2-я группа)

	1-я группа (N= 66)	2-я группа (N=59)	P
СДвн,мм	7,3±1,4	6,3±1,1	0,06
ДДвн,мм	6,4±1,6	5,3±1,3	0,39
КИМ,мм	0,83±0,1	0,68±0,1	0,005
КИМ/ДД вн, мм	0,13±0,1	0,13±0,1	0,5
СДвн/ТС	6,5±2,07	6,7±2,04	0,4
КИМ/ТС	0,74±0,06	0,68±0,04	0,018
ТС,мм	1,12±0,2	1,0±0,2	0,001

Примечание: СДвн-внутренний систолический диаметр; ДДвн- внутренний диастолический диаметр; КИМ-комплекс интима-медиа; ТС – толщина стенки; СДвн/ТС— отношение внутреннего систолического диаметра к толщине стенки; КИМ/ТС—отношение КИМ к толщине стенки

Из таблицы 3.6 видно, что в правой внутренней сонной артерии систолические и диастолические диаметры в группе пациентов с нестабильной стенокардией больше на 15,6-21%, чем в группе здоровых лиц. Наблюдается достоверно значимое увеличение КИМ (на 22%) и толщины стенки данной артерии (на 12%) в группе пациентов с нестабильной стенокардией ($p=0,0002$). Одновременно с этим происходит и достоверно значимое увеличение отношения КИМ/ТС в группе пациентов с нестабильной стенокардией, при этом отношение СДвн/ТС не имеет достоверно значимых отличий с группой здоровых ($p=0,09$).

Таблица 3.7

Сравнительная морфологическая характеристика правой наружной сонной артерии пациентов с нестабильной стенокардией(1-я группа) и группы здоровых лиц (2-я группа)

	1-я группа (N= 66)	2 группа (N=59)	P
СДвн,мм	4,9±1,3	4,3±0,6	0,0002
ДДвн,мм	4,66±1,2	3,9±0,6	0,0001
КИМ,мм	0,6±0,2	0,43±0,2	0,0002
КИМ/ДДвн	0,13±0,2	0,10±0,2	0,03
СДвн/ТС	5,4±2,6	7,2±2,7	0,002
КИМ/ТС	0,66±0,09	0,72±0,07	0,04
ТС,мм	0,9±0,13	0,6±0,19	0,0003

Примечание: СДвн-внутренний систолический диаметр; ДДвн -внутренний диастолический диаметр; КИМ-комплекс интима-медиа; ТС – толщина стенки; СДвн/ТС— отношение внутреннего систолического диаметра к толщине стенки; КИМ/ТС—отношение КИМ к толщине стенки.

Из таблицы 3.7 видно, что достоверно значимое увеличение систолических и диастолических диаметров (на 14-19%), а также КИМ (на 50%) и толщины стенки (на 50%) наблюдается в правой наружной сонной артерии в группе пациентов с нестабильной стенокардией ($p=0,000$), а отношение СДвн/ТС достоверно больше в группе 2 ($p=0,02$), отношение КИМ/ТС в двух группах одинаковое.

Таблица 3.8

Сравнительная морфологическая характеристика левой внутренней сонной артерии пациентов с нестабильной стенокардией (1-я группа) и группы здоровых лиц (2-я группа)

	1-я группа (N= 66)	2-я группа (N= 59)	P
СДвн, мм	7,2±1,4	7,0±1,1	0,4
ДДвн, мм	6,3±1,36	5,5±1,03	0,05
КИМ ,мм	0,83±0,2	0,67±0,17	0,001
Сдвн/ТС	6,3±3,9	7,07±3,6	0,03
КИМ/ТС	0,7±0,07	0,68±0,08	0,8
ТС,мм	1,15±0,25	0,99±0,21	0,0007

Примечание: СДвн-внутренний систолический диаметр; ДДвн-внутренний диастолический диаметр; СДнар – наружный систолический диаметр; Дднар – наружный диастолический диаметр; КИМ-комплекс интима-медиа; ТС – толщина стенки.

В левой внутренней сонной артерии систолический диаметр больше на 3%, диастолический диаметр в группе пациентов с нестабильной стенокардией больше на 14%. Статистически значимое увеличение КИМ (на 24%, $p=0,001$) и толщины стенки (на 16%) наблюдается в группе пациентов с нестабильной стенокардией ($p=0,0007$), при этом отношения СДвн/ТС достоверно больше в группе 2, а отношение КИМ/ТС не имеет достоверно значимых различий.

Таблица 3.9

Сравнительная морфологическая характеристика левой наружной сонной артерии пациентов с нестабильной стенокардией (1-я группа) и группы здоровых лиц (2-я группа)

	1-я группа (N= 66)	2-я группа (N= 59)	P
СДвн,мм	4,4±0,9	4,17±0,4	0,5
ДДвн, мм	4,08±0,9	3,9±0,4	0,07
КИМ, мм	0,5±0,1	0,4±0,1	0,004
СДвн/ТС	5,7±2,8	6,95±2,4	0,04
КИМ/ТС	0,64±0,07	0,66±0,07	0,17
ТС,мм	0,77±0,16	0,6±0,16	0,002

Примечание: СДвн-внутренний систолический диаметр; ДДвн-внутренний диастолический диаметр; СДнар – наружный систолический диаметр; Дднар – наружный диастолический диаметр; КИМ-комплекс интима-медиа; ТС – толщина стенки.

В левой наружной сонной артерии систолический диаметр в группе с нестабильной стенокардией выше на 5,5%, диастолический диаметр выше на 4,6%. Статистически значимое увеличение КИМ (на 25%) и толщины стенки (на 28%) наблюдается в группе пациентов с нестабильной стенокардией ($p=0,004$), при этом отношения СДвн/ТС не имеет достоверно значимых различий, а отношение КИМ/ТС практически одинаковое.

Таким образом, систолические и диастолические диаметры артерий эластического типа (плечеголовной ствол) больше в группе пациентов с нестабильной стенокардией на 16,7- 18,6%, в артериях смешанного типа (правая и левая общие сонные артерии и их бифуркации справа и слева) - больше на 25-45%. В артериях мышечного типа (внутренние и наружные сонные артерии справа и слева) систолические и диастолические диаметры в группе пациентов с нестабильной стенокардией увеличиваются: справа на 8,9-19%, слева на 3-14%, т.е. диаметры артерий увеличиваются существенно в сосудах эластического типа, а мышечного – в меньшей степени. Изменения толщины стенки и КИМ у пациентов с

нестабильной стенокардией наблюдаются во всех артериях, но более выражены в артериях мышечного типа, т.е. происходит структурное ремоделирование внутренней и средней оболочки стенки артерий, особенно артерий мышечного типа. При сравнении этих показателей у мужчин и женщин определяется идентичность результатов.

Оценка показателей исследуемых артерий в зависимости от возраста показывает, что с возрастом увеличиваются систолические и диастолические диаметры, толщина КИМ и толщина стенки исследуемых артерий в двух группах. В таблице 3.10 эти изменения представлены на примере плечеголового ствола.

Таблица 3.10

Морфологическая характеристика плечеголового ствола пациентов с нестабильной стенокардией (1-я группа) и группы здоровых лиц (2-я группа) в зависимости от возраста

возраст	Группа	СД, мм	ДД, мм	КИМ, мм	ТС, мм
40-49 лет	1 группа (N= 24)	10,27±0,09	9,95± 0,1	1,04±0,01	1,2± 0,02
	2 группа (N=22)	6,3±0,09	6,1± 0,1	1,1± 0,01	1,37±0,02
	P	0,002	0,002	0,05	0,05
50-59 лет	1-я группа (N= 19)	10,59±0,09	10,07±0,1	1,08±0,01	1,3± 0,02
	2-я группа (N=17)	6,6±0,09	6,3± 0,1	1,1± 0,01	1,66±0,02
	P	0,0002	0,0001	0,04	0,04
60-69 лет	1-я группа (N=23)	11,0± 0,09	10,5± 0,1	1,26±0,01	1,5± 0,02
	2-я группа (N=20)	7,1± 0,09	6,9± 0,1	1,3± 0,01	1,87±0,02
	P	0,0003	0,0001	0,07	0,003

Примечание: СД- систолический диаметр; ДД- диастолический диаметр; КИМ-комплекс интима-медиа; ТС – толщина стенки.

Характер изменения диаметров исследуемых артерий с возрастом различаются между группами (рис.3.1) У здоровых лиц увеличение диаметров происходит постепенно с каждым десятилетием. В плечеголовном стволе на 4,8% и

7,8%. В правой общей сонной артерии на 4,5% и 6%. В правой внутренней сонной артерии (мышечный тип) эти изменения минимальны (1,6% и 3,4%).

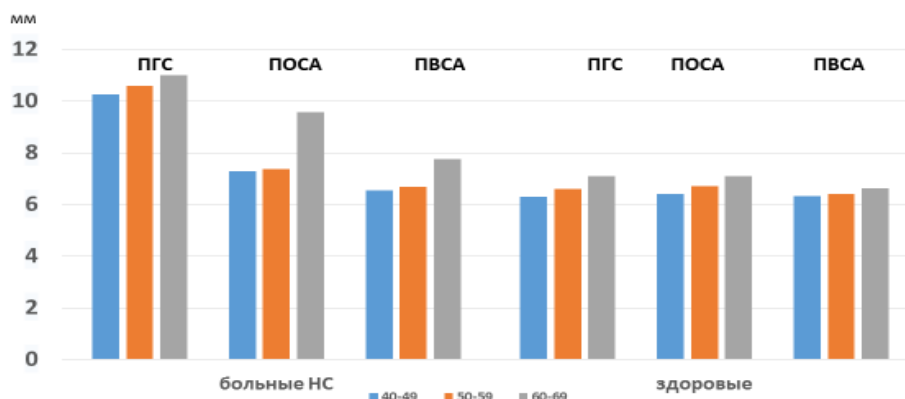


Рис.3.1 Изменение систолического диаметра артерий различных типов в двух группах в зависимости от возраста

В группе пациентов нестабильной стенокардией постепенное нарастание диаметров наблюдается только в плечеголовном стволе (на 3,1% и 3,8%).

В правой общей и правой внутренней сонных артериях в возрасте 50-59 лет нарастание диаметров практически не происходит (0,8% -1,9%), а к 60-69 годам диаметры правой общей сонной артерии увеличиваются на 30%, а правой внутренней сонной артерии на 16%.

Изменения КИМ у здоровых лиц имеет следующую особенность. В возрасте 50-59 лет в плечеголовном стволе (эластический тип) и правой общей сонной артериях (смешанный тип) КИМ практически не изменяется (0% и 1,3%), а в артерии мышечного типа (правая внутренняя сонная артерия) эти изменения составили 8%. В возрасте 60-69 лет наблюдаются наибольшие нарастания КИМ. В артерии эластического типа КИМ увеличивается на 19%, в артерии смешанного типа (правая общая сонная артерия) на 28%, в артерии мышечного типа (правая внутренняя сонная артерия) на 33% (рис 3.2)

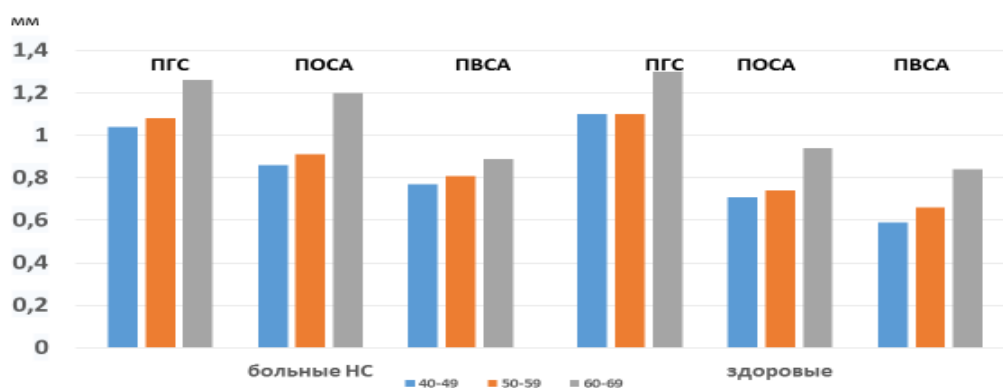


Рис.3.2 Изменение КИМ артерий различных типов в двух группах в зависимости от возраста

У больных нестабильной стенокардией в возрасте 50-59 лет происходит нарастание КИМ в артерии эластического типа на 1,8%, в артерии смешанного типа - на 9%, в артерии мышечного типа - на 7,5%. В возрасте 60-69 лет нарастание толщины КИМ в артерии эластического типа происходит на 6%, в артерии смешанного типа - на 33%, артерии мышечного типа - на 12% (рис.3.2).

3.2.2 Упруго-эластические свойства артерий

Упруго-эластические свойства изучаемых артерий представлены в таблицах 3.11 и 3.12. Они оценены по коэффициенту растяжимости исследуемых артерий и величине модуля Юнга (см. гл. 2).

Таблица 3.11

Показатели растяжимости исследуемых артерий в группе с нестабильной стенокардией (1-я группа) и группе здоровых лиц (2-я группа) (мм/мм.рт.ст)

	1 группа (N=66)	2 группа (N=59)	P
ПГС	1,2±0,27	2,1±0,31	0,04
ПОСА	1,27±0,20	2,1±0,29	0,04
БПОСА	2,4±0,32	3,3±0,35	0,02
ЛОСА	1,68±0,27	2,4±0,31	0,046
БЛОСА	4,1±0,35	4,8±0,39	0,07
ПВСА	3,4±0,29	4,1±0,31	0,02
ЛВСА	3,1±0,37	3,6±0,36	0,08
ПНСА	1,4±0,21	1,6±0,18	0,06
ЛНСА	1,6±0,18	1,7±0,19	0,09

Примечание: ПГС - плечеголовной ствол; ПОСА- правая общая сонная артерия; БПОСА- бифуркация правой общей сонной артерии; ЛОСА- левая общая сонная артерия; БЛОСА- бифуркация левой общей сонной артерии; ПВСА- правая внутренняя сонная артерия; ЛВСА- левая внутренняя сонная артерия; ПНСА- правая наружная сонная артерия; ЛНСА- левая наружная сонная артерия

Из таблицы 3.11 видно, что в группе пациентов с нестабильной стенокардией происходит снижение растяжимости стенки сосудов всех типов. В сосудах эластического типа, возможно, за счет увеличения доли коллагеновых волокон, в сосудах мышечного типа - за счет повышения тонуса гладко - мышечных элементов, особенно во внутренних сонных артериях.

Модуль Юнга с позиций биомеханики более точно отражает изменения упруго-эластических свойств стенки сосуда, поэтому далее анализ проведен с использованием модуля Юнга. Этот показатель в группе здоровых колебался в изученных артериях разного типа от $122 \pm 5,1$ до $472 \pm 12,0$ кПа, в среднем он был равен $228 \pm 8,4$ кПа, у пациентов с нестабильной стенокардией он колебался от $331 \pm 8,7$ до $709 \pm 6,2$ кПа, и в среднем составил $558 \pm 5,8$ кПа. Таким образом, у больных нестабильной стенокардией модуль Юнга выше во всех исследуемых артериях ($p=0,002-0,00001$), таблица 3.12.

Таблица 3.12

Показатели модуля Юнга исследуемых артерий в группе с нестабильной стенокардией (1-я группа) и группе здоровых лиц (2-я группа) (кПа)

	1-я группа (N=66)	2-я группа (N=59)	P
ПА	$507,6 \pm 12,6$	$388,5 \pm 16,1$	0,003
ПГС	$532,4 \pm 18,5$	$162,6 \pm 13,3$	0,0000
ОСА	$635,5 \pm 15,1$	$188,3 \pm 8,7$	0,0000
ВСА	$437,6 \pm 17,0$	$282,0 \pm 11,04$	0,00001
НСА	$565,3 \pm 11,9$	$162,3 \pm 5,6$	0,0000

Примечание: ПА-плечевая артерия; ПГС - плечеголовной ствол; ОСА- общие сонные артерии; ВСА- внутренние сонные артерии; НСА- наружные сонные артерии.

В зависимости от типа брахиоцефальных артерий (эластический, смешанный и мышечный) модуль Юнга меняется следующим образом: в артериях эластического типа, в группе пациентов с нестабильной стенокардией модуль Юнга выше на 27,4 %, в артериях смешанного типа он выше на 29,6%, а в артериях мышечного типа (внутренние сонные артерии) выше на 55%, в наружных сонных артериях выше на 34%, в плечевой артерии выше на 30,6% по сравнению со здоровыми лицами.

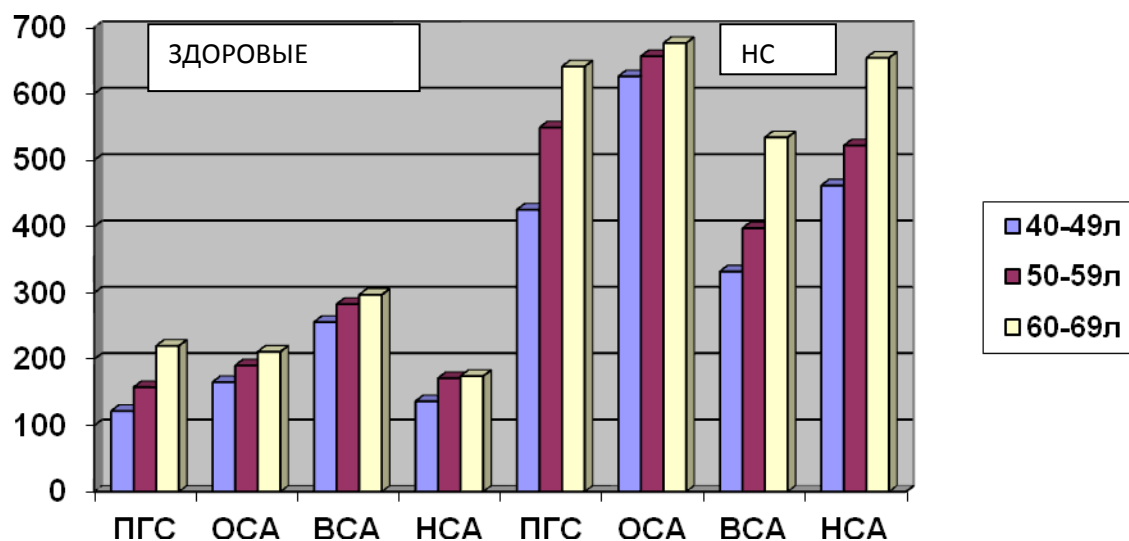


Рис.3.3 Показатели модуля Юнга брахиоцефальных артерий в группе пациентов с нестабильной стенокардией и группе здоровых лиц в разные возрастные десятилетия

На рисунке 3.3 показано, что с возрастом показатель модуля Юнга увеличивается как в группе здоровых лиц, так и в группе пациентов с нестабильной стенокардией.

У здоровых лиц 40-49 лет для плечеголового ствола модуль Юнга равен $121,6 \pm 3,3$ кПа, а к 60-69 годам он увеличивается до $219,8 \pm 10,9$ кПа ($p=0,0002$), таким образом модуль Юнга в группе здоровых к 60-69 годам возрастает на 80,7%. В артериях смешанного типа справа (общие сонные артерии) к 60-69 годам модуль Юнга в группе здоровых лиц увеличивается на 27,6% ($p=0,002$). В артериях мышечного типа (внутренние и наружные сонные артерии) это увеличение к 60-69 годам составляет 16-27,8% ($p=0,04-0,003$), в плечевой артерии к 60—69 годам модуль Юнга увеличивается на 22% ($p=0,05$).

