

Погосова Н. В.¹, Юферева Ю. М.¹, Качанова Н. П.², Метельская В. А.³,
Колтунов И. Е.⁴, Воронина В. П.³, Мазаев А. П.⁵, Арутюнов А. А.¹, Выгодин В. А.³

¹ - ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия, 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а

² - ГБУ «ГП № 180» ДЗМ, 125222, г. Москва, Уваровский пер., д. 4,

³ - ФГБУ «НМИЦ ПМ» МЗ РФ, 101000, Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3,

⁴ - ФГАОУ ВО «РУДН», 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6,

⁵ - ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ», 119049, Москва, 4-й Добрынинский пер., 1/9

ПОИСК ВОЗМОЖНЫХ ПОДХОДОВ К ДИАГНОСТИКЕ ДОКЛИНИЧЕСКОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА У ЛИЦ С ВЫСОКИМ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМ РИСКОМ

Ключевые слова: доклинический атеросклероз; высокий сердечно-сосудистый риск; кардиоваскулярные факторы риска

Ссылка для цитирования: Погосова Н. В., Юферева Ю. М., Качанова Н. П., Метельская В. А., Колтунов И. Е., Воронина В. П. и др. Поиск возможных подходов к диагностике доклинического атеросклероза у лиц с высоким сердечно-сосудистым риском. Кардиология. 2019;59(11S):53–62

РЕЗЮМЕ

Цель. Поиск оптимальных подходов к диагностике субклинического атеросклероза с использованием широкого комплекса традиционных и психосоциальных факторов риска (ФР), а также клиничко-инструментальных методов диагностики у лиц с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском (ССР). **Материалы и методы.** По дизайну это поперечное одномоментное исследование, в которое были включены 52 пациента в возрасте от 40 до 65 лет, имевших высокий и очень высокий суммарный ССР (5-9 и $\geq 10\%$ по шкале SCORE соответственно) при отсутствии клинических проявлений атеросклероза или требующих дифференциальной диагностики с ИБС. Всем пациентам проводились мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) с контрастированием и расчетом индекса кальцификации коронарных артерий, проба с физической нагрузкой, дуплексное сканирование сонных артерий с оценкой толщины комплекса интима-медиа, определялись плече-лодыжечный индекс, эндотелий-зависимая вазодилатация с помощью аппарата «Ангиоскан», показатели липидного (общий ХС, ХС ЛПВП, ТГ, апоА1, апоВ) и углеводного (глюкоза) обмена, маркеры воспаления (высокочувствительный С-реактивный белок (вч-СРБ)) и тромбообразования (фибриноген). Для оценки психологического статуса пациентов использовалась Госпитальная шкала тревоги и депрессии, для выявления типа личности D – опросник DS-14. Качество жизни оценивалось с помощью опросника SF-36. **Результаты.** Все пациенты были разделены на две группы: с наличием стенозов и/или кальциатов коронарных артерий по данным МСКТ (n=21) и с интактными коронарными артериями (n=31). При комплексном изучении традиционных, психосоциальных ФР сердечно-сосудистых заболеваний и большого числа клиничко-инструментальных параметров установлено, что пациенты с доклиническим атеросклерозом коронарных артерий статистически значимо чаще имеют очень высокий (>10%) ССР по шкале SCORE (42,9% против 16,3%, p<0,05), длительный (≥ 5 лет) анамнез АГ (47,6% против 12,9%, p<0,01) и большую длительность приема антигипертензивной терапии (61,9% против 29,0%, p<0,05), более высокую ЧСС в покое (87±14 против 77±10 уд./мин, p<0,01), повышенную жесткость сосудистой стенки по данным оценки скорости пульсовой волны (85,7% против 61,3%, p<0,05) и повышенный уровень вч-СРБ (100% против 90,3%, p<0,05). **Заключение.** Использование в рутинной клинической практике дополнительных анамнестических (анамнез АГ ≥ 5 лет, прием антигипертензивной терапии) и клиничко-инструментальных параметров (высокая ЧСС в покое, повышенный уровень вч-СРБ и жесткость сосудистой стенки) у пациентов с высоким и очень высоким ССР позволило бы повысить эффективность ранней диагностики доклинического атеросклероза.

Pogosova N. V.¹, Yufereva Y. M.¹, Kachanova N. P.², Metelskaya V. A.³,
Koltunov I. Y.⁴, Voronina V. P.³, Mazaev A. P.⁵, Arutyunov A. A.¹, Vygodin V. A.³

¹ - FSBO National Medical research center of cardiology

of the Ministry of healthcare of the Russian Federation, Moscow, 3rd Cherepkovskaya 15a, Moscow 121552,

² - State Budgetary Institution City Polyclinic #180 of the Moscow City Health Department, Uvarovsky lane, 4, Moscow 125222,

³ - National Research Center for Preventive Medicine, Petroverigsky Per. 10, bldg. 3, Moscow 101000,

⁴ - Peoples' Friendship University of Russia, Miklukho-Maklaya str. 6, Moscow 117198,

⁵ - State budgetary health care institution "Morozov Children's City Clinical Hospital of the Moscow City Health Department", 4th Dobryninsky bldg, 1/9, Moscow 119049

AN EXPLORATION OF POTENTIAL APPROACHES TO IMPROVE THE DIAGNOSIS OF SUBCLINICAL ATHEROSCLEROSIS IN PATIENTS WITH HIGH CARDIOVASCULAR RISK

Keywords: subclinical atherosclerosis; high cardiovascular risk; cardiovascular risk factors

For citation: Pogosova N. V., Yufereva Y. M., Kachanova N. P., Metelskaya V. A., Koltunov I. Y., Voronina V. P. et al. An exploration of potential approaches to improve the diagnosis of subclinical atherosclerosis in patients with high cardiovascular risk. *Kardiologiya*. 2019;59(11S):53–62

SUMMARY

Purpose. The search for optimal approaches to the diagnosis of subclinical atherosclerosis using a wide range of traditional and psychosocial risk factors (RFs), as well as clinical and instrumental diagnostic methods in patients (pts) with high or very high cardiovascular (CV) risk. **Methods.** This cross-sectional study enrolled 52 pts, aged 40 to 65 years with high or very high CV risk (5-9 and $\geq 10\%$ by the Systematic Coronary Risk Estimation Scale [SCORE], respectively). All participants underwent cardiac computed tomography (CT) angiography and calcium scoring. Traditional RFs (family history of premature CVD, smoking, overweight/obesity and abdominal obesity, hypertension, type 2 diabetes mellitus, lipids parameters (total cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol, triglycerides) and lipids-related markers (apolipoprotein A1, apolipoprotein B, ApoB/ApoA1 ratio), biomarkers of inflammation (high-sensitivity C-reactive protein [hs CRP], fibrinogen), indicator carbohydrate metabolism (glucose), ankle-brachial index, stress-test, carotid plaques according to ultrasound, arterial stiffness) were evaluated in all pts. Psychological RFs were evaluated using Hospital Anxiety and Depression Scale and DS-14 for type D personality. **Results.** All pts were divided into 2 groups according to the CT angiography results: pts in the main group (n=21) had any non-obstructive lesions or calcium score >0 , pts in the control group (n=31) had intact coronary arteries. The groups did not differ in age or gender. It was found that patients with subclinical atherosclerosis significantly more often have a very high ($\geq 10\%$) CV risk (42.9% vs. 16.3%, $p < 0.05$), a long (≥ 5 years) history of arterial hypertension (47.6% vs. 12.9%, $p < 0.01$) and longer duration of antihypertensive therapy (61.9% vs. 29.0%, $p < 0.05$), higher heart rate in rest (87 ± 14 vs. 77 ± 10 beats/min, $p < 0.01$), increased arterial stiffness according to aortic pulse wave velocity (85.7% vs. 61.3%, $p < 0.05$) and high level of hs-CRP (100% vs. 90.3%, $p < 0.05$). **Conclusion.** Using in routine clinical practice of additional anamnestic (hypertension lasting ≥ 5 years and the intake of any antihypertensive drugs) and clinical-instrumental parameters (high heart rate in rest, hs CRP and arterial stiffness in pts with high and very high CV risk) increases effectiveness of early detection of subclinical atherosclerosis.