При нестабильной стенокардии в возрасте 40—49 лет модуль Юнга плечеголового ствола составляет $425,1 \pm 8,5$ кПа, а к 60—69 годам он увеличивается до $640,9 \pm 12,2$ кПа ($p=0,0001$), таким образом модуль Юнга в плечеголовном стволе к 60—69 годам увеличивается на 66,3% ($p=0,0002$). В артериях смешанного типа (общие сонные артерии) модуль Юнга увеличивается к 60-69 годам на 8,0% ($p=0,07$). В артериях мышечного типа справа (внутренние и наружные сонные

артерии) это увеличение к 60—69 годам равно 61,3—53,7% ($p=0,0001$), в плечевой артерии к 60—69 годам модуль Юнга увеличивается на 5,6% ($p=0,08$).

В каждом десятилетии модуль Юнга пациентов с нестабильной стенокардией, в сравнении с группой здоровых в артериях эластического, смешанного и мышечного типов изменяется следующим образом. В возрасте 40-49 и 50—59 лет в плечеголовном стволе (эластический тип) модуль Юнга в группе пациентов с нестабильной стенокардией, выше чем в группе здоровых лиц на 49% ($p=0,0001$), в возрасте 60-69 лет на 91,5% ($p = 0,0000$). В возрасте 40-49 лет в артериях смешанного типа справа и слева модуль Юнга у пациентов с нестабильной стенокардией выше, чем в группе здоровых лиц на 78,9 % ($p=0,0002$), в 50-59 лет справа выше на 45% ($p=0,001$), в 60-69 лет выше на 18% ($p=0,04$). В артериях мышечного типа справа и слева модуль Юнга в группе пациентов с нестабильной стенокардией также выше, чем в группе здоровых лиц. Во внутренних сонных артериях, в возрасте 40-49 лет выше на 29,4% ($p=0,002$), в 50-59 лет на 40,7% ($p=0,0001$), в 60-69 лет больше на 79,9% ($p=0,0001$). В наружных сонных артериях, в возрасте 40—49 лет модуль Юнга больше на 38,9% ($p=0,001$), в 50—59 лет больше на 30% ($p=0,01$), 60—69 лет больше на 40% ($p=0,002$). В плечевой артерии модуль Юнга в группе лиц нестабильной стенокардией в возрасте 40—49 лет выше, чем в группе здоровых на 37% ($p=0,003$), в 50—59 лет больше на 16,3% ($p=0,04$) в 60—69 лет больше на 18,6% ($p=0,043$).

При сравнении показателя модуля Юнга исследуемых артерий у мужчин и женщин принципиальных различий не было выявлено.

3.3. Характеристика скоростных показателей кровотока в артериях эластического, смешанного и мышечного типов

Скоростные показатели были изучены в правой общей сонной артерии (артерия смешанного типа) и правой внутренней сонной артерии (артерия мышечного типа), таблица 3.14, таблица 3.15

Таблица 3.14

Характеристика скоростных показателей кровотока в правой общей сонной артерии в группе пациентов с нестабильной стенокардией (1-я группа) и группе здоровых лиц (2-я группа)

показатели	1-я группа (N=66)	2-я группа (N=59)	P
Vps (см/с)	70,6±9,8	66,5±10,3	0,01
Ved (см/с)	17,9±1,3	21,25±1,5	0,09
TAMX (см/с)	29,5±3,0	36,3±3,2	0,04
Pi (усл.ед)	2,2±0,1	1,65±0,1	0,0001
Ri (усл.ед)	0,8± 0,01	0,75±0,01	0,05
Voб (мл/мин)	457±68,2	339±71,2	0,0002
AT (млсек)	69,3±1,3	63,8±1,7	0,75
ET (млсек)	842±32,4	545,5±34,2	0,4

Примечание: Пиковая систолическая скорость кровотока –Vps (см/с); Максимальная конечно-диастолическая скорость кровотока- Ved (см/с); Усредненная по времени максимальная скорость кровотока-TAMX (см/с); Индекс пульсативности –Pi (усл.ед); Индекс резистентности Ri (усл.ед); Объемная скорость кровотока –Voб (мл/мин); Время ускорения потока –AT (мл/сек) Время всего потока- ET (мл/сек).

Из приведенной таблицы видно, что между двумя группами определяются отличия в показателях, характеризующих скорость кровотока (пиковая систолическая скорость кровотока- Vps, максимальная конечно - диастолическая скорость кровотока- Ved, усредненная по времени максимальная скорость кровотока- TAMX). В группе пациентов с нестабильной стенокардией происходит увеличение пиковой систолической скорости кровотока и снижение максимальной конечно - диастолической скорости кровотока и усредненной по времени максимальной скорости кровотока, что является признаком увеличенной жесткости и сосудистого

сопротивления данных сосудов в группе пациентов нестабильной стенокардией [55]. Показатель, который характеризует тонус сосудистой стенки – АТ не имеет достоверных отличий между двумя группами. Показатели периферического сопротивления P_i (индекс пульсативности) и R_i (индекс резистентности) имеют достоверно значимое увеличение в группе пациентов с нестабильной стенокардией ($p=0,0001$), что также свидетельствует о повышенной жесткости сосудов данного типа. Однотипные изменения получены для левой общей сонной артерии.

Таблица 3.15

Характеристика скоростных показателей правой внутренней сонной артерии (артерии мышечного типа) в группе пациентов с нестабильной стенокардией (1-я группа) и группе здоровых (2-я группа)

показатели	1-я группа (N=66)	2-я группа (N=59)	P
Vps (см/с)	72,9±11	77,4±11,0	0,7
Ved (см/с)	20,4±3,7	26,5±3,7	0,07
TAMX (см/с)	36,2±15	48,3±15	0,07
P_i (усл.ед)	1,44±0,09	1,2±0,09	0,03
R_i (усл.ед)	0,7±0,02	0,63±0,02	0,02
Vоб (мл/мин)	373,5±89,5	285,05±89,5	0,1
АТ (мл/сек)	76,1±12	66,1±12	0,06
ЕТ(мл/сек)	863±112	633±112	0,5

Примечание: Пиковая систолическая скорость кровотока –Vps (см/с); Максимальная конечно-диастолическая скорость кровотока- Ved (см/с); Усредненная по времени максимальная скорость кровотока-TAMX (см/с); Индекс пульсативности – P_i (усл.ед); Индекс резистентности R_i (усл.ед); Объемная скорость кровотока –Vоб (мл/мин); Время ускорения потока –АТ (мл/сек). Время всего потока- ЕТ (мл/сек).

Из приведенной таблицы 3.15 видно, что между двумя группами в правой внутренней сонной артерии достоверно значимых отличий в показателях, характеризующих скорость кровотока, не выявлено.

Достоверно значимые отличия определяются в показателях, характеризующих периферическое сопротивление - P_i и R_i , которые выше в группе пациентов с нестабильной стенокардией ($p=0,02$), что также свидетельствует о повышенной жесткости данного сосуда. Однотипные изменения получены в левой внутренней сонной артерии.

3.4. Эндотелиальная функция артерий

Дисфункция эндотелия (ДЭ) сосудов является ранним патофизиологическим признаком и независимым предиктором неблагоприятного прогноза при большинстве форм ССЗ. Дисфункция эндотелия развивается с возрастом, даже при отсутствии ССЗ. В настоящее время установлено, что нарушение функции эндотелия происходит генерализовано во всех артериях [38]. Изучение эндотелиальной дисфункции проводилось по общепринятой методике на правой плечевой артерии [78].

Результаты изучения эндотелиальной дисфункции представлены в таблице 3.16

Таблица 3.16

Структурно-функциональная характеристика правой плечевой артерии в группе пациентов с нестабильной стенокардией (1-я группа) и группе здоровых лиц (группа 2)

	1-я группа (N=66)	2-я группа (N=59)	P
СДвн., мм	3,65±0,09	3,8±0,1	0,7
ДДвн., мм	3,5±0,12	3,6±0,1	0,4
Индекс пульсации, %	4,1±0,8	5,26±0,6	0,05
КИМ, мм	0,35±0,01	0,35±0,02	0,9
КИМ/просвет сосуда	0,1±0,002	0,09±0,003	0,8
Толщина стенки, мм	0,7±0,03	0,58±0,03	0,05
Толщина адвентиции, мм	0,35±0,01	0,2±0,01	0,001
Наружный диаметр артерии, мм	4,9±0,06	4,76±0,06	0,05
ДД после РГ 60 с, мм	3,62±0,06	3,98±0,06	0,03
% увелич. диаст д после РГ	3,4%	10,5%	0,0003

Примечание: СДвн-внутренний систолический диаметр; ДДвн- внутренний диастолический диаметр; ДД после РГ 60 с – диастолический диаметр артерии после проведения пробы реактивной гиперемии 60 сек; % увеличения ДД после РГ- процент увеличения диастолического диаметра данной артерии после пробы реактивной гиперемии; КИМ-комплекс интима-медиа; ТС – толщина стенки.

У пациентов I-й и 2-й групп внутренний диаметр плечевой артерии достоверно не отличается. Пульсационный индекс ППА меньше в группе пациентов с нестабильной стенокардией ($p=0,05$). Наружный диаметр плечевой артерии больше в группе с нестабильной стенокардией, увеличение этого показателя происходит за счет увеличения толщины адвентиции ($p=0,001$), а КИМ и отношение КИМ/просвет сосуда достоверно не отличаются от группы здоровых. Структурно-

функциональные изменения плечевой артерии у лиц с нестабильной стенокардией касаются только наружного слоя артерии – адвентиции.

После проведения пробы реактивной гиперемии, в течение 60 сек. наблюдается прирост диаметра плечевой артерии в группе здоровых относительно исходного на 7,3%, а в группе пациентов с нестабильной стенокардией на 3,4% ($p=0,0003$). Это свидетельствует о значительном снижении функции эндотелия плечевой артерии у больных ИБС.

Достоверно значимых отличий в показателях пробы реактивной гиперемии между мужчинами и женщинами в группе здоровых лиц не выявлено.

Таблица 3.17

Структурно-функциональные показатели плечевой артерии и в разные возрастные десятилетия в группе здоровых лиц (2-я группа) и группе пациентов с нестабильной стенокардией (1-я группа)

возраст	Группа	СД, мм	ДД, мм	КИМ, мм	РГ60с, мм	% прироста диаметра
40-49 лет	1-я группа (N=24)	4,8±0,2	4,64±0,2	0,45±0,04	4,9±0,2	5,6%
	2-я группа (N=22)	3,87±0,2	3,77±0,2	0,34±0,04	4,2±0,2	8,5%
	P	0,02	0,02	0,01	0,04	0,001
50-59 лет	1-я группа (N=19)	4,4±0,7	4,2±0,7	0,42±0,04	4,43±0,7	5,4 %
	2-я группа (N=17)	4,2±0,7	4,1±0,7	0,37±0,04	4,58±0,6	9,0%
	P	0,4	0,7	0,05	0,6	0,003
60-69 лет	1-я группа (N=23)	4,3±0,7	4,1±0,5	0,44±0,04	4,3±0,7	4,8%
	2-я группа (N=20)	4,1±0,7	4,0±0,7	0,4±0,01	4,38±0,5	6,8%
	P	0,7	0,8	0,07	0,8	0,02

Примечание: СД-внутренний систолический диаметр; ДД-внутренний диастолический диаметр; РГ 60 с – диастолический диаметр артерии после проведения пробы реактивной гиперемии 60 сек; % прироста ДД после РГ- процент увеличения диастолического диаметра данной артерии после

пробы реактивной гиперемии.

Из представленной таблицы видно, что в группе здоровых в возрасте 40-49 и 50-59 лет эндотелиальная дисфункция не выявляется, а к 60-69 годам определяется эндотелиальная дисфункция 1 степени тяжести. У пациентов с нестабильной стенокардией уже к 40—49 годам определяется дисфункция эндотелия 2 степени тяжести и сохраняется на том же уровне к 60—69 годам.

Структурные изменения плечевой артерии зависят от возраста (рис. 3.4). Диастолический диаметр плечевой артерии больше в группе с нестабильной стенокардией, в сравнении с группой здоровых лиц на 23%, а к 60—69 годам не имеет различий в двух группах. КИМ больше в группе нестабильной стенокардии в 40—49 лет на 32%, в 50—59 и 60—69 лет - больше на 10—13%.

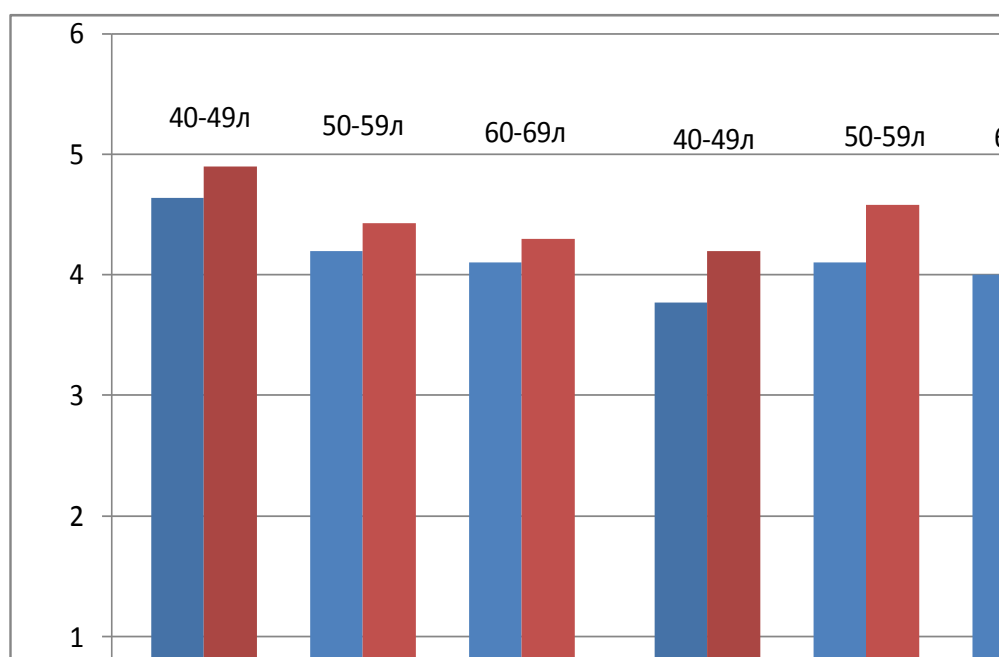


Рис.3.4 Диастолический диаметр плечевой артерии в разные возрастные десятилетия после проведения пробы реактивной гиперемии на 60 секунде

Примечание: ДД— диастолический диаметр, РГ 60сек—диастолический диаметр после проведения пробы реактивной гиперемии на 60 секунде

3.5. Характеристика атеросклеротического процесса в изучаемых артериях

При изучении брахиоцефальных сосудов атеросклеротические бляшки в группе здоровых лиц выявлены у 35 человек (60%). В возрасте 40-49 лет из 22 человек бляшки встретились у 14 человек (40%), в возрасте 50-59-летних из 17 человек у 13 человек определялись бляшки (76%). В группе 60-69 лет атеросклеротические бляшки выявлялись у всех 22 обследованных (100%).

В группе пациентов нестабильной стенокардии атеросклеротические бляшки выявлены у 61 человека, что составляет 92,4%. В возрасте 40-49 лет бляшки встретились у 38 человек (62,4%), в возрасте 50-59 и 60-69 лет бляшки выявлялись у всех обследованных, т.е. у больных бляшки формируются на десятилетие раньше, чем у здоровых.

Для иллюстрации приводим клинический пример результатов обследования больной Д., 1944 года рождения, которая поступила в инфарктное отделение ГБУЗ ПК ГКБ№2 ХХ.ХХ.2011 года.

Анамнез заболевания: более 10 лет страдает артериальной гипертонией. Стабильная стенокардия в течение последних 5 лет. До ухудшения загрудинные боли возникали при ходьбе более 300 м по прямой, или в гору, при значительной нагрузке. Настоящее ухудшение состояния в течение последней недели: отмечает появление давящей, сжимающей боли за грудиной, сопровождающееся чувством нехватки воздуха, даже при минимальной физической нагрузке (смена положения тела, ходьба по квартире). Госпитализирована в связи с прогрессирующей стенокардией. На ЭКГ - ритм синусовый с ЧСС 62 уд/ мин, тропониновый тест в динамике отрицательный, КФК-МВ 20,6 ед/л.

Анамнез жизни: Родилась в Пермской области. Образование среднее, специальность - воспитатель детского сада. Указывает, что отец умер в возрасте 45 лет от инфаркта миокарда.

Объективные данные: Общее состояние удовлетворительное, кожные покровы без особенностей, нормостеническое телосложение. Рост 168 см, вес 78 кг. ИМТ - 27,6 кг/м². АД 140/90 мм рт.ст. ЧСС=74 уд/мин, ритм правильный. Тоны сердца приглушены, ритмичные, выслушивается систолический шум на верхушке. Границы сердца не изменены. Дыхание везикулярное, хрипов нет. ЧДД 20 в мин. Язык чистый, влажный. Живот мягкий, безболезненный. Нижний край печени на уровне реберной дуги. Диурез не измеряет.

Проводимое лечение: периндоприл 5 мг/сут, кардиомагнил 75 мг/сут, конкоркор 2,5 мг/сут, аторвастатин 40 мг в сутки, изокет-спрей 1-2 дозы под язык ситуационно, пектрол 40 мг в сутки, гепарин 15 тыс. ЕД п/к.

При обследовании больной изменений в общем анализе крови, мочи, коагулограмме не выявлено.

В биохимическом анализе крови - КФК-МВ- 11,7ммоль/л; АсТ-28,3ммоль/л, АлТ-46,3ммоль/л; общ.белок-74, глюкоза-4,96 ммоль/л; билирубин - 7,6; общ.холестерин - 4,33ммоль/л; ЛПВП-1,92 ммоль/л; ТГ-1,02 ммоль/л; ЛПНП-2,94 ммоль/л, ЛПОНП 0,46 ммоль/л; коэффициент атерогенности (КА) 1,26 ед.

ЭКГ - ритм синусовый с ЧСС 68 уд/мин. Признаки гипертрофии ЛЖ.

Рентгенография органов грудной клетки: легочные поля без изменений. Корни легких не расширены. Сердце умеренно расширено в поперечнике влево.

Суточное мониторирование ЭКГ - ритм синусовый. Тенденция к брадикардии в ночное время суток. Циркадный индекс в норме. Субмаксимальная ЧСС не достигнута. Зарегистрирована редкая суправентрикулярная экстрасистолия. Редкая мономорфная желудочковая экстрасистолия. Определяется депрессия сегмента ST до 1,6 мм при физической нагрузке, длительностью до 4 минут, всего зафиксировано 9 эпизодов за сутки.

ЭХО-КГ – Гипертрофия ЛЖ. Дилатация корня аорты. Систолическая функция ЛЖ удовлетворительная (ФВ 60%). Зоны акинеза и гипокинеза не определяются. Нормальное давление в ЛА.

УЗИ сосудов брахиоцефальной области: дистальный отдел плечевого ствола, общие сонные, наружные и внутренние сонные артерии визуализированы.

Плечеголовной ствол: систолический диаметр равен 12,5 мм, диастолический диаметр равен 12,3мм, толщина КИМ равна 1,38 мм, толщина стенки 1,52 мм. На задней и передней стенках визуализируются изоэхогенные атеросклеротические бляшки с неровным контуром, размерами 2,1x8,5 мм и 2,1x6,6мм, процент стеноза до 25%.

Правая общая сонная артерия: систолический диаметр 9,0мм, диастолический диаметр 8,8мм, толщина КИМ равна 0,97мм, толщина стенки 1,2мм. В бифуркации на передней стенке с переходом на внутреннюю сонную артерию визуализируется гетерогенная атеросклеротическая бляшка с преобладанием гипоэхогенного компонента, контур неровный, размерами: 3,2 x 8,7мм, процент стеноза 19,3.

Внутренняя сонная артерия: систолический диаметр равен 8,3мм, диастолический 8,0мм, толщина КИМ равна 0,83мм, толщина стенки 0,92мм. На задней стенке визуализируется гипоэхогенная атеросклеротическая бляшка с неровным контуром, размерами 2,8 x 6,6мм, процент стеноза равен 34%.

Наружная сонная артерия: систолический диаметр равен 4,6мм, диастолический 4,4мм, толщина КИМ равна 0,72мм, толщина стенки 0,80мм. Атеросклеротические бляшки не визуализируются.

Заключение: имеются признаки системного атеросклеротического процесса в различных сосудистых регионах, лоцируемые атеросклеротические бляшки гемодинамически незначимы.

Диагноз: ИБС. Нестабильная стенокардия (прогрессирующая) IV(Braunwald).

Осложнения: ХСН IIА/IIф.к. (NYHA).

Сопутствующий диагноз: Гипертоническая болезнь III стадии, достигнутая I ст, риск 4.

Количество бляшек на 1 человека в группе здоровых лиц составило: в 40—49 лет— 0,3±0,001 бляшки, в 50—59 лет—0,8±0,0001 бляшки, в 60—69 лет—2,3±0,02 бляшки. В группе пациентов нестабильной стенокардией количество бляшек на 1 человека составило: в 40-49 лет - 0,5±0,0002 бляшки, в 50-59 лет - 1±0,001 бляшка, в 60-69 лет - 3,7±0,2 бляшки.

В таблице 3.18 представлена частота встречаемости атеросклеротических бляшек в обследованных артериях у лиц с нестабильной стенокардией и практически здоровых.

Таблица 3.18

Частота атеросклеротических бляшек в брахиоцефальных артериях у пациентов с нестабильной стенокардией (1-я группа) и группы здоровых лиц (2-я группа)

группы	ПГС	ПОСА	БПОСА	ЛОСА	БЛОСА	ПВСА	ПНСА	ЛВСА	ЛНСА
Группа 1 (N=66)	43,9%	22,7%	42,4%	25,7%	50,0%	23,7%	4,5%	33,3%	7,6%
Группа 2 (N=59)	13,5%	5,1%	22%	5,1%	16,9%	8,5%	0 %	13,5%	3,4%

Примечание: ПГС - плечеголовной ствол; ПОСА- правая общая сонная артерия; БПОСА-бифуркация правой общей сонной артерии; ЛОСА- левая общая сонная артерия; БЛОСА- бифуркация левой общей сонной артерии; ПВСА- правая внутренняя сонная артерия; ЛВСА- левая внутренняя сонная артерия; ПНСА- правая наружная сонная артерия; ЛНСА- левая наружная сонная артерия.

Из таблицы видно, что во всех артериях бляшки в группе пациентов с нестабильной стенокардией встречаются в 2-5 раз чаще. Особенностью группы здоровых является то, что в правой наружной сонной артерии бляшки не выявлялись, а у лиц с нестабильной стенокардией в данной артерии бляшки встретились в 4,5% случаев. Высота бляшек в группе здоровых лиц колеблется от $1,7 \pm 0,7$ до $3,0 \pm 0,0$ мм, в среднем равна $2,2 \pm 0,1$ мм. У пациентов с нестабильной стенокардией высота бляшек колеблется от $2,0 \pm 0,1$ до $5,4 \pm 0,3$ мм, в среднем равна $2,7 \pm 0,4$ мм. По протяженности эти бляшки практически не отличаются между двумя группами, в группе здоровых лиц в среднем длина бляшек равна $10,5 \pm 0,6$ мм, а в группе пациентов с нестабильной стенокардией $10,7 \pm 0,9$ мм. Процент стеноза артерии в области атеросклеротических бляшек в группе здоровых лиц колеблется от $6,6 \pm 0,8\%$ до $21,4 \pm 1,2\%$, в среднем равен $14,0 \pm 0,7\%$. У пациентов с нестабильной стенокардией процент стеноза в диапазоне от $15,1 \pm 1,2\%$ до $72,0 \pm 2,1\%$, и в среднем равен $40,6 \pm 2,1\%$. В группе здоровых и группе пациентов с нестабильной стенокардией выявлена зависимость выраженности стеноза в исследуемых артериях от возраста.

В группе здоровых в 40-49 лет средний процент стеноза равен $6,6 \pm 1,1\%$, в 50-59 лет равен $16,4 \pm 1,7\%$, в 60-69 лет равен $21,4 \pm 2,1\%$. В группе пациентов с нестабильной стенокардией в 40-49 лет средний процент стеноза составил

15,1±0,9%, в 50-59 лет – 29,4±1,7%, в 60-69 лет – 40,6±3,2% (p=0,01). Максимальный процент стеноза в возрасте 60-69 лет у 2 мужчин с ИБС в бифуркации правой общей сонной артерии составлял 72±2,3%.

Таким образом, у группы практически здоровых лиц в основном выявляется атеросклероз легкой степени и только у 17,1 ± 1,7% (6 человек) выявлялся атеросклероз умеренной степени выраженности. В группе пациентов с нестабильной стенокардией атеросклероз легкой степени выраженности выявляется в 38% случаев (25 человек), умеренной степени выраженности в 59% случаев (39 человек) и выраженной степени в 3% случаев (у 2 человек).

В группе здоровых атеросклеротические бляшки чаще выявлялись в плечеголовном стволе и бифуркации общих сонных артерий справа и слева (13,5-22%). Значительно реже бляшки выявлялись в наружных и внутренних сонных артериях – 4,5- 8,5%.

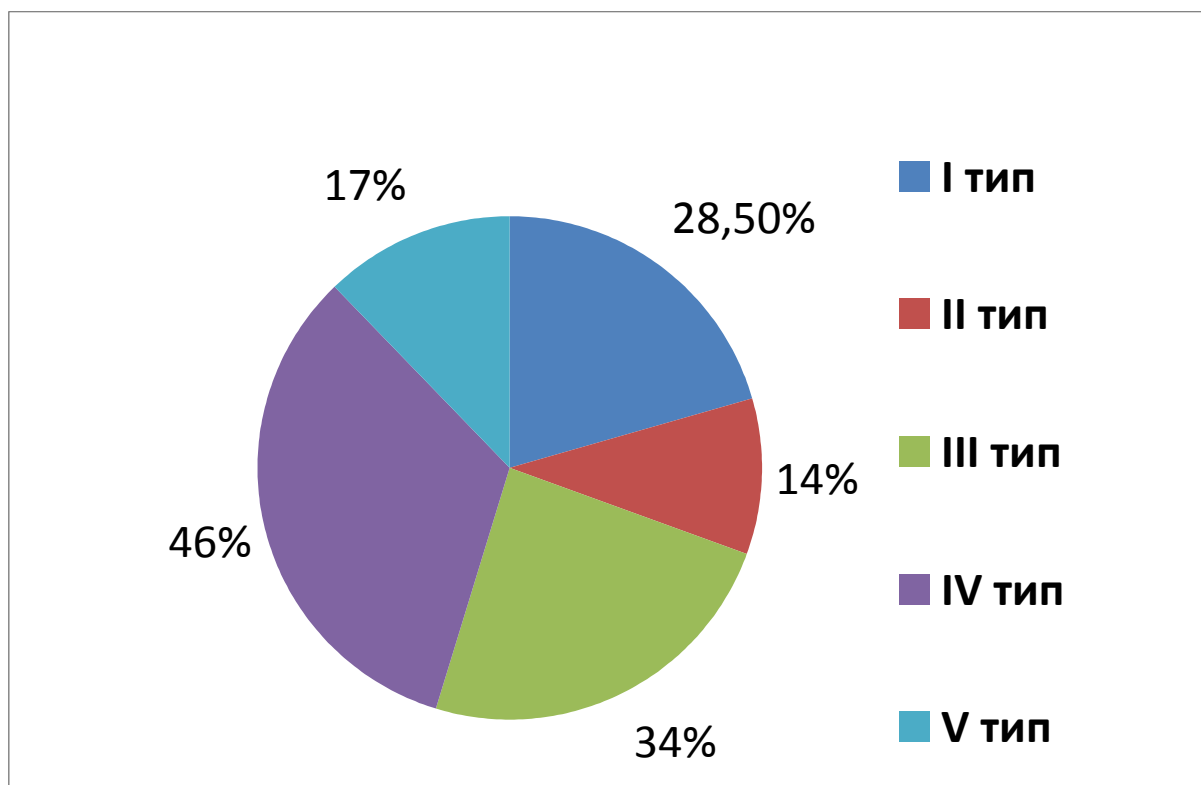


Рис.3.5.1. Частота встречаемости бляшек разного типа у практически здоровых лиц

При этом атеросклеротические бляшки гиперэхогенной структуры встречались в 46% случаев, которые по данным литературы характеризуются как стабильные (IV тип). В 34% случаев встречались гетерогенные бляшки с преимущественно гиперэхогенным компонентом, которые по данным литературы относятся к атеросклеротическим бляшкам III типа [45]. В 28,5% случаев встречались бляшки гипозоногенной структуры, которые по данным литературы относятся к бляшкам I типа. Данные бляшки оцениваются как лабильные, соответствуют морфологическим проявлениям прогрессирования атероматоза, с высокой вероятностью приводят к осложнению бляшки изъязвлением и кровоизлиянием и ассоциируются с высоким риском эмболоопасности. В 17% случаев встречались бляшки гиперэхогенной структуры с тенью, которые относятся к бляшкам V типа. Данные бляшки имеют УЗИ признаки отложения кальция и характеризуется как стабильные. Реже всего, в 14%, встречались бляшки гипозоногенной структуры – II тип, которые характеризуются как осложненные[45]. Таким образом, в группе сравнения преобладают бляшки, которые можно охарактеризовать как стабильные (рис.3.5.1).

В группе пациентов с нестабильной стенокардией чаще всего атеросклеротические бляшки встречались в артериях эластического типа - плечеголовном стволе (43,9%) случаев, и в артериях смешанного типа - бифуркации правой и левой общих сонных артерий (42,4-50%). На втором месте по частоте встречаемости бляшки расположились в правой и левой общих сонных артериях (22,7-25,7%), в правой и левой внутренних сонных артерий (23,7-33,3%). На третьем месте по частоте встречаемости бляшек находятся наружные сонные артерии справа и слева — артерии мышечного типа (4,5-7,6%).

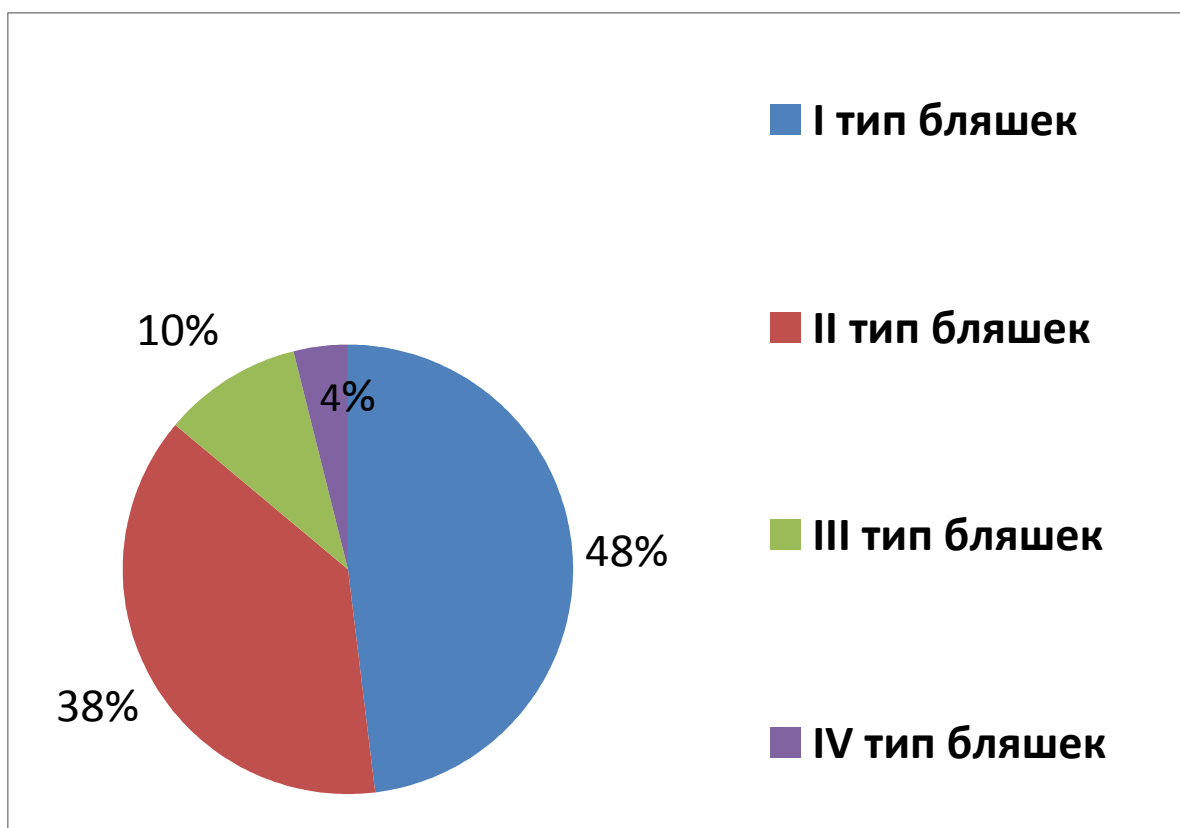


Рис.3.5.2 Частота встречаемости бляшек разного типа у больных нестабильной стенокардией

В группе пациентов с нестабильной стенокардией чаще всего встречались бляшки гипозоженной структуры (в 48% случаев), которые по данным литературы относятся к бляшкам I типа. Данные бляшки оцениваются как лабильные, соответствуют морфологическим проявлениям прогрессирования атероматоза, что с высокой вероятностью приводит к осложнению бляшки изъязвлением и кровоизлиянием и ассоциируется с высоким риском эмболоопасности. В 38% случаев встречались гипозоженные бляшки с гиперэзоженными зонами, которые в литературе относят к бляшкам II типа. На третьем месте по частоте встречаемости (10%) находятся бляшки гетерогенной структуры с гипозоженными включениями – тип III. В 4% случаев встретились бляшки гиперэзоженной структуры - (IV тип), которые характеризуются в литературе как стабильные. Бляшки гиперэзоженной структуры с тенью V-го типа в данной группе не встречались (рис.3.5.2).

Также выяснено, как изменяется морфологическая характеристика

атеросклеротических бляшек с возрастом. В группе пациентов с нестабильной стенокардией в возрасте 40-49 лет атеросклеротические бляшки можно охарактеризовать как стабильные: 50% бляшек гиперэхогенной структуры и 50% гетерогенной с преобладанием гиперэхогенного компонента (IV и III типы бляшек). В 50-59 лет также преобладают стабильные бляшки (47% - гиперэхогенной структуры IV типа, 16% - гетерогенные с преобладанием гиперэхогенного компонента III типа), но появляются и бляшки с признаками нестабильности (32% - гетерогенные с преобладанием гипоэхогенного компонента, 5% - однородные изо- и гипоэхогенные). В 60-69 лет: количество стабильных бляшек заметно ниже: 29% - гетерогенные с преобладанием гиперэхогенного компонента (III тип), 4% - гиперэхогенные (IV тип). Основную часть составляют бляшки, которые по эхоструктуре можно оценить как нестабильные: 58% атеросклеротических бляшек гетерогенной структуры с преобладанием гипоэхогенного компонента (II тип), 9% - изо- и гипоэхогенные (I тип).

Таким образом, в двух группах атеросклеротические бляшки преимущественно располагаются в артериях эластического и смешанного типов, в артериях мышечного типа бляшек значительно меньше. У лиц, с клиникой нестабильной стенокардии, увеличение количества бляшек по сравнению с группой сравнения наблюдаются во всех возрастных группах, начиная с возраста 40-49 лет. Одновременно с этим, бляшки были больше по размерам, что сопровождалось более выраженным стенозом русла артерий.

На одного человека в группе пациентов с нестабильной стенокардией приходится большее число бляшек. Размеры и частота атеросклеротических бляшек в двух группах имеют четкую зависимость от возраста. Кроме того, с возрастом увеличивается количество бляшек, имеющих признаки нестабильности.

В соответствии с ультразвуковой картиной изменений брахиоцефальных артерий можно говорить о том, что в группе пациентов с нестабильной стенокардией преобладает атеросклероз умеренной степени выраженности, тогда как в группе здоровых лиц преобладает атеросклероз легкой степени выраженности.

Выводы:

1. У здоровых лиц выявляется увеличение диаметров артерий всех типов с возрастом, также определяется возрастная зависимость изменений толщины КИМ и стенки. Эти изменения более выражены у мужчин и не зависят от их роста, веса, индекса Кетле.
2. У пациентов с нестабильной стенокардией наблюдается увеличение систолических и диастолических диаметров артерий всех типов, наиболее выражены эти изменения в артериях смешанного типа. Также происходит увеличение толщины КИМ и стенки во всех изученных артериях, более выражены эти изменения в артериях мышечного типа. У пациентов с нестабильной стенокардией, как и у здоровых лиц сохраняется возрастная зависимость этих изменений.
3. У пациентов с нестабильной стенокардией показатели модуля Юнга более выше в сравнении со здоровыми лицами и наблюдается снижение эластичности в сосудах всех типов, особенно во внутренних сонных артериях.
4. У пациентов с нестабильной стенокардией, так же как и у здоровых лиц, происходит увеличение модуля Юнга с возрастом, которое более выражено в артериях эластического типа, менее - в артериях мышечного типа.
5. В группе пациентов нестабильной стенокардией наблюдается увеличение жесткости и сосудистого сопротивления в артериях смешанного и мышечного типов.
6. В группе здоровых лиц эндотелиальная дисфункция 1 степени тяжести определяется к возрасту 60-69 лет, тогда как в группе пациентов с нестабильной стенокардией уже к 40-49 годам определяется дисфункция эндотелия 2 степени тяжести и сохраняется на том же уровне к 60-69 годам.
7. В группе сравнения атеросклеротические бляшки встретились в 60% случаев. Имеется возрастная зависимость частоты выявления бляшек: от 40% в возрасте 40-49 лет, до 100% в возрасте 60-69 лет. У лиц с нестабильной стенокардией, в целом по группе атеросклеротические бляшки встречались в 91,4% случаев. В возрасте 40-

49 лет бляшки встретились у 38 человек (62,4%), в возрасте 50-59 и 60-69 лет бляшки выявлялись у всех обследованных.

8. У лиц группы сравнения в основном выявляется атеросклероз легкой степени. Преимущественно в группе больных нестабильной стенокардией встречается атеросклероз умеренной степени выраженности.

Глава 4

Динамика структурно-функционального состояния артерий эластического, смешанного и мышечного типов у больных нестабильной стенокардией на фоне терапии периндоприлом или эналаприлом

4.1 Динамика структурно-функционального состояния артерий разных типов у больных нестабильной стенокардией спустя 3 месяца на фоне терапии периндоприлом или эналаприлом

Для оценки функциональных показателей артерий эластического, смешанного и мышечного типов на фоне лечения иАПФ исследовались больные с нестабильной стенокардией возраста (30 человек, средний возраст $62,9 \pm 2,0$), приверженные к лечению. Приверженность к лечению оценивалась по анкете «опросник приверженности к лечению» (см.гл.2). Данные больные были рандомизированы на 2 группы. Первая группа (15 человек) в составе комплексной терапии получали периндоприлв начальной дозе 2,5-5 мг/сут с последующим подбором дозы по уровню АД(средняя доза составила 5,7мг/сут). Вторая группа (15 человек) в составе комплексной терапии получали эналаприлв дозе 16,6 мг/ сут. Исходная характеристика пациентов с нестабильной стенокардией, рандомизированных на две группы, представлена в таблице 4.1.