Information about the corresponding author: Yufereva Y. M., e-mail: yulija74@bk.ru

Изучение новых возможных направлений и методов диагностики доклинического атеросклероза у лиц с высоким сердечно-сосудистым риском (ССР) активно проводится как в нашей стране, так и за рубежом [1, 2]. Раннее выявление атеросклероза на доклинических стадиях у пациентов с высоким ССР имеет не только научное, но и клинически важное значение, поскольку является основанием для более активной профилактической тактики, способной предотвратить или существенно отсрочить развитие клинических проявлений атеросклероза и его осложнений. Согласно действующим европейским [3] и национальным [4] рекомендациям по кардиоваскулярной профилактике, выделяют ФР и методы визуализации, на основании которых уточняется принадлежность пациента к той или иной категории ССР. В вышеуказанных документах целый раздел посвящен использованию индекса коронарного кальция для дополнительной оценки ССР (класс рекомендаций II b).

Известно, что отложение кальция в коронарных артериях является субстратом атеросклеротического процесса. Отсутствие кальцификации коронарных артерий имеет очень высокую отрицательную прогностическую ценность, поскольку нулевой кальциевый индекс практически со 100% вероятностью свидетельствует об отсутствии значимого сужения коронарных артерий [5]. В настоящее время основным показанием для определения коронарного кальция является уточне-

ние риска фатальных событий у лиц с высоким (от 5% до 10%) ССР по шкале SCORE [6, 7].

Основными методами оценки коронарного кальция являются электронно-лучевая компьютерная томография и мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ). Барьерами к широкому использованию этих методов является достаточно высокая стоимость исследований и значительная лучевая нагрузка на пациента, которая в среднем за исследование составляет 1 мЗв.

Таким образом, в проблеме ранней диагностики субклинического атеросклероза имеется ряд нерешенных вопросов, касающихся целесообразности широкого использования дорогостоящих методов диагностики, а также порядка использования хорошо известных и менее затратных методов, с высокой степенью вероятности предсказывающих наличие у пациента атеросклероза.

Учитывая вышеизложенное, целью настоящего исследования являлся поиск оптимальных подходов к диагностике субклинического атеросклероза с использованием широкого комплекса клиничко-инструментальных методов у лиц с высоким и очень высоким ССР.

Материалы и методы

Проведено поперечное одномоментное исследование в период с 2010 по 2016 гг. на базе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России.

В исследование были включены 52 пациентов в возрасте от 40 до 65 лет, имевших высокий и очень высокий суммарный ССР при отсутствии клинических проявлений атеросклероза. Оценку абсолютного суммарного ССР проводили с применением шкалы SCORE для стран с высоким риском. К категории низкого ССР относили лиц со значениями по шкале SCORE <1%, умеренного – 1–4%, высокого – 5–9%, очень высокого – ≥10% [3, 4]. Пациенты с СД автоматически рассматривались как пациенты с высоким/очень высоким риском.

Критериями исключения служили любые клинические проявления атеросклероза, хронические заболевания в стадии декомпенсации, тяжелые психические расстройства, наркотическая или алкогольная зависимость, отказ пациента от участия в исследовании.

После подписания информированного согласия у всех участников исследования заполнялась индивидуальная регистрационная карта, включающая основные демографические (пол, возраст) и клинические характеристики, в том числе информацию об имеющихся у пациентов кардиоваскулярных ФР – курении, преждевременном развитии ССЗ у ближайших родственников (в возрасте до 55 лет у мужчин и до 65 лет у женщин), наличии АГ (уровнях САД и ДАД), характере антигипертензивной терапии (АГТ).

У всех участников регистрировались антропометрические данные (рост, масса тела, окружность талии (ОТ)). В соответствии с общепринятыми критериями наличие избыточной массы тела определялось при ИМТ 25,0–29,9 кг/м², ожирение – ≥30 кг/м². Значения ОТ ≥94 см у мужчин и ≥80 см у женщин расценивались как абдоминальное ожирение (АО), а ≥102 см у мужчин или ≥88 см у женщин – выраженное АО. Клиническая «офисная» ЧСС определялась в покое дважды на лучевой артерии по количеству ударов пульса за 1 минуту. Вычислялся средний результат двух измерений.