Таблица 4.1

Исходная характеристика пациентов с нестабильной стенокардией, рандомизированных на 2 группы

Параметр	Прием периндоприла n=15	Прием эналаприла n=15
Возраст, годы	62,0±2,0	53,7±7,3
Мужчины/женщины	10/5	10/5
ИМТ, кг/м ²	28,5±1,5	26,2±1,0
Курение, чел.	7	4
АГ, чел.	15	15
Стабильная стенокардия в анамнезе, чел.	15	15
ХСН I-II ФК, чел.	11	6

Терапия в стационаре		
β-адреноблокатор, чел.	15	15
аспирин, чел.	15	15
аторвастатин, чел.	15	15
Антагонисты кальция, чел.	2	2
клопидогрел, чел.	4	4
Гепарин, чел.	15	15
Нитраты, чел.	15	15

Исходно показатели центральной гемодинамики между группами не различались (таблица 4.2)

Таблица 4.2

Динамика артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС) в группах обследованных исходно

Параметр	Прием периндоприла n=15	Прием эналаприла n=15	P
САД, мм рт.ст.	142,7±4,9	134,6±4,6	0,2
ДАД, мм рт.ст.	84,2±2,8	83,5±2,24	0,8
ПАД, мм рт.ст.	58,2±3,7	51,1±3,6	0,1
ЧСС, уд/мин	71,7±3,1	69,6±2,5	0,6

Примечание: САД-систолическое АД; ДАД- диастолическое АД; ПАД-пульсовое АД.

Исходно и спустя 3 месяца приема периндоприла или эналаприла проводилась оценка структурно-функциональной характеристики исследуемых артерий, их упруго-эластических свойств, определяли скорость пульсовой волны правой плечевой артерии (см.гл.2). Так же спустя 3 месяца оценивались гемодинамические показатели исследуемых: динамика АД, ЧСС, которые достоверно не отличались в 2-я группах (таблица 4.3).

Таблица 4.3

Динамика артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС) в группах через 3 месяца

Параметр	Прием периндоприла n=15	Прием эналаприла n=15	P
САД, мм рт.ст.	122,7±4,9	129,6±4,6	0,3
ДАД, мм рт.ст.	74,6±2,7	77,5±2,7	0,4
ПАД, мм рт.ст.	48,1±3,4	52,1±3,6	0,6
ЧСС, уд/мин	65,4±3,1	66,3±2,5	0,5

Примечание: САД - систолическое АД; ДАД - диастолическое АД; ПАД- пульсовое АД.

В таблице 4.4 и 4.5 представлены структурно-функциональные показатели плечевого ствола (эластический тип), спустя 3 месяца применения периндоприла и эналаприла. Из таблиц видно, что существенных изменений в изучаемых показателях не произошло.

Таблица 4.4

Динамика структурно-функциональных показателей плечевого ствола на фоне приема в комплексной терапии периндоприла (n=15)

Показатель	Исходно	Через 3 месяца	P
СДвн, мм	12,44±1,7	12,38±1,67	0,09
ДДвн, мм	12,15±1,8	12,11±1,76	0,1
КИМ, мм	1,34±0,13	1,34±0,12	0,9
ГС, мм	1,63±0,17	1,63±0,16	1,0
коэффициент растяжимости, мм/мм.рт.ст	1,28±0,27	1,34±0,27	0,06
Модуль Юнга, кПа	532,4±18,5	528,4±15,2	0,08

Таблица 4.5

Динамика структурно-функциональных показателей плечевого ствола на фоне приема в комплексной терапии эналаприла (n=15)

Показатель	Исходно	Через 3 месяца	P
СДвн, мм	12,47±1,7	12,49±1,7	0,4
ДДвн, мм	12,15±1,8	12,16±1,8	0,6
КИМ, мм	1,38±0,13	1,38±0,13	1,0
ТС, мм	1,65±0,17	1,65±0,17	1,0
коэффициент растяжимости, мм/мм.рт.ст	1,26±0,27	1,28±0,23	0,9
Модуль Юнга, кПа	532,4±18,5	535,4±15,1	0,89

В правой общей сонной артерии (смешанный тип) наблюдается достоверное изменение коэффициента растяжимости ($p=0,04$) у пациентов на фоне лечения периндоприлом и тенденция к уменьшению диаметра данной артерии ($p=0,06$), таблица 4.6.

Таблица 4.6

Динамика структурно-функциональных показателей правой общей сонной артерии на фоне приема в комплексной терапии периндоприла (n=15)

Показатель	Исходно	Через 3 месяца	P
СДвн, мм	8,54±2,2	8,48±2,0	0,06
ДДвн, мм	8,28±2,2	8,27±2,1	0,8
КИМ, мм	0,89±0,2	0,81±0,19	0,08
ТС, мм	1,22±0,2	1,21±0,18	0,7
коэффициент растяжимости, мм/мм.рт.ст	1,27±0,20	1,51±0,20	0,04
Модуль Юнга, кПа	635,5±15,1	630,5 ±15,1	0,08

В артериях мышечного типа (правая внутренняя и правая наружная сонные артерии) у пациентов на фоне лечения периндоприлом наблюдается достоверное увеличение коэффициента растяжимости правой внутренней и наружной сонных

артерий ($p=0,01$ и $p=0,02$) и снижение модуля Юнга ($p=0,02$ и $p=0,01$), также наблюдается тенденция к уменьшению величины КИМ в правой внутренней и наружной сонных артериях ($p=0,05$). В правой наружной сонной артерии также наблюдается уменьшение систолического и диастолического диаметров ($p=0,04$), таблицы 4.7 и 4.8

Таблица 4.7

Динамика структурно-функциональных показателей правой внутренней сонной артерии на фоне приема в комплексной терапии периндоприла ($n=15$)

Показатель	Исходно	Через 3 месяца	P
СДвн, мм	7,28±1,4	6,98±1,4	0,08
ДДвн, мм	6,76±1,6	6,55±1,6	0,07
КИМ, мм	0,83±0,1	0,78±0,1	0,05
ТС, мм	1,12±0,2	1,10±0,2	0,9
коэффициент растяжимости, мм/мм.рт.ст	3,43±0,29	6,96±0,24	0,01
Модуль Юнга, кПа	437,6±17,0	326,6±15,1	0,02

Таблица 4.8

Динамика структурно-функциональных показателей правой наружной сонной артерии на фоне приема в комплексной терапии периндоприла (n=15)

Показатель	Исходно	Через 3 месяца	P
СДвн, мм	4,84±1,3	4,72±1,3	0,04
ДДвн, мм	4,61±1,2	4,56±1,2	0,04
КИМ, мм	0,58±0,2	0,49±0,2	0,05
ТС, мм	0,95±0,13	0,92±0,11	0,07
коэффициент растяжимости, мм/мм.рт.ст	1,41±0,21	1,69±0,21	0,02
Модуль Юнга, кПа	565,3±11,9	536,3±9,0	0,01

В правой плечевой артерии (мышечного типа), как и в других артериях мышечного типа (правая наружная и внутренняя сонные артерии) на фоне применения периндоприла происходит достоверное снижение модуля Юнга ($p=0,046$), как показателя локальной жесткости артерий и увеличение коэффициентов податливости и растяжимости ($p=0,016$ и $p=0,020$). При оценке эндотелиальной функции данной артерии происходит улучшение ее функции, в виде увеличения прироста диаметра после проведения пробы реактивной гиперемии как на 1-й, так и на 2-й минутах пробы ($p=0,047$ и $p=0,049$). Отмечается снижение СПВ, как косвенный показатель улучшения упруговязких свойств артерии ($p=0,023$), таблица 4.9

Таблица 4.9

Динамика функциональных показателей правой плечевой артерии на фоне приема в комплексной терапии периндоприла (n=15)

Показатель	Исходно	Через 3 месяца	P
коэффициент растяжимости, мм/мм.рт.ст	1,20±0,27	1,97± 0,20	0,020
Коэффициент податливости, м ² кПа	1,22±0,20	1,658± 0,19	0,016
Модуль Петерсона, кПа	7,79±0,46	6,422±0,53	0,049
Модуль Юнга, кПа	507,6±12,6	494,6± 10,93	0,046
СПВ, м/с	11,4±0,50	10,8±0,49	0,023
Прирост диаметра ППА на 60 сек.,%	1,1 ±2,9	8,8±4,3	0,027
Прирост диаметра ППА на 120сек., %	4,9±2,9	11,9±4,5	0,049

На фоне применения в комплексной терапии эналаприла в правой общей сонной артерии значимых изменений изучаемых показателей не наблюдается (таблица 4.10). В артериях мышечного типа (правой внутренней и наружных сонных артериях) наблюдается тенденция к увеличению коэффициента растяжимости и уменьшению их систолического диаметра ($p=0,05$), таблицы 4.11 и 4.12. Достоверные изменения происходят только в показателях правой плечевой артерии для коэффициента растяжимости ($p=0,041$). После пробы реактивной гиперемии у пациентов, которые получали в комплексной терапии эналаприл, прирост диаметра плечевой артерии наблюдался только через 1 минуту и был достоверно выше, чем исходно. На 2-й минуте пробы изменений прироста диаметра не наблюдалось (таблица 4.13).

Таблица 4.10

Динамика структурно-функциональных показателей правой общей сонной артерии на фоне приема в комплексной терапии эналаприла (n=15)

Показатель	Исходно	Через 3 месяца	P
СДвн, мм	8,63±2,2	8,70±2,1	0,06
ДДвн, мм	8,35±2,2	8,41±2,2	0,07
КИМ, мм	0,91±0,2	0,93±0,2	0,9
ТС, мм	1,18±0,2	1,19±0,2	1,0
коэффициент растяжимости, мм/мм.рт.ст	1,27±0,20	1,37±0,20	0,06
Модуль Юнга, кПа	635,5±15,1	633,2±15,0	0,7

Таблица 4.11

Динамика структурно-функциональных показателей правой внутренней сонной артерии на фоне приема в комплексной терапии эналаприла (n=15)

Показатель	Исходно	Через 3 месяца	P
СДвн, мм	7,35±1,4	7,21±1,34	0,4
ДДвн, мм	6,48±1,6	6,32±1,6	0,2
КИМ,мм	0,86±0,1	0,87±0,1	0,9
ТС, мм	1,13±0,2	1,13±0,2	1,0
коэффициент растяжимости, мм/мм.рт.ст	3,49±0,29	5,03±0,3	0,05
Модуль Юнга, кПа	437,6±17,0	415,6±16,8	0,1

Таблица 4.12

Динамика структурно-функциональных показателей правой наружной сонной артерии на фоне приема в комплексной терапии эналаприла (n=15)

Показатель	Исходно	Через 3 месяца	P
СДвн, мм	4,51±1,3	4,43±1,28	0,05
ДДвн, мм	4,72±1,2	4,69±1,21	0,07
КИМ,мм	0,69±0,2	0,68±0,2	0,9
ТС, мм	0,95±0,13	0,96±0,128	1,0
коэффициент растяжимости, мм/мм.рт.ст	1,39±0,21	1,57±0,19	0,05
Модуль Юнга, кПа	565,3±11,9	558,3±11,9	0,07

Таблица 4.13

Динамика функциональных показателей правой плечевой артерии на фоне приема в комплексной терапии эналаприла (n=15)

Показатель	Исходно	Через 3 месяца	P
коэффициент растяжимости, мм/мм.рт.ст	0,92±0,14	1,75±0,40	0,041
Коэффициент податливости, м ² кПа	1,22±0,19	1,30± 0,15	0,51
Модуль Петерсона, кПа	6,82±0,45	6,96±0,48	0,67
Модуль Юнга,кПа	507,6±18,5	501,3± 17,36	0,33
СПВ, м/с	12,4±1,01	11,5±0,45	0,42
Прирост диаметра ППА на 60 сек.,%	1,8 ±2,4	9,8±2,7	0,032
Прирост диаметра ППА на 120сек., %	3,4±2,4	3,8±0,2	0,2

4.2 Динамика структурно-функционального состояния артерий разных типов у больных спустя 6 месяцев на фоне терапии периндоприлом или эналаприлом

Через 6 месяцев основные гемодинамические показатели у больных, получавших в комплексной терапии периндоприл и эналаприл, не имели достоверных отличий и АД сохранялось на уровне нормотензии. Изучаемые показатели в артериях эластического и смешанного типов через 6 месяцев наблюдения не изменились в сравнении с исследованием спустя 3 месяца.

В артериях мышечного типа (правой наружной и внутренней сонной артериях) в группе лиц, принимавших периндоприл через 6 месяцев после первичного исследования, в сравнении с исследованием спустя 3 месяца наблюдается дальнейшее увеличение коэффициента растяжимости правой внутренней сонной артерии на 25,8% ($p=0,02$) и уменьшение модуля Юнга правой внутренней сонной артерии на 33,5% ($p=0,03$) (таблица 4.2.1). В правой наружной сонной артерии так же происходит увеличение коэффициента растяжимости на 24% ($p=0,02$) и уменьшение модуля Юнга на 19% ($p=0,04$), при этом отмечается тенденция к уменьшению систолического и диастолического диаметров данной артерии ($p=0,05$), таблица 4.2.2.

Таблица 4.2.1

Динамика структурно-функциональных показателей правой внутренней сонной артерии после шести месяцев приема в комплексной терапии периндоприла ($n=15$)

Показатель	Через 3 месяца	Через 6 месяцев	P
СДвн, мм	6,98±1,4	7,1±0,6	0,08
ДДвн, мм	6,55±1,6	6,5±0,7	0,09
КИМ,мм	0,78±0,1	0,89±0,2	0,05
ТС, мм	1,10±0,2	1,16±0,2	0,9
коэффициент растяжимости, мм/мм.рт.ст	6,96±0,24	8,76±0,22	0,03
Модуль Юнга,кПа	326,6±15,1	273,6±15,8	0,02

Таблица 4.2.2

Динамика структурно-функциональных показателей правой наружной сонной артерии после шести месяцев приема в комплексной терапии периндоприла (n=15)

Показатель	Через 3 месяца	Через 6 месяцев	P
СДвн, мм	4,72±1,3	4,81±1,27	0,05
ДДвн, мм	4,56±1,2	4,61±1,21	0,05
КИМ, мм	0,49±0,2	0,50±0,2	0,06
ТС, мм	0,92±0,11	0,92±0,11	0,07
коэффициент растяжимости, мм/мм.рт.ст	1,69±0,21	3,79±0,21	0,02
Модуль Юнга, кПа	536,3±9,0	511,3±9,0	0,041

В правой плечевой артерии (мышечного типа), как и в других артериях мышечного типа (правая наружная и внутренняя сонные артерии) у лиц, принимающих в комплексной терапии периндоприл через 6 месяцев, в сравнении с наблюдением спустя 3 месяца, происходит дальнейшее достоверное снижение модуля Юнга ($p=0,048$), и увеличение коэффициентов податливости и растяжимости ($p=0,048$ и $p=0,029$). При оценке эндотелиальной функции данной артерии происходит улучшение ее функции, в виде увеличения прироста диаметра после проведения пробы реактивной гиперемии на 1-й минуте ($p=0,047$), и тенденция к улучшению пробы на 2-й минуте ($p=0,054$). СПВ достоверно не меняется, в сравнении с исследованием спустя 3 месяца (таблица 4.2.3).

Таблица 4.2.3

Динамика функциональных показателей правой плечевой артерии после шести месяцев приема в комплексной терапии периндоприла (n=15)

Показатель	Через 3 месяца	Через 6 месяцев	P
коэффициент растяжимости, мм/мм.рт.ст	1,97± 0,20	3,21±0,21	0,029
Коэффициент податливости, м ² кПа	1,658± 0,19	2,79±0,20	0,048
Модуль Петерсона, кПа	6,422±0,53	7,62±0,47	0,049
Модуль Юнга,кПа	494,6± 10,93	485,2±9,8	0,048
СПВ, м/с	10,8±0,49	8,7±0,39	0,05
Прирост диаметра ППА на 60 с,%	8,8±4,3	9,6±4,1	0,047
Прирост диаметра ППА на 120 с, %	11,9±4,5	12,4±4,5	0,054

В группе лиц, принимавших эналаприл, в правой внутренней сонной артерии достоверно значимых изменений у пациентов спустя 6 месяцев после исходного исследования, в сравнении с исследованием спустя 3 месяца не наблюдается. В правой наружной сонной артерии у лиц, принимающих эналаприл наблюдается только увеличение коэффициента растяжимости на 34% (p=0,046), таблица 4.2.4. В правой плечевой артерии так же происходит дальнейшее увеличение только коэффициента растяжимости на 20,5% (p=0,041), в сравнении с коэффициентом растяжимости после 3 месячного наблюдения. Прирост диаметра после проведения пробы реактивной гиперемии как на 1 минуте, так и на 2 минуте остается практически на том же уровне, как и при исследовании спустя 3 месяца (p=0,06), таблица 4.2.6.

Таблица 4.2.4

Динамика структурно-функциональных показателей правой внутренней сонной артерии после шести месяцев приема в комплексной терапии эналаприла (n=15)

Показатель	Через 3 месяца	Через 6 месяцев	P
СДвн, мм	7,21±1,34	7,32±1,31	0,5
ДДвн, мм	6,32±1,6	6,40±1,58	0,2
КИМ,мм	0,87±0,1	0,9±0,1	0,08
ГС, мм	1,13±0,2	1,13±0,2	1,0
коэффициент растяжимости, мм/мм.рт.ст	5,03±0,3	5,76 ±0,3	0,9
Модуль Юнга, кПа	415,6±16,8	398,2±16,6	0,08

Таблица 4.2.5

Динамика структурно-функциональных показателей правой наружной сонной артерии после шести месяцев приема в комплексной терапии эналаприла (n=15)

Показатель	Через 3 месяца	Через 6 месяцев	P
СДвн, мм	4,43±1,28	4,49±1,26	0,07
ДДвн, мм	4,69±1,21	4,66±1,22	0,07
КИМ,мм	0,68±0,2	0,68±0,21	0,9
ГС, мм	0,96±0,128	0,98±0,128	1,0
коэффициент растяжимости, мм/мм.рт.ст	1,57±0,19	2,11±0,19	0,046
Модуль Юнга, кПа	558,3±11,9	549,7±10,1	0,08

Таблица 4.2.6

Динамика функциональных показателей правой плечевой артерии после шести месяцев приема в комплексной терапии эналаприла (n=15)

Показатель	Через 3 месяца	Через 6 месяцев	P
коэффициент растяжимости, мм/мм.рт.ст	1,75±0,40	2,11±0,39	0,041
Коэффициент податливости, м ² кПа	1,30± 0,15	1,38± 0,15	0,64
Модуль Петерсона, кПа	6,96+0,48	7,2+0,48	0,67
Модуль Юнга, кПа	501,3± 17,36	496,5± 17,36	0,38
СПВ, м/с	11,5±0,45	10,6±0,35	0,42
Прирост диаметра ППА на 60 с,%	9,8±2,7	10,2±1,9	0,08
Прирост диаметра ППА на 120 с, %	3,8±0,2	4,4±0,17	0,07

Выводы:

1. На фоне приема и периндоприла, и эналаприла через 3 месяца достигнут целевой уровень АД, который сохранялся на том же уровне и спустя 6 месяцев.
2. Периндоприл и эналаприл оказывают преимущественное влияние на артерии мышечного типа. Степень влияния на структурно-функциональные свойства артерий выше у лиц, получавших в комплексной терапии периндоприл. В группе пациентов, получавших в комплексной терапии периндоприл, в артериях мышечного типа наблюдается достоверное увеличение коэффициента растяжимости, податливости и уменьшение показателя модуля Юнга, снижение СПВ. Наблюдается улучшение эндотелиальной функции плечевой артерии, что подтверждается увеличением прироста диаметра как на 1-й, так и на 2 минуте проведения пробы реактивной гиперемии, который продолжал нарастать и спустя 6 месяцев исследования.
3. В группе пациентов, получавших в комплексной терапии эналаприл, наблюдалось только увеличение коэффициента растяжимости артерии мышечного типа, а прирост диаметра после проведения пробы реактивной гиперемии происходил только на 1-й минуте исследования спустя 3 месяца исследования и сохранялся практически на том же уровне и спустя 6 месяцев исследования.

Глава 5

Состояние брахиоцефальных артерий через год после первичного обследования

После выписки из стационара обследованные лица были направлены под наблюдение участкового терапевта с рекомендациями по лечению (см.гл.2). При повторном исследовании через год брахиоцефальные артерии характеризовались следующим. Систолические и диастолические диаметры плечеголового ствола (эластический тип) не изменились (таблица 5.1). Величина КИМ и ТС увеличились на 6,7%. Индексы КИМ/ДДвн и КИМ/ТС не изменились. Происходит уменьшение отношения СДвн/ТС в группе лиц, обследованных через год на 4,4%.

Таблица 5.1

Сравнительная морфологическая характеристика плечеголового ствола больных при первичном обследовании и спустя год

	Первично (N= 62)	Повторно (N=62)	P
СДвн,мм	12,4±1,7	12,6±0,7	0,6
ДДвн, мм	12,1±1,8	12,25±0,7	0,5
КИМ, мм	1,3±0,13	1,4±0,2	0,04
КИМ/ДДвн	0,1±0,01	0,1±0,0	0,7
ТС,мм	1,64±0,17	1,75±0,2	0,01
СДвн/ТС	7,56±1,3	7,24±1,9	0,002
КИМ/ТС	0,79±0,05	0,8±0,07	0,6

В общей сонной артерии (смешанный тип артерии) через год отмечается небольшое уменьшение диаметров в систолу (на 1,3 %), а в диастолу это уменьшение более выражено (16,9%). Величина КИМ нарастает на 22%, толщина стенки на 16,9%. Отношения КИМ/ДДвн и КИМ/ТС через год не изменяются, происходит

уменьшение СДвн/ТС в группе пациентов спустя год на 18%, что свидетельствует о эксцентрическом ремоделировании (таблица 5.2).

Таблица 5.2

Сравнительная морфологическая характеристика правой общей сонной артерии больных при первичном обследовании и спустя год

	Первично (N= 62)	Повторно (N=62)	P
СДвн,мм	8,6±2,2	8,49±0,7	0,08
ДДвн, мм	8,3±2,2	7,1±0,7	0,02
КИМ, мм	0,9±0,2	1,1±0,2	0,01
КИМ/ДДвн	0,1±0,01	0,15±0,01	0,5
ТС,мм	1,18±0,2	1,38±0,2	0,04
СДвн/ТС	7,28±1,6	6,15±1,2	0,001
КИМ/ТС	0,76±0,08	0,79±0,02	0,7

Примечание: СДвн—внутренний систолический диаметр; ДДвн- внутренний диастолический диаметр; Сднар – наружный систолический диаметр; Дднар – наружный диастолический диаметр; КИМ—комплекс интима—медиа; ТС – толщина стенки.

В сосудах мышечного типа (наружные и внутренние сонные артерии) происходят следующие изменения диаметров. Во внутренней сонной артерии размеры диаметров не изменяются, а в наружной сонной артерии происходит увеличение систолического диаметра на 12%, диастолического диаметра на 7,1%. Величина КИМ внутренней сонной артерии увеличивается на 20%, наружной сонной артерии на 22%. Толщина стенки внутренней сонной артерии возрастает на 9,8%, наружной сонной артерии на 13% (таблица 5.3).

Отношения КИМ/ДДвн в двух артериях мышечного типа через год не изменились. Во внутренней сонной артерии спустя год происходит уменьшение СДвн/ТС на 10% и увеличение КИМ/ТС на 8,1%, а в наружной сонной артерии индекс СДвн/ТС не изменяется, КИМ/ТС спустя год возрастает на 7,6% (таблица 5.4).

Таким образом, в артериях эластического и смешанного типов через год происходит эксцентрическое ремоделирование, за счет нарастания КИМ и ТС, а в артериях мышечного типа изменение толщины стенки происходит преимущественно за счет утолщения КИМ. Подобные изменения наблюдаются и в брахиоцефальных артериях слева.

Таблица 5.3

Сравнительная морфологическая характеристика правой внутренней сонной артерии больных при первичном обследовании и спустя год

	Первично (N= 62)	Повторно (N=62)	P
СДвн, мм	7,3±1,4	7,3±0,6	0,6
ДДвн, мм	6,4±1,6	6,5±0,7	0,8
КИМ,мм	0,83±0,1	1,0±0,2	0,005
КИМ/ДДвн	0,12±0,1	0,15±0,2	0,7
Сдвн/ТС	6,5±1,07	5,9±0,9	0,01
КИМ/ТС	0,74±0,06	0,8±0,04	0,018
ТС, мм	1,12±0,2	1,23±0,2	0,001

Таблица 5.4

Сравнительная морфологическая характеристика правой наружной сонной артерии больных при первичном обследовании и спустя год

	Первично (N= 62)	Повторно (N=62)	P
СДвн, мм	4,9±1,3	5,5±0,6	0,01
ДДвн, мм	4,66±1,2	4,99±0,7	0,04
КИМ,мм	0,6±0,2	0,73±0,2	0,005
КИМ/ДДвн	0,13±0,002	0,15±0,001	0,8
Сдвн/ТС	5,42±0,8	5,4±0,8	0,7
КИМ/ТС	0,66±0,09	0,71±	0,05
ТС, мм	0,9±0,13	1,02±0,2	0,02

Через год у больных атеросклеротические бляшки определялись в 100% случаев. Отличительной особенностью явилось то, что размеры выявленных бляшек были больше: высота на 18,5% (в среднем равна 3,2±0,3мм), длина на 5,6% (в среднем

равна $11,3 \pm 0,8$ мм). Процент стеноза, в среднем был выше на 18,7%, чем при исходном исследовании и равен $48,2 \pm 2,1\%$. В зависимости от возраста процент стеноза исследуемых артерий изменялся следующим образом: в 40-49 лет средний процент стеноза составил $16,2 \pm 0,7\%$, в 50-59 лет – $35,7 \pm 1,4\%$, в 60-69 лет – $46,1 \pm 2,8\%$ ($p=0,01$). Чаще всего встречались бляшки I типа (в 55% случаев), чуть меньше бляшек II типа (45%), бляшки III типа встретились в 5% случаев. Бляшки IV и V типов в данной группе не встречались.

Таким образом, можно сказать, что атеросклеротический процесс в артериях прогрессирует, происходит увеличение размеров бляшек и увеличение процента стеноза, преобладают бляшки, которые оцениваются как лабильные и соответствуют морфологическим проявлениям прогрессирования атероматоза. Атеросклеротические бляшки, которые характеризуются как «стабильные» в данной группе практически не встречались. Изменение морфологической характеристики атеросклеротических бляшек, в зависимости от возраста аналогична исходному исследованию (см. главу 3). В соответствии с ультразвуковой картиной изменений брахиоцефальных артерий можно говорить, что у пациентов, обследованных через год, преобладает атеросклероз умеренной степени выраженности, что аналогично исходному исследованию.

Для оценки влияния на морфологическую структуру исследуемых артерий приверженности лечению, все обследуемые лица были разделены на 2 группы: приверженные (30 человек) и не приверженные к лечению (32 человек). Приверженность к лечению определялась по опроснику приверженности к лечению (Morisky-Green).

Таблица 5.5

Сравнительная морфологическая характеристика плечевого стволы с разной приверженностью к лечению

	Не привержены к лечению (N=32)	Привержены к лечению (N= 30)	P
СДвн, мм	12,4±1,3	12,8±1,3	0,7
ДДвн, мм	12,1±1,2	12,4±1,2	0,9
КИМ,мм	1,32±0,2	1,30±0,2	0,9
КИМ/ДДвн	0,1±0,002	0,1±0,001	0,5
Сдвн/ТС	7,75±2,6	8,0±2,6	0,07
КИМ/ТС	0,8±0,09	0,8±0,09	0,68
ТС, мм	1,6±0,13	1,6±0,13	0,8

В артерии эластического типа (плечевого ствола) у лиц приверженных и не приверженных к лечению значимых особенностей не определяется (табл.5.5).

Таблица 5.6

Сравнительная морфологическая характеристика правой общей сонной артерии больных с разной приверженностью к лечению

	Не привержены к лечению (N=32)	Привержены к лечению (N= 30)	P
СДвн, мм	9,27±1,3	8,38±1,3	0,04
ДДвн, мм	8,96±1,2	8,04±1,2	0,03
КИМ,мм	0,83±0,2	0,74±0,2	0,02
КИМ/ДДвн	0,09±0,0001	0,09±0,0001	0,87
Сдвн/ТС	8,3±2,6	8,1±2,6	0,1
КИМ/ТС	0,74±0,09	0,72±0,09	0,084
ТС, мм	1,12±0,13	1,03±0,13	0,04

В артерии смешанного типа (правой общей сонной артерии) у лиц приверженных к лечению (табл.5.6) систолический диаметр меньше на 10,6%, диастолический диаметр меньше на 11,4%, так же толщина КИМ меньше на 12%, ТС на 8,7%

Таблица 5.7

Сравнительная морфологическая характеристика правой внутренней сонной артерии, больных с разной приверженностью к лечению

	Не привержены к лечению (N=30)	Привержены к лечению (N= 32)	P
СДвн, мм	7,9±1,3	6,87±1,3	0,026
ДДвн, мм	6,76±1,2	6,14±1,2	0,033
КИМ,мм	0,87±0,2	0,80±0,2	0,048
КИМ/ДДвн	0,12±0,01	0,13±0,02	0,045
Сдвн/ТС	7,05±2,6	6,18±2,6	0,032
КИМ/ТС	0,77±0,09	0,72±0,09	0,081
ТС, мм	1,12±0,13	1,11±0,13	0,65

В артерии мышечного типа (правая внутренняя сонная артерия) в группе лиц с высокой приверженностью к лечению систолический диаметр меньше на 15%, диастолический меньше на 10%, толщина КИМ так же меньше на 8,75%, а толщина стенки не изменяется (табл.5.7).

Таким образом, у больных, которые имеют высокую приверженность к лечению, наблюдается улучшение морфо - функциональных показателей артерий смешанного и мышечного типов. Систолические и диастолические диаметры артерий смешанного и мышечного типов меньше на 10,0-15%. Толщина КИМ в артерии смешанного типа меньше на 12%, толщина стенки на 8,7%, а в артерии мышечного типа наблюдается улучшение показателя толщины КИМ на 8,75%.

Глава 6

Обсуждение результатов исследования

Известно, что ИБС занимает ведущее место в структуре заболеваемости и смертности во всех странах мира, что обуславливает ее социальную и медицинскую значимость. Независимыми предикторами прогрессирования ИБС являются развитие дисфункции эндотелия, артериальной жесткости, изменение КИМ и ремоделирование диаметра артериальных сосудов [16;54;58;116]. Выявлена высокая корреляция между изменениями сосудов шеи и коронарным атеросклерозом [141]. Состояние их изучается при инсультах, гипертонической болезни, атеросклеротическом процессе [175; 182].

Несмотря на достаточно большое количество работ, посвященных состоянию артерий шеи, остаются мало изученными вопросы, касающиеся особенностей функционирования артерий в зависимости от морфологической структуры их стенки (эластический тип, смешанный и мышечный тип).

В доступной нам литературе не встретилось работ, сравнивающих возрастную динамику у практически здоровых лиц и больных ИБС. Не изучены также селективные факторы риска, ведущие к функциональному и структурному ремоделированию этих сосудов, и предикторы развития и обострения атеросклеротического процесса в сосудах. Не исследована частота развития атеросклеротических бляшек, их функциональные характеристики в сосудах БЦО разного структурного типа у больных нестабильной стенокардией и практически здоровых лиц с учетом формирования предикторов заболевания и факторов риска прогрессирования процесса.

Целью исследования явилось изучение характеристики брахиоцефальных артерий с учетом морфологического строения их стенки (эластический, смешанный и мышечный типы) при нестабильной стенокардии у больных разного возраста и пола, характеристик атеросклеротических бляшек, динамики процесса и влияния на процесс ремоделирования сосудов и АПФ.

Нами было обследовано 59 практически здоровых лиц и 66 больных нестабильной стенокардией, из которых 62 человека были обследованы в

динамике через год. Изучались брахиоцефальные артерии справа и слева (плечеголовной ствол, общие сонные артерии и их бифуркации, наружные и внутренние сонные артерии), а также плечевая артерия, на которой проводилась проба с реактивной гиперемией. Для оценки состояния артерий использован прибор Vivid S6 с линейным датчиком 8L-RS, в диапазоне частот 4-13 мГц.

У практически здоровых лиц при изучении состояния сосудов шеи выявлены следующие особенности. Наблюдается постепенное увеличение наружных и внутренних диаметров артерий всех типов в возрастном диапазоне 40-69 лет, статистически достоверное в возрасте 60-69 лет ($p=0,001$), а также имеется тенденция к увеличению толщины КИМ и толщины стенок артерий. При сравнении морфологических показателей данных артерий у мужчин и женщин более выраженные изменения наблюдаются у мужчин. Они не зависят от их роста, веса, индекса Кетле. Увеличение жесткости стенки сосудов эластического, смешанного и мышечного типов происходит к 60-69 годам (по показателю модуля Юнга, $p=0,03-0,0008$), существенных половых различий не выявляется. При оценке эндотелиальной функции у практически здоровых лиц в возрасте от 40 до 59 лет нарушений не выявлено, после 60 лет наблюдается развитие эндотелиальной дисфункции 1 степени. Атеросклеротические бляшки в брахиоцефальных артериях выявлялись у 60% обследованных (рис.6.1). Частота их выявления связана с возрастом. В 71,6% случаев атеросклеротические бляшки встречались в артериях эластического и смешанного типов и в 28,4 % - в артериях мышечного типа, процент стеноза колебался от 6,6% до 21,4%. Таким образом, в этой группе в основном выявлялся атеросклероз легкой степени (82,9%), а бляшки по ультразвуковой картине были стабильными. Только у 17,1% практически здоровых лиц старшего возраста атеросклероз можно было охарактеризовать как умеренно выраженный.

У больных ИБС с нестабильной стенокардией ремоделирование диаметров сосудов брахиоцефальной области (см. главу 3, рис. 3.1) идет неравномерно: раньше, к 40 годам, и в большей степени изменяется диаметр сосудов эластического типа (ПГС), затем – смешанного, в меньшей степени – мышечного. Процесс прогрессирует с возрастом и наиболее выражен в 60-69 лет. По средним данным,

СДвн ПГС в группе больных и здоровых равен $12,4 \pm 1,7$ и $10,6 \pm 0,9$ ($p=0,0005$), ДДвн – соответственно $12,1 \pm 1,8$ и $10,2 \pm 0,9$ мм ($p=0,0001$), ТС – $1,64 \pm 0,17$ и $1,54 \pm 0,2$ мм ($p=0,027$). Увеличение систолического и диастолического диаметров ПГС у больных, по данным факторного анализа, ассоциируется с КДО ЛЖ ($F1=-0,96$), а толщина стенки – с КДР и КСР ЛЖ ($F2=0,93$ и $0,89$ соответственно), т.е. связано с нагрузкой, задаваемой сердцем. Уже в 40-49 лет у больных выявляется корреляция диаметров ПГС с фракцией выброса ($r=0,58$). Сформированное к 40 годам эксцентрическое ремоделирование ПГС усугубляется курением ($r=0,89$) и турбулентностью кровотока в сосудах ($r=0,82$).

Диаметры ОСА и её бифуркации также увеличены у больных в среднем по группе, по сравнению с практически здоровыми, но статистически достоверно это происходит к 60-69 годам. В сосудах мышечного типа диаметры не отличаются от здоровых, так СДвн ПВСА у больных равен $7,3 \pm 1,4$, у здоровых – $6,3 \pm 1,1$ мм ($p=0,06$), ДДвн ПВСА – соответственно $6,4 \pm 1,6$ и $5,3 \pm 1,3$ мм ($p=0,39$).

У лиц с нестабильной стенокардией уменьшены индексы отношения диаметров к толщине сосудистой стенки, т.е. наибольшему изменению подвержена структура сосудистой стенки. Утолщение сосудистой стенки происходит за счет всех слоев, но преимущественно за счет утолщения КИМ (индекс отношения толщины КИМ к толщине сосудистой стенки) и зависит от типа сосуда брахиоцефальной области. Утолщение адвентиции менее выражено в артериях эластического и смешанного типов, более выражено в артериях мышечного типа. Структурное ремоделирование внутренней и средней оболочки сосудов брахиоцефальной области также протекает неравномерно (см. главу 3, рис.3.2). КИМ ПГС у больных мало отличается от здоровых во все возрастные периоды (40-49, 50-59, 60-69 лет), хотя в среднем по группе больных больше ($1,3 \pm 0,13$ мм), чем у здоровых ($1,16 \pm 0,17$ мм, $p=0,001$). КИМ сосудов смешанного и мышечного типов у больных существенно больше уже к 40 годам ($p=0,05-0,01$) и продолжает увеличиваться с возрастом. Половых различий не выявлено.

Одна из причин увеличения КИМ сосудов смешанного и мышечного типов – нарушение функции эндотелиального релаксирующего механизма – у больных к 40

годам уже выявляется дисфункция ЭРМ 2 степени тяжести (см. главу 3, табл. 3.17). Факторный анализ показал, что в этом возрасте показатели ЭРМ ($F1=0,90-0,98$) комплектуются в фактор $F1$ с величиной КИМ ОСА ($F1=0,83$) и показателями бляшек в ОСА ($F1=0,72-0,87$). КИМ ВСА ($F1=0,96$) также объединяется в комплекс с показателями ЭРМ ($F1=0,82-0,91$) и характеристиками бляшек в ОСА ($F1=0,84-0,90$).

Свойства стенки сосудов разного структурно-функционального типа брахиоцефальной области оценены по модулю Юнга. Жесткость структур ПГС, ОСА, ВСА и НСА значительно больше у больных, чем у здоровых, во все возрастные периоды 40-69 лет ($p=0,0001$), и увеличивается с возрастом ($p=0,0002$) (см. главу 3, рис. 3.3). Факторный анализ показал, что для всех сосудов у больных ремоделирующими причинами являются АД пульсовое ($F1=0,94$), систолическое АД ($F1=0,87$) и в меньшей степени – концентрация ТГ в крови ($F1=0,72$). В то время как у здоровых повышение жесткости ПГС и ОСА обусловлено старением ($F2=0,82$) и курением ($F2=0,72$).

Для выяснения роли структур стенки в формировании жесткости проведен расчет отношения КИМ к внутреннему диастолическому диаметру. Этот показатель в ПГС одинаков у больных и здоровых, т.е. изменения жесткости стенки ПГС связаны, по-видимому, не с количественным ремоделированием стенки, а с изменением свойств и соотношения эластина и коллагена. В сосудах смешанного и мышечного типов оценен тонус мышц средней оболочки по показателю АТ и масса мышечной ткани - по отношению КИМ к ДдВн. У больных АТ ПОСА, ПВСА и ПЛА меньше, чем у здоровых (соответственно $69,6\pm 1,3$ и $72,3\pm 1,7$; $76,1\pm 12$ и $90,1\pm 12$; $70,9\pm 6,7$ и $78,5\pm 4,4$), что соответствует более высокому тонусу сосудов. А отношение КИМ к ДдВн в ПОСА и ПНСА больше, чем у здоровых, что говорит о формировании гипертрофии средней оболочки этих артерий (соответственно $0,125\pm 0,01$ и $0,108\pm 0,01$; $0,13\pm 0,02$ и $0,10\pm 0,01$). Половых различий в характеристике жесткости сосудов не обнаружено.