Все пациенты заполняли Госпитальную шкалу тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale – HADS) [8]. 8–10 баллов по подшкалам тревоги (HADS-A) и депрессии (HADS-D) расценивали как субклиническую, ≥11 баллов – клинически выраженную тревожную или депрессивную симптоматику. Опросник DS-14 использовался для определения типа личности D, который диагностировали при значениях ≥10 баллов по обеим подшкалам (негативной возбудимости и социального ингибирования) [9]. Качество жизни (КЖ) оценивалось по опроснику MOS SF-36 [10].

У всех пациентов производился забор венозной крови натощак для определения уровней общего ХС, ХС ЛПВП, ТГ, ХС ЛПНП (с расчетом по формуле Фридвальда), аполипопротеидов (апо) А1 и В, глю-

козы и высокочувствительного С-реактивного белка (вч-СРБ). Оценка проводилась на автоматическом биохимическом анализаторе ARCHITECT plus c8000 Abbott (Abbott Laboratories, США). Гиперхолестеринемию диагностировали при повышении уровня общего ХС ≥5,0 ммоль/л, гипергликемию – при уровне глюкозы плазмы крови натощак ≥6,1 ммоль/л, гиперТГ – при уровне ТГ ≥1,7 ммоль/л. ХС ЛПВП считали пониженным при значениях ≤1,0 ммоль/л у мужчин и ≤1,2 ммоль/л у женщин. Уровень апоА1 расценивали как пониженный при значениях ≤1,2 мг/дл у мужчин и ≤1,4 мг/дл у женщин, а апоВ считали повышенным при его значении ≥80 мг/дл у пациентов с очень высоким ССР и ≥100 мг/дл – с высоким ССР. Показатель вч-СРБ диагностировали как повышенный при его величине ≥2 г/л.

Исследование уровня фибриногена в крови выполняли с помощью автоматического коагулометра ACL Elite 8/9/10000 System (Instrumentation Laboratory, США). Фибриноген считали повышенным при его значениях ≥4 г/л.

С целью исключения ишемических изменений коронарных артерий у пациентов, включенных в исследование, проводили пробу с физической нагрузкой (тредмил-тест) по модифицированному протоколу Брюса на аппарате SCHILLER SDS-104 (Schiller, Швейцария). Положительным тредмил-тест считали при возникновении типичного приступа стенокардии и/или появлении на ЭКГ горизонтальной или косонисходящей депрессии сегмента ST более 1 мм. Сомнительным результатом теста считали появление у пациента во время исследования неспецифических жалоб и/или горизонтальной или косонисходящей депрессии сегмента ST менее 1 мм на ЭКГ. Во всех остальных случаях тредмил-тест считали отрицательным [11].

Определение лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) выполняли при помощи ультразвукового сканера XARIO XG (TOSHIBA, Япония). ЛПИ <0,9 с чувствительностью 79% и специфичностью 90% свидетельствуют о стенозе артерий нижней конечности [12, 13].

Дуплексное сканирование сонных артерий с оценкой толщины комплекса интима/медиа (КИМ) проводили ультразвуковым сканером XARIO XG (TOSHIBA, Япония) в В-режиме с применением линейного датчика 8 МГц. Дуплексное сканирование общих сонных артерий (ОСА), их бифуркаций, внутренних сонных артерий, подключичных артерий проводили в трех продольных сечениях с помощью прямого, латерального и заднего доступов, а также в поперечном сечении. Область бифуркации ОСА так же, как и проксимальные участки коронарных артерий, занимает промежуточное положение между сосудами эластического и мышечно-

го типа. Эти участки считаются распространенными местами формирования атеросклеротических бляшек, в том числе в молодом возрасте [14]. Утолщение КИМ на уровне бифуркации ОСА >0,9 мм считали патологическим [15]. Атеросклеротическую бляшку определяли как очаговое утолщение сосудистой стенки более чем на 50% в сравнении с другими участками стенки сосуда или как локальное увеличение толщины КИМ ОСА на уровне бифуркации $\geq 1,5$ мм с протрузией его в просвет сосуда.