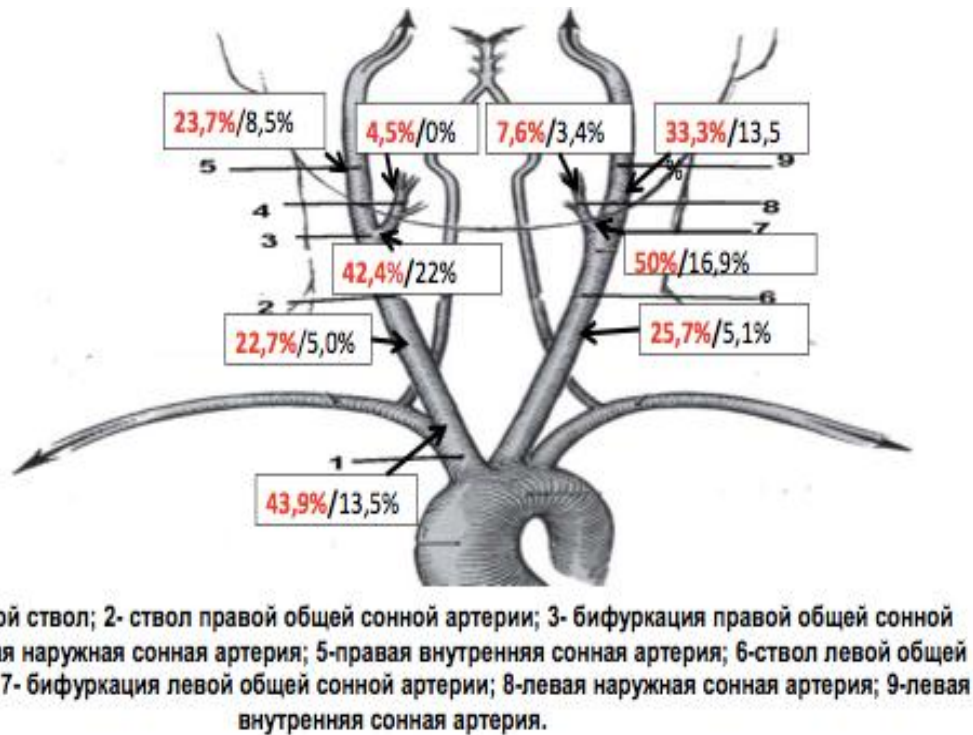


Рисунок 6.1. Частота встречаемости атеросклеротических бляшек у обследованных (цифры в рамке: слева—группа пациентов с нестабильной стенокардией, справа- группа практически здоровых лиц)

У лиц с нестабильной стенокардией атеросклеротический процесс в сосудах шеи характеризуется большей выраженностью и встречается в 92,4% (рис.6.1). У 40-49-летних бляшки выявлялись в 62,4%, а в следующие десятилетия в - 100%, бляшки формируются на десятилетие раньше, чем у практически здоровых. Частота встречаемости бляшек в изученных артериях была выше в 2-5 раз, в сравнении с группой здоровых лиц. Все выявляемые бляшки были больше по размерам и процент стеноза колебался от 15,1 до 72%, что значительно больше, чем в группе сравнения. Выраженность степени стеноза связана с возрастом. В 38% случаев выявлялся атеросклероз легкой степени выраженности, в 59% случаев - умеренной степени выраженности и в 3% - выраженный [186]. У больных наибольшее число атеросклеротических бляшек выявлялось в артериях эластического и смешанного типов (22,7 и 50%) и меньше - в артериях мышечного типа (4,5-7,6%). Корреляционный анализ показал, что высота бляшки, процент стеноза коррелируют с турбулентностью кровотока ($r=0,76-0,99$). Турбулентность кровотока можно

рассматривать как фактор риска развития бляшек: SBI в ОСА у больных в 4 раза больше, чем у здоровых ($17,2 \pm 1,9$ и $4,07 \pm 0,5$ соответственно).

У больных нестабильной стенокардией атеросклеротические бляшки, которые соответствуют морфологическим проявлениям прогрессирования атероматоза, встретились в 48% случаев, что в 2 раза чаще, чем в группе сравнения, т.е. преобладают бляшки, которые можно характеризовать как нестабильные. Имеется возрастная зависимость нарастания этого типа бляшек у лиц с нестабильной стенокардией. Нестабильность бляшек, в частности их неровный контур и гипоехогенная структура, по данным ФА, коррелирует в разных сосудах с систолическим ($\Phi_1=0,83-0,88$) и пульсовым АД ($\Phi_1=0,70-79$), также выявлена связь с возрастом ($\Phi_1=0,69$). Можно считать, что по мере нарастания возраста пациентов (от 40 до 69 лет) возрастает риск развития нестабильной фазы ИБС, которая провоцируется повышением систолического и пульсового давлений.

Исходя из полученных результатов с вероятностью рабочей гипотезы 0,95, маркерами нестабильной стенокардии можно считать увеличение внутреннего систолического диаметра ПГС до 12,4 мм и более, повышение КИМ ПВСА до 0,88 мм и более, повышение модуля Юнга ПГС до 175,9 кПа и более, дисфункцию эндотелия плечевой артерии 2 степени выраженности. По нашим данным, фактором риска ремоделирования диаметра артерий эластического типа БЦО является гиперфункция ЛЖ сердца, а прогрессирования – курение и турбулентность кровотока. Факторами риска ремоделирования КИМ артерий смешанного и мышечного типов являются турбулентное течение крови на фоне нарушения ЭРМ, а повышения жесткости сосудов БЦО – пульсовое и систолическое давление в сочетании с увеличением триглицеридов крови. Факторами риска развития бляшек являются турбулентность кровотока ($r=0,78-0,99$), нарушение ЭРМ ($r=-0,58 - r=-0,95$), дислипидемии ($r=0,68-0,92$), факторами риска нестабильности бляшек являются повышение систолического и пульсового давлений и возраст.

Ингибиторы АПФ широко применяются при лечении больных ИБС и АГ. Нами проведено исследование влияния периндоприла и эналаприла на состояние артерий у больных с нестабильной стенокардией, которое показало, что

периндоприл обладает достаточно выраженными влияниями на артерии мышечного типа (плечевая, внутренняя и наружная сонные артерии). При применении данных препаратов в течении 3-х месяцев наблюдается статистически значимое снижение жесткости артерий, увеличение коэффициентов податливости и растяжимости, уменьшение СПВ, как косвенный показатель улучшения упруговязких свойств артерий, улучшение показателей эндотелиальной функции артерии (увеличение прироста диаметра после проведения пробы с реактивной гиперемией). Эти эффекты сохраняются и через 6 месяцев применения периндоприла (см. главу 4, табл. 4.7).

У эналаприла после 6 месяцев курсового приема отмечено менее выраженное увеличение коэффициента растяжимости и влияние на эндотелиальную функцию артерий (см. главу 4, табл. 4.11).

Таким образом, применение периндоприла в составе комплексной терапии приводит к обратному ремоделированию сосудов мышечного и смешанного типов (диаметр, КИМ, модуль Юнга) в результате улучшения эндотелиального релаксирующего механизма.

Через год после первичного обследования у пациентов происходит уменьшение диастолического диаметра артерий смешанного типа (правой общей сонной артерии) на 16,9%, которое связано со снижением уровня АД ($\Phi_1=0,732-0,902$) в результате лекарственной терапии. При этом отмечается незначительное нарастание систолического и диастолического диаметров артерий мышечного типа, которое не связано с уровнем АД. Толщина стенки исследованных артерий и КИМ через год продолжает увеличиваться. Увеличение КИМ не сопровождается увеличением диаметров сосудов. Различий в характере данных изменений между мужчинами и женщинами не обнаружено. Выявленная зависимость между толщиной КИМ исследуемых сосудов и толщиной стенок левого желудочка сохраняется через год наблюдения ($r=0,63$, $p=0,0002$). Утолщение КИМ обследованных через год коррелирует с наличием атеросклеротических бляшек ($r=0,47$, $p=0,003$), их площадью и процентом стеноза ($r=0,43$, $p=0,002$). Как первично, так и в динамике через год, не выявляется связи уровня холестерина и триглицеридов с толщиной

КИМ. Проведенная оценка состояния брахиоцефальных артерий через год показала, что эффекты сохраняются лучше у больных, приверженных терапии.

ВЫВОДЫ

1. У больных ИБС ремоделирование диаметров сосудов брахиоцефальной области идет неравномерно, раньше (к 40 годам) и в большей степени увеличивается диаметр ПГС, что связано с увеличением фракции выброса, турбулентностью кровотока и курением

2. КИМ БЦА смешанного и мышечного типов у больных ИБС существенно больше уже к 40 годам и продолжает увеличиваться с возрастом. Утолщение КИМ связано с дисфункцией эндотелия и турбулентностью кровотока

3. Жесткость стенки БЦА всех типов у больных выше, чем у здоровых, увеличивается с возрастом и обусловлена повышением пульсового и систолического АД и, в меньшей степени, концентрацией ТГ сыворотки

4. Атеросклеротические бляшки в БЦА выявляются у 92,4% больных нестабильной стенокардией и в половине случаев характеризуются как «нестабильные». Наличие бляшек ассоциируется с эндотелиальной дисфункцией и турбулентностью кровотока, а их нестабильность – с повышением систолического и пульсового давлений, возрастом больных

5. После 6 месяцев лечения упруговязкие свойства артерий мышечного типа улучшились по всем показателям у пациентов, получавших в комплексной терапии периндоприл. При применении эналаприла улучшился только показатель растяжимости артерий. Функция эндотелия плечевой артерии, оцененная по приросту ее диаметра в пробе с реактивной гиперемией, также характеризовалась более благоприятной динамикой у больных, получавших периндоприл

6. Толщина КИМ спустя год увеличивается во всех исследуемых артериях, выявляется ее взаимосвязь с толщиной стенок левого желудочка сердца.

Библиографический список

1. Аносова Е.В., К.И. Прошаев., В.И. Бессарабов (и др.)// Определение сосудистого возраста по толщине комплекса интима-медиа общих сонных артерий как метод выявления пациентов с ускоренными вариантами старения. Кровообращение и гемостаз.-2012-№ 1-2.-С150-152
2. Адзерихо И.Э. Артериальная гипертензия: упруго-эластические свойства крупных артерий сосудов и эффективность антигипертензивной терапии // Медицинские новости.-2010.-№10.С.24-30
3. Акуленко А.В., Дьячкова Г.В. Выявление субклинического течения атеросклероза периферических артерий у больных остеоартрозом по данным ультразвукового сканирования // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России 2012.,С.-1—10
4. Ахминеева А.Х., Полунина О.С., Воронина Л.П., Севостьянова И.В. Клинико - диагностическое значение исследования маркеров эндотелиальной дисфункции при ишемической болезни сердца// Кубанский научный медицинский вестник 2014 №1(143).С.-29-31
5. Ахминеева А.Х., Полунина О.С., Севостьянова И.В., Воронина Л.П. Патогенетические особенности дисфункции эндотелия при респираторно-кардиальной коморбидности// Кубанский научный медицинский вестник №4(146)2014; с.-11-14
6. Баталова А.А., Ховаева Я.Б., Берг М.Д. Этапность нарушения эндотелиальной функции при развитии гипертонической болезни и атеросклероза // Кардиоваскулярная терапия и профилактика: мат. Рос.нац. конгресс кардиологов-2008.-№7(6).-С.44: Прил.1
7. Белоцерковская М.А., Родин Ю.В., Юсупов Р.Ю. Эндотелий - зависимая вазодилатация и гомоцистеин как маркёры эндотелиальной дисфункции у больных со стенотическими поражениями сонных артерий. Международ. неврол. ж. 2014; 8 (70): 24–28

8. Билютин Асланян Р.С., Васильев А.Г., Родичкин П.В., Трашков А.П. Комбинированные атеросклеротические повреждения сосудов головного мозга и сердца: факторы риска // Педиатр Том VI №1 2015 С.105-114

9. Билютин Асланян Р.С., Мурадов А.И. Влияние факторов риска на патофизиологические особенности комбинированных атеросклеротических повреждений сосудов головного мозга и сердца //Вестник новгородского государственного университета им. Ярослава Мудрого №7, Т.1 2013 С.98-101

10. Бутина Е.К., Бочкарева Е.В. Значение субклинического атеросклероза сонной артерии для первичной профилактики сердечно - сосудистых заболеваний. Обзор основной международных исследований // Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2016; 12(5) С.-558—566

11. Бобрикова Е.Э., Щербань Н.В., Ханеев В.Б. и др. Оценка состояния атеросклеротических бляшек брахиоцефальных артерий средствами высокоразрешающей контрастированной МРТ: взаимосвязь с ишемическим повреждением головного мозга // Мед.визуал.-2013.-№1.-С.26—31

12. Врублевский А.В., Бощенко А.А., Карпов Р.С. Комплексная ультразвуковая оценка атеросклероза грудного отдела аорты и коронарных артерий // Томск: STT .-2007.-180с

13. Возженников А.Ю., Мидленко Т.А. Гипертоническое ремоделирование внутренних сонных артерий у больных артериальной гипертензией 1 стадии, 1-2 степени, без субклинического поражения органов мишеней. Современные проблемы науки образования, 2013; 2

14. Вундервальд Д.С., Хохлов А.Л., Трофимова О.В., Вундервальд Н.Н.и др. Влияние бисопролола и ивабрадина на ЧСС, уровень воспаления и дисфункции эндотелия у пациентов с ИБС: стабильной стенокардии напряжения//Биомедицина.-2011.-№4-С.69-70

15. Галкин П.В. Иммуноморфологическое исследование атеросклеротических бляшек сонных артерий // Труды юбилейной конф., посвященной 100-летию кафедры факультетской хирургии. СПб, 2000. - С.139-141
16. Гапон Л.И., Серeda Т.В., Леонтьева А.В. Результаты дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий и оценка липидного спектра при ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии у коренного и пришлого населения ямало-немецкого автономного округа // Клиническая медицина №1, 2013. с.-46-49
17. Генкель Б.Б., Салашенко А.О., Алексеева О.А. Комплексная оценка сосудистой жесткости у больных с атеросклерозом периферических артерий // Атеросклероз и дислипидемии №4 2016 С.-49—55
18. Гончарова О.А., Парцхаладзе В.И., Абдуллаев Р.Я., Атеросклероз сонных артерий у больных сахарным диабетом 2 типа при нормальной массе тела // Мир медицины и биологии 2014., С.-30-32
19. Гончарь А.В., Ковалева О.Н., Хмара А.Т. Ремоделирование общих сонных артерий у больных гипертонической болезнью и ожирением. Научные ведомости Белгородского гос. университета 2013; 18 (23):73-78
20. Гречишкина О.А., Мельникова Л.В., Бартош Л.В. Ремоделирование общих сонных артерий при артериальной гипертензии 1-2-й степени в зависимости от типа центральной гемодинамики // Практическая медицина 3(71) сентябрь 2013. С.-97-100
21. Гусейнова Э.Ш., Дроботя Н.В., Малахов М.В., Пироженко А.А. Сравнительные эффекты режимов антигипертензивной терапии на показатели жесткости стенки различных артериальных сосудов // Артериальная гипертензия. 2016. 22(2). С.-217-226
22. Гулевская Т.С., Моргунов В.А., Ануфриев П.Л. Морфологические особенности сосудов атеросклеротических бляшек синуса внутренней сонной

артерии (на материале биоптатов, полученных при каротидной эндатерэктомии).
Архив патологии 2002, 6: 47-50

23. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза: Российские рекомендации (V пересмотр) // Атеросклероз и дислипидемии. - 2012. – № 4 (9).

24. Долженко М.Н. «Генерализованный атеросклероз или липидный дистресс-синдром: есть ли разница?» // Медицина неотложных состояний 6(13) - 2007. Киев

25. Дедова В.О., Доценко М.Я., Боев С.С., Шехунова Е.О. Упруго-эластические свойства общих сонных артерий у больных артериальной гипертензией // Артериальная гипертензия №1 (33); 2014. С.-20-24

26. Денисенко М.Н., Генкель В.В., Салашенко А.О., Калугина С.А., Алексеева О.А. Жесткость артерий мышечного и эластического типов у больных с атеросклерозом периферических артерий // Кардиоваскулярная терапия и профилактика №5, Том 15, 2016.

27. Дроботя Н.В., Гусейнова Э.Ш., Калтыкова В.В., Демидова А.А. Математическая модель прогнозирования органопротективного влияния антигипертензивной терапии периндоприлом и индапамидом. Вестник национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. 2013; 8(2):62-65.

28. Жирнова О.А., Берестень Н.Ф., Пестовская О.Р. и др. Неинвазивная диагностика нарушения эластических свойств артериальных сосудов // Ангиология.-2011-№1.-С.1

29. Жукова А.Е. Сосудистая жесткость и вариабельность сердечного ритма у больных с острым коронарным синдромом // Смоленский медицинский альманах №1 (1)—2015 С.27—29

30. Илюхин О.В., Атаманчук Н.М., Шульгина О.А. Скорость распространения пульсовой волны у больных коронарным атеросклерозом //

ЮжноРоссийский Медицинский Журнал.2004. -№ 2. -. 29-33С.