Оценку эндотелий-зависимой вазодилатации проводили с помощью диагностического аппаратно-программного комплекса «Ангиоскан-01». В качестве пороговой использовалась скорость пульсовой волны (СПВ) >10 м/с [16]. Индекс аугментации (ИА) рассчитывали автоматически по записи кривой давления на сонной артерии как отношение отраженной волны (давления аугментации) к пульсовому АД.

Оценку состояния коронарного русла и индекса коронарного кальция проводили при помощи МСКТ компьютерным томографом Siemens Somatom Sensation 64-срезовый (Siemens, Германия) с контрастированием, что позволило провести количественную оценку кальциноза коронарных артерий, а также оценить объем и плотность участков кальцификации. При этом применяли предложенную А. Agatston методику [17], в основе которой лежит количественный расчет коэффициента ослабления рентгеновского излучения, выражающийся в единицах Хаунсфилда. Использовалась следующая интерпретация коронарного кальциевого индекса (ККИ): его значение <10 соответствует минимальной кальцификации коронарных артерий, 11–99 – умеренной, 100–400 – повышенной и >400 – распространенной кальцификации.

Статистический анализ результатов исследования проводился в системе SAS (Statistical Analysis System, SAS Institute Inc., США) с применением стандартных алгоритмов вариационной статистики. Вид распределения количественных признаков анализировали при помощи теста Колмогорова–Смирнова. Для количественных показателей (например, уровень АД), измеряемых по интервальной шкале, рассчитывали среднее значение, среднеквадратическое отклонение и ошибку среднего. Для качественных показателей, измеряемых по номинальной шкале, и порядковых показателей, измеряемых по ранговой шкале, определяли частоту выявления показателя в процентах или частоту регистрации разных ранговых оценок показателя соответственно. Достоверность связи между показателями оценивали с помощью таблиц сопряженности с расчетом нескольких модификаций критерия χ^2 , коэффициентов сопряженности Крамера и др. При анализе межгруп-

повых различий показателей, измеренных по интервальной шкале, рассчитывали значения t-критерия Стьюдента для независимых выборок по соответствующим формулам. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

Все пациенты были разделены на две группы в зависимости от наличия или отсутствия стенозов и кальцификации коронарных артерий, определенных с помощью МСКТ. У 21 пациента были выявлены стенозы и/или кальцинаты коронарных артерий (1-я группа). Во 2 группу включались лица с интактными коронарными артериями (n=31).

На основании величины ККИ (индекса Агатсона) пациенты 1-й группы были разделены следующим образом: у 7 (33,3%) пациентов обнаружен минимальный ККИ, по 4 (19,1%) пациента имели умеренный и повышенный ККИ. Распространенная кальцификация (ККИ >400) не была зарегистрирована ни у одного пациента. У 6 (28,6%) пациентов 1-й группы были выявлены стенозы коронарных артерий без кальцификации. Наиболее часто патологические изменения обнаруживали в передней межжелудочковой ветви (у 76,2%), именно для нее наиболее характерно наличие стеноза >20% (максимальный – 50%), частота которого в 1-й группе достигла 42,9%. Патологические изменения в стволе левой коронарной артерии были установлены у 19,1% пациентов 1-й группы, причем стеноз >20% (максимальный – 40%) имел место лишь у 9,5% пациентов.

Необходимо отметить, что в диагональной, левой огибающей артериях, правой коронарной артерии и ветви тупого края были выявлены только внутривеночные кальцинаты без стенозов. Таким образом, результаты МСКТ свидетельствуют о субклиническом поражении коронарных артерий у пациентов 1-й группы.

В таблице 1 представлены демографические характеристики и основные кардиоваскулярные ФР у пациентов с и без поражения коронарных артерий по данным МСКТ. Как видно, группы были сопоставимы по основным демографическим (пол, возраст, доля лиц старше 60 лет) характеристикам. В отношении традиционных ФР пациенты обеих групп статистически значимо не отличались по курению, избыточной массе тела и ожирению, наличию гиперхолестеринемии, АГ и СД.

Обращает на себя внимание факт, что в группе пациентов с доклиническим атеросклерозом коронарных артерий была достоверно выше доля пациентов с очень высоким ССР ($\geq 10\%$) по данным шкалы SCORE. Несмотря на практически равную долю пациентов с АГ в обеих группах в 1 группе была статистически значи-



Преимущества Ксарелто® для профилактики инсульта у пожилых пациентов с ФП



ROCKET AF: Ксарелто® достоверно снижал риск смертельных кровотечений в сравнении с варфарином в том числе у пациентов с ФП пожилого возраста* с нарушением функции почек¹



Однократный режим дозирования и календарная упаковка Ксарелто® могут помочь пожилым пациентам соблюдать ваши рекомендации²⁻⁴



Только Ксарелто® продемонстрировал значимое снижение риска ИМ/ОКС среди ПОАК по данным крупного мета-анализа РКИ⁵

*Результаты представлены для подгруппы пациентов с умеренным нарушением функции почек в исследовании ROCKET AF, средний возраст в которой составил 79 лет. Согласно результатам субанализа у пациентов с ФП в возрасте 75 лет и старше в исследовании ROCKET AF частота инсульта/СЭ и больших кровотечений была сопоставимой на терапии ривароксабаном и варфарином, при более высокой общей частоте больших и небольших клинически значимых кровотечений на терапии ривароксабаном. Имеются ограничения, указанные в первоисточниках. Полные результаты исследований приведены в первоисточниках. ИМ – инфаркт миокарда; ОКС – острый коронарный синдром; ПОАК – прямые пероральные антикоагулянты; РКИ – рандомизированные клинические исследования; КЛКр – клиренс креатинина.

КСАРЕЛТО® Международное непатентованное наименование: ривароксабан. **Лекарственная форма:** таблетки покрытые пленочной оболочкой. 1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 15 или 20 мг ривароксабана микроинкапсулированного. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** – профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения; – лечение тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии и профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Повышенная чувствительность к ривароксабану или любым вспомогательным веществам, содержащимся в таблетке; клинически значимые активные кровотечения (например, внутричерепное кровоизлияние, желудочно-кишечные кровотечения), повреждение или состояние, связанное с повышенным риском большого кровотечения, например, имеющиеся или недавно перенесенная желудочно-кишечная язва, наличие злокачественных опухолей с высоким риском кровотечения, недавние травмы головного или спинного мозга, операции на головном, спинном мозге или глазах, внутричерепное кровоизлияние, диагностированное или предполагаемый варикоз вен пищевода, артериовенозные мальформации, аневризмы сосудов или патология сосудов головного или спинного мозга; сопутствующая терапия какими-либо другими антикоагулянтами, например, нефракционированным гепарином, низкомолекулярными гепаринами (эноксапарин, далтепарин и др.), производными гепарина (фондапаринукс и др.), пероральными антикоагулянтами (варфарин, апиксабан, дабигатран и др.), кроме случаев перехода с или на ривароксабан или при применении нефракционированного гепарина в дозах, необходимых для обеспечения функционирования центрального венозного или артериального катетера; заболевания печени, протекающие с коагулопатией, которая обуславливает клинически значимый риск кровотечений; беременность и период грудного вскармливания; детский и подростковый возраст до 18 лет (эффективность и безопасность у пациентов данной возрастной группы не установлены); тяжелая степень нарушения функции почек (КлКр <15 мл/мин) (клинические данные о применении ривароксабана у данной категории пациентов отсутствуют); врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция (в связи с наличием в составе лактозы). **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ:** При лечении пациентов с повышенным риском кровотечения (в том числе при врожденной или приобретенной склонности к кровотечениям, неконтролируемой тяжелой артериальной гипертонии, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки в стадии обострения, недавно перенесенной язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, сосудистой ретинопатии, бронхоэктазах или легочном кровотечении в анамнезе); При лечении пациентов со средней степенью нарушения функции почек (КлКр 30–49 мл/мин), получающих одновременно препараты, повышающие концентрацию ривароксабана в плазме крови; При лечении пациентов с тяжелой степенью нарушения функции почек (КлКр 15–29 мл/мин); У пациентов, получающих одновременно лекарственные препараты, влияющие на гемостаз, например, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), антиагреганты, другие антитромботические средства