31. Илюхин О.В. Эластичность артерий у больных с артериальной гипертонией в сочетании с ишемической болезнью сердца и метаболическим синдромом

32. Илюхин О.В., Калганова И.Л., Лопатин Ю.М. Стенокардия напряжения и эластические свойства магистральных артерий // Вестник ВолГМУ —2005.-№2(14). С.53—57

33. Инжутова А.И., Петрова М.М., Роль эндотелиальной дисфункции в формировании и прогрессировании сердечно-сосудистой патологии // Проблемы женского здоровья.- 2011-Т.6 №1-С.59-66

34. Исакова Е.Ю., Атаманова Т.Ю., Рагозин О.Н., Иванова Т.В., Королев С.В. Ультразвуковые особенности брахиоцефальных сосудов у пациентов соединительнотканной дисплазией сердца и с сопутствующей артериальной гипертензией // Практическая медицина №3 (88), том 1, апрель 2015г С.25-27

35. Исайкина О.Я., Розанов В.В., Зволинская Е.Я. Жесткость сосудов и факторы сердечно-сосудистого риска у мужчин молодого возраста (41-44 лет)// Рациональная фармакотерапия в кардиологии.-2017; 13(3) С.290-299

36. Казакова Л.В., Некрасова Т.А., Лукушкина А.Ю., Стронгин Л.Г., Карпович Е.И. Прогностическое значение субклинического атеросклероза артерий для выявления сердечно-сосудистого риска у больных аутоиммунным тиреоидитом// Современные технологии в медицине №3, 2012. С. 61-65

37. Каминская Т.В., Абельская И.С., Авраментко Т.В. РКМЦ Управление делами президента Республики Беларусь, Беларуская медицинская академия последипломного образования. Ультразвуковое ангиосканирование дебюта атеросклероза и определение вазодилатирующей функции эндотелия у больных с артериальной гипертензией и при ее сочетании с ишемической болезнью сердца // Медицинские новости №9.-2011., С-20-22

38. Ковалев И.А. и др. Дисфункция эндотелия у лиц с отягощенной по атеросклерозу наследственностью// Кардиология-2004.-Т.44

39. Ковалева О.Н., А.В. Демиденко. Диагностическое значение определения комплекса интима-медиа для оценки особенностей ремоделирования и атеросклеротического поражения сосудов// Харьковский национальный медицинский университет. Практичная ангиология №1 (20). 2009
40. Коваль О.А., Зубко І.М. Ремоделирование сонных артерий у женщин с артериальной гипертонией его связь с дополнительными факторами риска // Артериальная гипертензия №6 (50) 2016 С.64—69
41. Колесник Э.Л. Упруго—эластические свойства сосудистой стенки у больных артериальной гипертензией в молодом возрасте // Медицинские перспективы 114/Том XIX/4—2014.С.25—32
42. Кочкина М.С., Евдокимова М.А., Асейчева О.Ю., Резниченко Н.Е., Чумакова О.С., Бакланова Т.Н., Сидоренко Б.А., Затейщиков Д.А. Скорость распространения пульсовой волны и риск развития фатальных исходов у больных с артериальной гипертензией, перенесших обострение ишемической болезни сердца// Кардиология 2012(2), Том 52
43. Кочкина М.С., Затейщиков Д.А., Сидоренко Б.А. Изменение жесткости артерий и ее клиническое значение// Кардиология.-2005.-№1.-С.63—71
44. Кухарчук В.В и соавт. Субклинический атеросклероз как фактор риска сердечно—сосудистых осложнений// Журнал международной медицины. Кардиология. 2013.№3 (4). С.18—22
45. Куликов В.П. Основы ультразвукового исследования сосудов. М.: Видар-М. 2015; с 392
46. Ливенцева М.М., Черняк С.В., Нечесова Т.А. Характеристика свойств сосудистой стенки при артериальной гипертензии и коррекция выявленных нарушений, препаратом Экватор // Международные обзоры: клиническая практика и здоровье -2015 (6) С.79-86
47. Лукьянов М.М., Бойцов С.А. Локальная жесткость стенки сонной артерии в месте формирования атеросклеротической бляшки у больных артериальной гипертонией. Системные гипертензии 2014; 11(4): 49-51

48. Максимова А.С., Бобрикова Е.Э., Буховец И.Л., Плотников М.П., Усов В.Ю. Структура атеросклеротической бляшки как определяющий фактор цереброваскулярной реактивности при стенозирующем атеросклерозе сонных артерий // Сибирский медицинский журнал (Томск), 2016, Том 31, №2 С.38-42
49. Матросова И.Б., Борисочева Н.В., Олейников В.Э. Сердечно-лодыжечный сосудистый индекс – новый неинвазивный параметр оценки сосудистой ригидности // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. №2 (10), 2009. С. 90-100
50. Маянская С.Д., Ощепкова О.Б., Михопарова О.Ю. Толщина комплекса интима—медиа общей сонной артерии как ранний предиктор развития артериальной гипертензии у пациентов с наследственной отягощенностью // Вестник современной клинической медицины 2016 Том 9.,вып.6. С.-68—71
51. Мельникова Л.В. Структурно-функциональные свойства артерий мышечного типа при артериальной гипертензии / Л. В. Мельникова // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. - 2011. - № 2 (18). - С. 3-10
52. Мельников И.Ю., Е.А. Григоричева, Л. М.Яшина и др. Эластические свойства сонных артерий у пациентов с различными сердечно - сосудистыми заболеваниями //Вестник ЮУрГУ, №26, 2011.-С.95-99
53. Мелехов А.В., Рязанцева Е.Е. Сочетание артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца: улучшение прогноза возможно // Лечебное дело №1, 2014. С.49-56
54. Морошкин В.С., Моисеева О.М., Панов А.В., Морошкина Н.В., Зуева И.Б. Состояние экстра и интракраниального кровотока у больных ишемической болезнью сердца// Артериальная гипертензия 2012, Том 18 №2 С.-153-157
55. Национальные рекомендации по ведению пациентов с заболеваниями брахиоцефальных артерий. Российский согласительный документ. - М, 2013—72с.

56. Никитин Ю.П., Николаев К.Ю., Рагино Ю.И и др. Эндотелиальная дисфункция, гипертония, атеросклероз—Новосибирск: Изд-во СО РАН, 2014.- 132с
57. Николаев Н.А., Скирденко Ю.П., Жеребилов В.В. Количественная оценка приверженности к лечению в клинической медицине: протокол, процедура, интерпретация // Качественная клиническая практика №1-2016; с.50-59
58. Орлова А.Я., Агеев Ф.Т., Жесткость артерий как предиктор сердечно - сосудистых осложнений при ишемической болезни сердца//терапевтический архив.-2010.-№1, С..68-73
59. Оскола Е.В., Шубина А.Т., Заирова А.Р. Эластические свойства сосудов, показатели функционального состояния почек и почечного кровотока у больных ишемической болезнью сердца, гипертонической болезнью сердца и сопутствующим сахарным диабетом 2 типа //Сахарный диабет -3/2014. С.- 96-106
60. Остроумова О.Д., Кочетков И.И. Жесткость сосудистой стенки у пациентов с артериальной гипертензией // Системные гипертензии.-2015.-Т.12-№2.-С. 43-48
61. Оттева Э.Н., Клинкова Е.В., Гарбузова О.Г., Исакова В.Н. Артериальная ригидность – маркер развития сердечно-сосудистых заболеваний // Клиническая медицина №1,2012. С. 4-12
62. Певрова В.И. новые европейские рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, обусловленных атеросклерозом //Кардиология 2004.- Т.44 №1
63. Песоцкая Е.В. Роль структурно-функциональных изменений стенки внутренней сонной артерии в патогенезе атеротромботического инсульта: Дис... канд. мед. наук, 2007
64. Петросов С.Л. Структурно-функциональные изменения артерий у мужчин с артериальной гипертензией и нарушением жирового обмена в

возрастном аспекте. Российский кардиологический журнал 2012; 6 (98): 29-33.

65. Пирогова Е.А. Ассоциация массы тела со смертностью у взрослых пациентов с сахарным диабетом // Ожирение и метаболизм.-2012.-№4-54с

66. Поветкин С.В., Забелина И.В., Черепова Л.В. Оценка сопряженности ремоделирования сердца и сонных артерий у больных с артериальной гипертонией // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация 2014 №11 (182). Выпуск 26/1

67. Поливода С.Н., Черепок А.А., Сычев Р.А. Методические подходы к обследованию больных и клинической интерпретации данных при оценке эластических свойств артериальных сосудов на современном этапе // Украинский кардиологический журнал.-2003.-№2.-С. 109-117

68. Попова А.А., Березина Е.Н., Маянская С.Д. Эндотелиальная дисфункция и механизмы ее формирования // Сибирское медицинское обострение .-2010.-Т.6-№4 С.7-11

69. Практическая эхокардиография: Руководство по эхокардиографической диагностике /под ред. Франка А. Флаксампфа, перевод с нем. по ред. акад. РАМН, проф. В.А. СандриковаМ.Е.Дпресс-информ; 2013, с. 872 с.

70. Рагино Ю.И. Факторы и механизмы коронарного атеросклероза и его осложнений // Атеросклероз.-2012—Т.8 №1.-С.61—64

71. Ребров А.П. Жесткость артерий в зависимости от наличия факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний // Терапевтический архив.-2009.-№3.-С. 54-57

72. Рекомендации ESH/ESC 2013г по лечению артериальной гипертонии G. Manica (et.al)//Journal of Hypertension.-2013-Vol.31, №7-Р. 1281-1357

73. Рекомендации по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2009. – № 4, (приложение). – 32 с

74. Рекомендации Европейского общества кардиологов по ведению

пациентов с ОКС без стойкого подъема сегмента ST // European Heart Journal (2011) 33:2999-3034

75. Рекомендации Европейской эхокардиографической ассоциации и Американского эхокардиографического общества / под редакцией: д.м.н., проф. Ю.А. Васюка // Российский кардиологический журнал. – 2012. – приложение 1, № 3(95). – С. 1-28

76. Рыбаков, М.К. Эхокардиография в таблицах и схемах. Настольный справочник / М.К. Рыбаков, В.В. Митьков // 2-е изд., испр. и доп. – Москва: Издательский дом Видар-М, 2011. – 288 с.

77. Ризванова Р.Т., Максимов Н.И., Сафронова В.В., Баранова С.П. Ранняя диагностика ремоделирования сосудов у молодых пациентов с артериальной гипертонией и метаболическим синдромом // Практическая медицина 3(88) апрель 2015 Том 1. С.12-14

78. Рогоза А.Н. Современные методы оценки состояния сосудов у больных артериальной гипертонией. М.:РКНПК, 2008.-71с.

79. Рубаненко О.А., Кириченко Н.А., Фатенков О.В., Кузьмина Т.М., Горькова Н.Б., Кирпичева Г.Н. Взаимосвязь показателей липидного обмена, системы гемостаза и стенозов брахиоцефальных артерий у пациентов очень высокого риска смерти от сердечно – сосудистых заболеваний. // Дальневосточный медицинский журнал 2016. С.6-9

80. Руф Р.Р. Роль воспаления в развитии атеросклероза и сердечно - сосудистых событий. Красноярский государственный медицинский университет им. В.Ф Войно-Яснецкого. // Сибирское медицинское обозрение 6(96)-2015г

81. Ромашова А.А. Изменение упруго-эластических свойств магистральных артерий при остром инфаркте миокарда // Вестник новых медицинских технологий -2013.-Т.XX, №1—С.72

82. Савченко А.П., Атьков О.Ю., Черкавская О.В. Внутрисосудистое ультразвуковое исследование коронарных артерий. Методические рекомендации

83. Салашенко А.О., Генкель В.В., Сумеркина В.А., Алексеева О.А., Денисенко М.Н., Калугина С.А. Механочувствительность сосудистой стенки как дополнительный фактор оценки функции эндотелия //УДК: 616.13/16-018.74 ГБОУ ВПО "Южно-Уральский государственный медицинский университет" Минздрава России ²МБУЗ ОТКЗ «Городская клиническая больница №1» г. Челябинск, Россия

84. Симерзин В.В., Качковский М.А., Рубаненоко О.А., Кириченко Н.А. Коррекция липидемических, гемостазиологических нарушений и ремоделирования артерий брахиоцефального ствола у пациентов категории очень высокого риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний // Атеросклероз и дислипидемии №3, 2013. С. 37-44.

85. Смакаева Э.Р., Хусаинова Л.Н., Садикова Р.И., Мингазетдинова Л.Н., Сахаутдинова Г.М. Ремоделирование сердца и функциональное состояние периферических артерий при инфаркте миокарда // Успехи современного естествознания. – 2009. – № 7 – С. 59-62

86. Соколов К.В., Панькова С.В. Атерогенез и артериальная гипертензия// Медицинский научный и учебно - методический журнал, N 38, 2007, 7-19

87. Стражеско И.Д., Ткачева О.Н., Акашева Д.У., Дудинская Е.Н. Взаимосвязь между различными структурно — функциональными характеристиками состояния артериальной стенки и традиционными факторами кардиоваскулярного риска у здоровых людей разного возраста. Часть 1 // Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2016;12(2). С.118—128

88. Страздень Е.Ю., Шария М.А., Тарарак Э.М. и др. Применение магнитно - резонансной томографии в определении стабильности атеросклеротической бляшки // Рос. электрон. журнал лучевой диагностики .- 2013.-Т.3,№1(9).С.-57—62

89. Стуров Н.В., Кузнецов В.И. Антигипертензивные препараты: краткие сведения для врача общей практики // Земский врач №1-2010 С.15-18

90. Сумин А.Н., Корок А.В., Гайфулин Р.А., и др. ФГБУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно - сосудистых заболеваний» СО РАМН, Кемерово. Гендерные особенности распространенности и клинических проявлений мультифокального атеросклероза //Клиническая медицина №1, 2014., С.34-39

91. Тавлуева Е.В., Кашталап В.В., Гендерные особенности мультифокального атеросклероза у больных с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. Медицина в Кузбассе 2012; 4;19-26

92. Терегулов Ю.Э., Маянская С.Д., Терегулова Е.Т. Изменения эластических свойств артерий и гемодинамические процессы // Практическая медицина №2 (103) апрель 2017г. С. 15-20

93. Терегулов Ю.Э. Интегральная жесткость артериальной системы в комплексной оценке гемодинамики у больных артериальной гипертензией и у здоровых лиц // автореферат дис. д-ра. мед. наук. Казань 2016. С.40

94. Тюриков П.Ю. Влияние милдроната и предуктала в сочетании с комплексной антиангинальной терапией на уровень продуктов перекисного окисления липидов, состояние эндотелиальной дисфункции и физическую толерантность больных ИБС // «ГОУ ВПО Курский государственный медицинский университет». Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Курск 2005- с.107

95. Уметов М.А., Сижажева С.Х., Хоконова Т.М. Исследование жесткости сосудов у больных с сахарным диабетом 2 типа и артериальной гипертензией// Научные известия 2015(1). С. 9-12

96. Уразалина С.Ж. Сравнительный анализ показателей жесткости артериальной стенки у пациентов низкого и умеренного риска по шкале SCORE //Вестник новых медицинских технологий-2012-Т.ХІХ, №3-С.84

97. Уразалина С.Ж., Семенова А.Е., Сергиенко И.В., Драпкина О.М. Субклинический атеросклероз роль в стратификации сердечно — сосудистых заболеваний // Атеросклероз и дислипидемии №2, 2012. С.-13—18

98. Федорина Т.А. Диагностика стадий развития атеросклеротических бляшек сонных артерий на основании их морфологической и математической характеристики. Медицинская визуализация 2006; 1: 128-134

99. Федоров В.С. Толщина комплекса «интима-медиа» брахиоцефальных сосудов как достоверный маркер коронарного атеросклероза при ишемической болезни сердца. // Казанский медицинский журнал №2, том 93, 2012г. С.190-192

100. Хоконова Т.М., Уметов М.А., Аджиева Е.А. Исследование показателей центральной гемодинамики сосудистой ригидности у больных с хронической болезнью почек и артериальной гипертонией// Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. 2017. №5(254). Выпуск 37 С.69-72

101. Чернова И.М., Заирова А.Р., Лукьянова М.М., Сердюк С.Е. Особенности системной и локальной жесткости артерий у больных с артериальной гипертонией молодого возраста // Клиническая медицина №6, 2014. С.-56-61

102. Шарафеев А.З., Зыятдинов К.Ш., Акберов Р.Ф. Возможности ультразвукового ангиосканирования в раннем выявлении коронарного атеросклероза// Казанский медицинский журнал, 2011г., том 92., №4 С.525—529

103. Шепель Р.Н., Драпкина О.М., Ивашкин В.Т. Показатели жесткости сосудистой стенки и длина теломер при артериальной гипертонии// Клиническая медицина Казахстана №2 (36)-2015 С.6-10

104. Шпагин И.С., Герасименко О.Н., Шпагина Л.А. Системный гемостаз и ремоделирование сосудов при кардиореспираторной патологии: подходы к лечению // Сибирский медицинский научный журнал 2013 №3

105. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, Casey DE Jr et al. American College of Cardiology; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; Society of Thoracic Surgeons; American Association for Clinical Chemistry. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients with Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart

Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*, 2014,64:e139-e228.

106. Anderson T.J., Meredith I.T., Yeung A.C. et al. The effect of cholesterol lowering and antioxidant therapy on endothelial-dependent coronary vasomotion. *N Engl J Med* 1995; 332 (8): 488-493.

107. Aboyans V, Criqui MH, Abraham P, Allison MA, Creager MA, Diehm C, Fowkes FG, Hiatt WR, Jönsson B, Lacroix P, Marin B, McDermott MM, Norgren L, Pande RL, Preux PM, Stoffers HE, Treat-Jacobson D. Measurement and interpretation of the ankle-brachial index: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2012;11(126):2890-909. DOI: 10.1161/cir.0b013e318276fbc.

108. Bayturan O, Tuzcu EM, Uno K, et al. Comparison of rates of progression of coronary atherosclerosis in patients with diabetes mellitus versus those with the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 2010;105:1735-9

109. Boesen M.E., Singh D., Menon B.K., Frayne R.A., Systematic literature review of the effect of carotid atherosclerosis on local vessel stiffness and elasticity. *Atherosclerosis*. 2015; 243(1):2011-22

110. Bots M., Evans G., Riley W. et al. Carotid intima-media thickness measurement in intervention studies // *Stroke*. — 2003. — 34. — 2985-2994

111. Boesen ME, Singh D, Menon BK, Frayne R. A systematic literature review of the effect of carotid atherosclerosis on local vessel stiffness and elasticity. *Atherosclerosis*. 2015; 243(1): 211-22.

112. Blacher J., Asmar R., Djane S. et al. Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients. *Hypertension*. 1999;33:1111-1117

113. Canton G, Hippel DS, Sun J, Underhill HR, Kerwin WS, Tang D, Yuan C. Characterization of distensibility, plaque burden, and composition of the atherosclerotic carotid artery using magnetic resonance imaging. *Med Phys*. 2012; 39 (10): 6247-5

114. Carmo G.A., Calderaro D., Gualandro D.M., Pasta-na A. F., Yu P.C., Marques A.C. et al. The Ankle-Brachial Index is Associated With Cardiovascular Complications. After Noncardiac Surgery. *Angiology*. 2016; 67 (2): 187–192. DOI: 10.1177/0003319715589684
115. Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M., Spiegelhalter D.J., Miller O.I. Sullivan I.D., Lloyd J.K., Deanfield J.E. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis // *Lancet*. — 1992. — Vol. 340, № 8828. — P. 1111-1115.
116. Cortez-Cooper M.Y., Supak J.A., Tanaka H. A new screening device for automatic measurements of arterial stiffness and ankle-brachial index. *Am. J. Hypertens*. 2003;16:A138
117. Cho In-Jeong Aortic calcification associated with left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction in elderly male patient with hypertension / In-Jeong Cho, Hyuk-Jae Chang, Hyung-Bok Park et al // *JACC*. — 2015. — V. 65. — №10.—P.1171-1171
118. Coelho M., Oliveira T., Fernandes R. Biochemistry of adipose tissue: an endocrine organ. *Arch. Med. Sci.* 2013 April, 20; 9(2): 191–200.
119. Cosemans J.M. The effects of arterial flow on platelet activation, thrombus growth, and stabilization / J.M. Cosemans, A. Angelillo-Scherrer, N.J.A. Matheij et al. // *Cardiovasc Res*. – 2013. – Вып. 99. – С. 342–352.
120. Dzau V.J., Gibbons G.H. Vascular remodeling: mechanism and implications // *J. Cardiovasc Pharmacol*. – 1993. – Vol. 21 (suppl. I). – S1-S5
121. Davis W.W., Virgil Brown W., Herrington D. et al. Correlation of peripheral arterial compliance and Framingham coronary heart disease risk evaluation. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2003;43:262
122. Diaz A, Bourassa M.G, Guertin M.C, Tardif JC. Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. *Eur Heart J* 2005;26:967-74

123. Dempsey R.J., Diana A.L., Moore R.W. Thickness of carotid artery atherosclerotic plaque and its chemorisk. *Neurosurgery*. 1990 Sep;27(3):343—348
124. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): the Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) / *Eur Heart J*. - 2012. - №33. - P. 1635-701.
125. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *EurHeartJ*, 2012. 33, 2569-2619
126. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2015 J. doi:10.1093/eurheartj/ehv320.
127. Egan B.M. et al. // *Hypertension*. 2013. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01448 // <http://hyper.ahajournals.org>
128. Frary G., Hasselman T., Patel P. Atypical left ventricular outflow tract aneurysm diagnosed by three-dimensional echocardiography // *Cardiol. Young*. - 2012. – Vol.6. – P.1-3.
129. Frey P, Waters DD, DeMicco DA, et al. Impact of smoking on cardiovascular events in patients with coronary disease receiving contemporary medical therapy (from the Treating to New Targets [TNT] and the Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering [IDEAL] trials). *Am J Cardiol* 2011; 107:145—50
130. Frueh J. Systems biology of the functional and dysfunctional endothelium / J. Frueh, N. Maimari, T. Homma et al. // *Cardiovasc Res*. – 2013. – Вып. 99. – С. 334–341.
131. Gibbons H.H., Dzau V.J. The emerging concept of vascular remodeling // *N Engl. J. Med*. – 1994. – Vol. 330. – P. 1431-1438
132. Georgiadis GS, Argyriou C, Antoniou GA, Kantartzi K, Kriki P, Theodoridis M, Thodis E, Lazarides MK. Upper limb vascular calcification score as a

predictor of mortality in diabetic hemodialysis patients. *Journal of Vascular Surgery*.2015;61(6):1529-37.DOI:10.1016/j.jvs.2015.01.026.