или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норэпинефрина (СИОЗСН). Ривароксабан не рекомендуется к применению у пациентов, получающих системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы (например, кетоконазолом) или ингибиторами протеазы ВИЧ (например, ритонавиром). Пациенты с тяжелой степенью нарушения функции почек (КлКр 15–29 мл/мин), повышенным риском кровотечения и пациенты, получающие сопутствующее системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы или ингибиторами протеазы ВИЧ, после начала лечения должны находиться под пристальным контролем для своевременного обнаружения осложнений в форме кровотечений. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** Учитывая механизм действия, применение препарата Ксарелто® может сопровождаться повышенным риском скрытого или явного кровотечения из любых органов и тканей, которое может приводить к постгеморрагической анемии. Риск развития кровотечений может увеличиваться у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией и/или при совместном применении с препаратами, влияющими на гемостаз. Признаки, симптомы и степень тяжести (включая возможный летальный исход) варьируются в зависимости от локализации, интенсивности или продолжительности кровотечения и/или анемии. Геморрагические осложнения могут проявляться в виде слабости, бледности, головокружения, головной боли или необъяснимых отеков, одышки или шока, развитие которого нельзя объяснить другими причинами. В некоторых случаях вследствие анемии развиваются симптомы ишемии миокарда, такие как боль в груди и стенокардия. Часто отмечаются анемия (включая соответствующие лабораторные параметры), головокружение, головная боль, кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в конъюнктиву), выраженное снижение артериального давления, гематома, носовое кровотечение, кровохарканье, кровоточивость десен, желудочно-кишечное кровотечение (включая ректальное кровотечение), боль в животе, диспепсия, тошнота, запор^а, диарея, рвота^а, кожный зуд (включая нечастые случаи генерализованного зуда), кожная сыпь, экхимоз, кожные и подкожные кровоизлияния, боль в конечностях^а, кровотечение из урогенитального тракта (включая гематурию и меноррагию^а), нарушение функции почек (включая повышение концентрации креатинина, повышение концентрации мочевины)^а, лихорадка^а, периферические отеки, снижение общей мышечной силы и тонуса (включая слабость, астению), повышение активности «печеночных» трансаминаз, кровоизлияния после проведенных процедур (включая послеоперационную анемию и кровотечение из раны), гематома.

^а наблюдались преимущественно после больших ортопедических операций на нижних конечностях, наблюдались при лечении ВТЭ как очень частые у женщин в возрасте <55 лет.

Регистрационный номер: ЛП-001457. Актуальная версия инструкции от 17.08.2018.

Владелец регистрационного удостоверения и производитель: Байер АГ, Германия.

Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению.

Литература: 1. Fox K.A. et al. Eur Heart J. 2011; 32(19): 2387–94. 2. McHorney C.A. et al. Curr Med Res Opin. 2015 Dec; 31(12): 2167–73. 3. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Ксарелто® 15/20 мг ЛП-001457. Актуальная версия инструкции от 17.08.2018. 4. Kirchoff P. et al. Journal of the American College of Cardiology Jul 2018; 72 (2): 141–153. 5. Mak K.-H. BMJ Open. 2012; 2: e001592.

мо выше доля лиц с длительным анамнезом АГ (≥ 5 лет) и большей длительностью медикаментозной АГТ. Среди пациентов с доклиническим поражением коронарных артерий была выше доля лиц с более высокой ЧСС в покое. Отмечались тенденции к большей частоте АО и отягощенного анамнеза по ССЗ у пациентов 1-й группы, которые, однако, не достигли статистической значимости.

В таблице 2 представлены показатели, характеризующие психосоциальные ФР и КЖ пациентов, включенных в исследование. У пациентов с доклиническим атеросклерозом коронарных артерий при сравнении с пациентами, имеющими интактные коронарные артерии, не установлено статистически значимых отличий в отношении тревожной и депрессивной симптоматики и основных показателей КЖ. Отмечалась тенденция к большей склонности к типу личности D у пациентов с доклиническим атеросклерозом коронарных артерий, которая не достигла статистической значимости.