133. Gray-Weale A., Graham J., Burnett J. et al. Carotid artery atheroma; comparison of preoperative B-mode ultrasound appearance with carotid endarterectomy specimen pathology // *J. Cardiovasc. Surg.* – 1988; 29: 676–81.

134. Hawkins K.P., Gabriel J., Cooper (at al). The impact of change in physical activity on change in arterial stiffness in overweight or obese sedentary young adults // *Vascular Medicine* .-2014.-Vol.19, №4 –P.257-263

135. Hank Juo S., Lin H., Rundek T., Sabala E. et al. Genetic and Environmental Contributions to Carotid Intima-Media thickness and obesity phenotypes in the Northern Manhattan Family Study // *Stroke*. — 2004. — 35. — 2243-2247.

136. Hickler R.B. Aortic and large artery stiffness: current methodology and clinical correlations. *Clin. Cardiol*. 1990;13:317-322 36

137. Hiramoto J.S., Katz R., Weisman S., Conte M. Gender-specific risk factors for peripheral artery disease in a voluntary screening population. *J. Am. Heart Assoc*. 2014; 3 (2): 1–9

138. Heiss G., Sharret A.R., Barnes R., Chamb less L.E., Szklo M., Alzola C. Carotid atherosclerosis measured by B-mode ultrasound in population: associations with cardiovascular risk factors in the ARIC study // *Am. J. Epidemiol.* — 1991. — 134. — 250-256

139. Hemmelgarn, B.R. Interdisciplinary Chronic Disease Collaboration/ A decade after the KDOQI CKD Guidelines: a perspective from Canada / B.R. Hemmelgarn, B.J. Manns, M. Tonelli // *Am J Kidney Dis*. - 2012. - № 60 (5). - P. 723-724

140. Hendriks EJ, Westerink J, de Jong PA, de Borst GJ, Nathoe HM, Mali WP, van der Graaf Y, van der Schouw YT, Beulens JW. Association of High Ankle Brachial Index With Incident Cardiovascular Disease and Mortality in a High-Risk Population. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2016;36(2):412-

7.DOI:10.1161/ATVBAHA.115.306657.

141. Jeremias A., Spies C., Herity N.A. et al. Coronary artery distensibility and compensatory vessel enlargement – a novel parameter influencing vascular remodeling? *BasicResearchinCardiology*.2001;96:506-512

142. Johri A.M., Chitty D.W., Matangi M. et al. Can carotid bulb plaque assessment rule out significant coronary artery disease? A comparison of plaque quantification by two- and three-dimensional ultrasound // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* - 2013. – Vol.26 (1). – P.86-95.

143. J. David Spence, MD; Michael Eliasziw, PhD; Maria DiCicco, RVT; Daniel G. Hackam, MD; Ramzy Galil; Tara Lohmann, BSc. Carotid Plaque Area A Tool for Targeting and Evaluating Vascular Preventive Therapy // *Stroke*. 2002;33:2916-2922

144. Kazmierski R., Watala C., Lukasik M., Kozubski W. Common carotid artery remodeling studied by sonomorphological criteria. *JNeuroimaging* 2004;14:258—264

145. Kaptoge, S. C-reactiv protein, fibrinogen, and cardiovascular disease prediction / S. Kaptoge, E. Di Angelantonio, L. Pennells [et al.] // *N. Engl. J. Med.* - 2012. – Vol. 367, № 14. – P. 1310-20.

146. Kalashyan H., Saqqur M., Shuaib A. et al. Comprehensive and rapid assessment of carotid plaques in acute stroke using a new single sweep method for three-dimensional carotid ultrasound // *Echocardiography.* – 2013. – Vol.30 (4). – P.414-418.

147. Kitamura A., Iso H., Imano H., Ohira T. et al. Carotid intima-media thickness and plaque characteristics as a risk factor for stroke in Japanese elderly men // *Stroke.* — 2004. — 35. — 2788-2794

148. Kingwell B.A., Waddellb T.K., Medley T.L. et al. Large artery stiffness predicts ischemic threshold in patients with coronary artery disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; 40: 773-779; Stefanadis C., Stratos C., Boudoulas H. et al. Distensibility of the ascending aorta: comparison of invasive and non- invasive

techniques in healthy men and in men with coronary artery disease. *Eur. Heart. J.* 1990;11:990–996

149. Kotliar C., Forcada P., Ferdinand K.C. Noninvasive Diagnosis of Subclinical Atherosclerosis in Cardiometabolic Syndrome: A Call to Action. *J. Cardiometab.Syndr.* 2008; 3 (1): 60-62

150. Kobn J.C., Zbou D.W., Bordelean F, Zbou A.L., Macon B.N., Mitchell M.J., King M.R. Cooperative. Effects of Matrix Stiffness and Fluid Shear. Stress on Endothelial Cell Behavior. *Biophysical journal.* 2015; 108(3): 471-8.

151. Kurklinsky A., Mankad S. Three-dimensional Echocardiography in Valvular Heart Disease // *Cardiol. Rev.* - 2012. – Vol. 20 (2). – P.66-71.

152. Kubozono T, Ohishi M. Prognostic Significance of Regional Arterial Stiffness for Stroke in Hypertension. *Pulse.* 2015;3(2):98-105.DOI: 10.1159/000381795.

153. Lang R.M., Badano L.P., Tsang W. et al. EAE/ASE Recommendations for Image Acquisition and Display Using Three-Dimensional Echocardiography // *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.* - 2012. – Vol. 13 (1). – P.1-46

154. Lanzer P, Boehm M, Sorribas V, Thiriet M, Janzen J, Zeller T, St Hilaire C, Shanahan C. Medial vascular calcification revisited: review and perspectives. *European Heart Journal.* 2014;14(35):1515-25.DOI: 10.1093/eurheartj/ehu163.

155. Ladich E, Yahagi K, Romero ME, Virmani R. Vascular diseases: aortitis, aortic aneurysms, and vascular calcification. *Cardiovascular Pathology.* 2016;25(5):432-41.DOI:10.1016/j.carpath.2016.07.002.

156. Levy B.I., Safar M.E. Remodelling of the vascular system in response to hypertension and drug therapy // *Clin.Exp.Pharmacol.Physiol.Suppl.* – 1992. – Vol. 19. – P. 33-37

157. Lind L. Flow-mediated vasodilation was found to be an independent predictor of changes in the carotid plaque status during a 5-year follow-up. *J. Atheroscler. Thromb.* 2014; 21 (2): 161–168.

158. Lilly SM, Jacobs DR Jr, Kronmal R, Bluemke DA, Criqui M, Lima J, Allison M, Duprez D, Segers P, Chirinos JA. Arterial compliance across the spectrum of ankle-brachial index: the Multiethnic Study of Atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2014;233(2):691-6. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.01.029.

159. Li Q, Zeng H, Liu F, Shen J, Li L, Zhao J, Zhao J, Jia W. High An-kle-Brachial Index Indicates Cardiovascular and Peripheral Arterial Disease in Patients With Type 2 Diabetes. *Angiology*. 2015;66(10):918-24. DOI: 10.1177/0003319715573657.

160. Mackinnon A.D., Jerrard-Dunne P., Sitzer M. et al. Rates and Determinants of Site-Specific Progression of carotid artery intima-media thickness // *Stroke*. — 2004. — 35. — 2150-215

161. Mancia, G. ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / Fagard R., Narkiewicz K., Redon J., Zanchetti A., Böhm M., Christiaens T., Cifkova R., De Backer G., Dominiczak A., Galderisi M., Grobbee D.E., Jaarsma T., Kirchhof P., Kjeldsen S.E., Laurent S., Manolis A.J., Nilsson P.M., Ruilope L.M. et al. // *Eur. Heart. J.* – 2013. – Vol. 34, № 28. – P. 2159–2219.

162. Marzili M., Bodon W.E., Bonow R.O. Обструктивный коронарный атеросклероз и ишемическая болезнь сердца: неуловимая связь // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2012;8(5) С.721—726

163. Mazzone A.M., Urbani M.P., Picano E. et al. In vivo ultrasonic parametric imaging of carotid atherosclerotic plaque by videodensitometric technique. *Angiology* 1995; 46 (8): 663-672.

164. Morisky D.E., Green L.W., Levine D.M. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care*. 1986; 24 (1): 67—74).

165. McCarthy M.J., Loftus I. M., Thompson M. M. et al. Angiogenesis and the atherosclerotic carotid plaque: an association between symptomatology and

plaque morphology. *J. of Vascular Surgery* 1999; 30: 261-268.

166. Miyague A.H., Raine-Fenning N.J., Polanski L. et al. Assessing the repeatability of 3D Doppler indices obtained by static 3D and STIC power Doppler: a combined in vitro / in vivo flow phantom study // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2013. – Jan 29. [Epub ahead of print]

167. Miller C.A., Pearce K., Jordan P. et al. Comparison of real-time three-dimensional echocardiography with cardiovascular magnetic resonance for left ventricular volumetric assessment in unselected patients // *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.* – 2012. – Vol. 13 (2). – P.187-195

168. Mitsumura H, Sakuta K, Bono K, Yamazaki M, Sengoku R, Kono Y, Kamiyama T, Suzuki M, Furuhashi H, Iguchi Y. Stiffness parameter beta of cardioembolism measured by carotid ultrasound was lower than other stroke subtypes. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2014; 23(6): 1391-5.

169. Mendes Pereira V., Ouared R., Brina O. et al. Quantification of Internal Carotid Artery Flow with Digital Subtraction Angiography: Validation of an Optical Flow Approach with Doppler Ultrasound // *AJNR Am. J. Neuroradiol.* – 2013. - Aug 8. [Epub ahead of print]

170. Megnien J.L., Simon A., Denarie N. et al. Aortic stiffening does not predict coronary and extracoronary atherosclerosis in asymptomatic men at risk factor cardiovascular disease. *Am. J. Hypertens.* 1998;11:293-301

171. Nemes A., Forster T., Gruber N. et al. Coronary flow reserve and indices of aortic distensibility in patients with different grade of aortic atherosclerosis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 42:5A

172. Nicholls SJ, Hsu A, Wolski K, et al. Intravascular ultrasound-derived measures of coronary atherosclerotic plaque burden and clinical outcome. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2399-407

173. Nissen SE, Tuscum EM, Libby P., et al. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary artery disease and normal blood pressure. The CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292:

2217-2226

174. Newman W.P III et al., 1986; PDAY, 1990
175. NichollsSJ, Hsu A, Wolski K, et al. Intravascular ultrasound-derived measures of coronary atherosclerotic plaque burden and clinical outcome. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2399-407
176. Otaki Y., Gransar H, Berman DS, et al. Impact of family history of coronary artery disease in young individuals (from the CONFIRM registry). *Am J Cardiol* 2013; 111:1081—6
177. Oskola EV, Shubina AT, Zairova AR, Andreevskaya MV, Bogieva RM, Pogorelova OA, Bolotina MG, Balahonova TV, Rogoza AN, Karpov YuA. Arterial stiffness, renal function and renal blood flow in patients with coronary artery disease, arterial hypertension and type 2 diabetes mellitus. 2014: 3:96-106.
178. Oz F., Elitoka A., Bilgea A.K. et al. Relationship between brachial artery flow-mediated dilation, carotid artery intima-media thickness and coronary flow reserve in patients with coronary artery disease. *Cardiol. Res.* 2012; 3 (5): 214–
179. Porto I., Dato I., Todaro D. et al. Comparison of two- and three-dimensional quantitative coronary angiography to intravascular ultrasound in the assessment of intermediate left main stenosis // *Am. J. Cardiol.* – 2012. – Vol.109 (11).–P.1600-1607.
180. PROGRESS Collaborative group. Effects of a perindopril-based blood pressure lowering regimen on cardiac outcomes among patients with cerebrovascular disease. *Eur Heart J* 2003; 24: 475484
181. PEACE Trial investigators. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004; 351: 2058-2068
182. Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts)* Developed with the special

contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2012;33:1635-701

183. Pekkanen J, Linn S, Heiss G, et al. Ten-year mortality from cardiovascular disease in relation to cholesterol level among men with and without preexisting cardiovascular disease. *N Eng J Med* 1990;322:1700-7.

184. Pitt B, O'Neill B, Feldman R, et al. The QUinapril Ischemic Event Trial (QUIET): evaluation of chronic ACE inhibitor therapy in patients with ischemic heart disease and preserved ventricular function. *Am J Cardiol* 2001; 87: 1058-1063.

185. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, Cooney MT, Corrà U, Cosyns B, Deaton C, Graham I, Hall MS, Hobbs FD, Lechen ML, Löllgen H, Marques-Vidal P, Perk J, Prescott E, Redon J, Richter DJ, Sattar N. 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. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2016; 23(11):1-96.D0I:10.1177/2047487316653709.

186. Reutern G.-M , Goertler M.-W., Bornstein N.M., Del Sette M, Evans D.H., Hetzel A., Kaps M., Perren F., Razumovsky A., Shiogai T., Titianova E., Traubner P., Venketasubramanian N., Wong L.K.S., Yasaka M, Neurosonology Research Group of the World Federation of Neurology. Grading carotid stenosis using ultrasonic methods. *Stroke*. 2012;43:3:916–921

187. Rim Y., McPherson D., Kim H. Volumetric three-dimensional intravascular ultrasound visualization using shape-based nonlinear interpolation // *Biomed. Eng. Online*. – 2013. – Vol.12 (1). – P.39.

188. Riveros C , Dechartres A, Perrodeau E , Haneef R , Boutron I, Ravaud F. Timing and Completeness of Trial Results Posted at ClinicalTrials.gov and Published in Journals. *PLoS Med*. 2013;10(12):e1001566.

189. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without

persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2016, 37: 267-315.

190. Sadat U , Usman A, Howarth SPS, Tang TY , Alam F , Graves MJ, Gillard JH, Carotid artery stiffness in patients with symptomatic carotid artery disease with contralateral asymptomatic carotid artery disease and in patients with bilateral asymptomatic carotid artery disease: a cine phase-contrast carotid MR study. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2014;23(4):743-8.

191. Saely C., Geiger K., Drexel H. Browns versus white adipose tissue: a mini-review. *Gerontol.*, 2012; 58: 120-122

192. Schulte-Altendorneburg G., Droste D.W., Haas N. et al. Preoperative B mode ultrasound plaque appearance compared with carotid endarterectomy specimen histology. *Acta Neurol. Scand* 2000; 101 (3): 188-194

193. Stepien M., Wlazel R.N., Paradowski M., BanachM., RyszM., MisztalM., Rysz J. Serum concentrations of adiponectin, leptin, resistin, ghrelin and insulin and their association with obesity indices in obese normo- and hypertensive patients – pilot study. *Arch. Med. Sci.*, 2012; 8: 431-436.

194. Syeda B., Gottsauner-Wolf M., Denk S. et al. Arterial Compliance: A diagnostic marker for atherosclerotic plaqueburden? *Am. J. Hypertens.* 2003;16:356–362

195. Seneviratne A. Biomechanical factors and macrophages in plaque stability / A. Seneviratne, M. Hulsmans, P. Holvoet et al. // *Cardiovasc Res.* – 2013. – Вып. 99. – С. 284–293.

196. Takeuchi K., Zhang B., Ideishi M. et al. Influence of age and hypertension on the association between small artery compliance and coronary artery disease. *Am. J. Hypertens.* 2004;17:1188-91

197. Taylor A., Bornstein N., Csiba L., Vicaut E., WooK .S., Zannad F. Mannheim intima-media thickness Consensus. On Behalf of the Advisory Board of the 3rdWatching the Risk Symposium 2004, 13th European Stroke Conference,

Mannheim, Germany, May. 14, 2004. *Cerebro vasc. Dis.* 2004 Nov 2;18(4):346—349

198. Tosello F. Ascending aortic dilatation, arterial stiffness and cardiac organ damage in essential hypertension / F. Tosello, A. Milan, G. Bruno et al // *Artery Research.* — 2012. — V. 6. — № 4. — P. 162-162.

199. Touboul P.J., Hennerici M.G., Meairs S., Adams H., Amarenco P., Desvarieux M., Ebrahim S., Fatar M., Hernandez Hernandez R., Kownator S., Prati P., Rundek T., Ward M.R., Pasterkamp G., Yeung A.C., Borst C. Arterial remodelling. Mechanism and implications // *Circulation.* – 2000. – Vol. 102. – P. 1186-1191

200. Townsend R.R., Wilkinson I.B., Seby f frin E.L., Avolio A.P., Cbirinos J.A., Urbina E.M., Weber T; American Heart Association Council on Hypertension. Recommendations for improving and Standardizing Vascular Research on Arterial Stiffness: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Hypertension.* 2015; 66 (3):698-722

201. Touboul P.J., Hennerici M.G., Meairs S. et al. Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004–2006–2011). An update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th watching the risk symposia, at the 13th, 15th and 20th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, Brussels, Belgium, 2006, and Hamburg, Germany, 2011. *Cerebrovasc. Dis.* 2012; 34 (4): 290–296. (3): 698-722.

202. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *Russ J Cardiol* 2014; 1 (105): 7-94.

203. The EUROPA investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003; 362; 782-788

204. Ukwatta E., Yuan J., Buchanan D. et al. Three-dimensional segmentation of three-dimensional ultrasound carotid atherosclerosis using sparse field level sets // *Med. Phys.* – 2013. – Vol.40 (5). – P.52903.

205. Vakhovskaya TV, Tri poten MI, Pogorelova OA, Balakhonova TV, Loukianov MM, Boytsov SA. Local rigidity of the walls of the carotid artery at the site of formation of atherosclerotic plaques in patients with arterial hypertension. *Systemic Hypertension*. 2014; 11 (4): 49-51.

206. Vaudo G., Schillaci G., Evangelista F. et al. Arterial wall thickening at different sites and its association with left ventricular hypertrophy in newly diagnosed essential hypertension. *Am J Hypertens* 2000; 13 (4): 324-331.

207. Van Sloten T. T, Schram M. T, van den Hurk K, Dekker JM, Nijpels G, Henry RM, Stehouwer CD. Local stiffness of the carotid and femoral artery is associated with incident cardiovascular events and all-cause mortality: the Hoorn study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;6(63):1739-47.DOI: 10.1016/j.jacc.2013.12.041

208. Waelkens P., Ahmadi S.A., Navab N. Frangi goes US: multiscale tubular structure detection adapted to 3D ultrasound // *Med. Image Comput. Assist. Interv.* – 2012. – Vol.15 (Pt. 1). – P.625-633.

209. Yang X., Jin J., Xu M. et al. Ultrasound common carotid artery segmentation based on active shape model // *Comput. Math. Methods Med.* - 2013. – Epub. 2013. Mar 6.

210. Yamaguchi M., Sasaki M., Ohba H. et al. Quantitative assessment of changes in carotid plaques during cilostazol administration using three-dimensional ultrasonography and non-gated magnetic resonance plaque imaging // *Neuroradiology*. – 2012. – Vol.54 (9). – P.939-945.

211. Zorlu, A. Increased d-dimer levels predict cardiovascular mortality in patients with systolic heart failure / A. Zorlu, M.B. Yilmaz, H. Yucel [et al.] // *J. Thromb. Thrombolysis*. – 2012. – Vol. 33, № 4. – P. 322-328.

212. Zhang L., Parrini S., Freschi C. Et al. 3D ultrasound centerline tracking

of abdominal vessels forendovascular navigation // Int. J. Comput. Assist. Radiol. Surg. – 2013. – Jul 5. [Epub ahead of print]