Показатели, характеризующие липидный и углеводный обмен, а также маркеры воспаления у участников исследования, представлены в таблице 3. Обращает на себя внимание тот факт, что среди большого чис-

ла изученных биохимических маркеров атеросклероза статистически значимые различия выявлены только в отношении вч-СРБ. Для пациентов с доклиническим атеросклерозом коронарных артерий характерен пониженный уровень ХС ЛПВП, однако различия не достигли статистической значимости ($p < 0,1$).

Все участники исследования были обследованы с помощью большого числа инструментальных методов неинвазивной диагностики субклинического поражения сосудов. У абсолютного большинства (почти 90%) пациентов с доклиническим атеросклерозом коронарных артерий результаты тредмил-теста оказались отрицательными. Результаты тредмил-теста, дуплексного сканирования сонных артерий, определения ЛПИ не выявили статистически значимых отличий между двумя группами пациентов.

Интересными представляются результаты в отношении жесткости сосудистой стенки, которая традиционно оценивается с помощью СПВ и ИА. В последнем консенсусном документе по оценке артериальной жесткости рекомендована новая пороговая величина СПВ – 10 м/с [16]. Это нашло свое отражение и в последних национальных рекомендациях по кардиоваскулярной

Таблица 1. Клинико-демографические характеристики пациентов с субклиническим атеросклерозом коронарных артерий и интактными сосудами

Характеристики	1 группа (с субклиническим атеросклерозом коро- нарных артерий), n=21	2 группа (интактные коронарные сосуды), n=31	P
Мужчины, %	38,1	61,3	n/A
Возраст, годы, среднее \pm СО	56,3 \pm 8,9	53,9 \pm 7,5	n/A
Возраст ≥ 60 лет, %	42,9	29,0	n/A
Курение, %	14,3	22,6	n/A
ИМТ, кг/м ² , среднее \pm СО	27,9 \pm 4,7	27,0 \pm 3,9	n/A
Избыточная масса тела и/или ожирение (ИМТ ≥ 25 кг/м ²), %	80,7	66,7	n/A
Ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м ²), %	28,6	19,4	n/A
ОТ, см, среднее \pm СО	96,1 \pm 13,6	93,8 \pm 11,5	n/A
АО (ОТ у женщин ≥ 80 см, у мужчин ≥ 94 см), %	90,5	70,9	<0,1
Выраженное АО (ОТ у женщин ≥ 88 см, у мужчин ≥ 102 см), %	52,4	41,9	n/A
Отягощенная наследственность по ССЗ, %	47,6	22,6	<0,1
АГ, %	57,1	54,8	n/A
Длительность АГ, лет, среднее \pm СО	5,4 \pm 5,8	3,3 \pm 5,6	n/A
Длительность АГ ≥ 5 лет, %	47,6	12,9	<0,01
Максимальное САД ≥ 160 мм рт. ст., %	52,4	25,8	n/A
Максимальное САД ≥ 180 мм рт. ст., %	28,6	12,9	n/A
Длительный прием АГТ, %	61,9	29,0	<0,05
ЧСС в покое, уд./мин, среднее \pm СО	87,0 \pm 13,7	77,0 \pm 10,4	<0,01
СД 2 типа, %	14,3	3,3	n/A
Гиперхолестеринемия ($\geq 5,0$ ммоль/л), %	85,7	83,9	n/A
Прием гиполипидемической терапии, %	14,3	9,7	n/A
Очень высокий ССР ($\geq 10\%$ шкале SCORE), %	42,9	16,3	<0,05

СО – стандартное отклонение, ОТ – окружность талии, АО – абдоминальное ожирение, АГТ – антигипертензивная терапия, ССР – сердечно-сосудистый риск.

Таблица 2. Психосоциальные ФР и КЖ у пациентов с субклиническим атеросклерозом коронарных артерий и интактными сосудами

Показатели	1-я группа (с субклиническим атеросклерозом коронарных артерий), n=21	2-я группа (интактные коронарные сосуды), n=31	P
Тип личности D			
Тип личности D, %	28,6	9,7	<0,1
Отрицательная аффективность, %	76,2	51,6	<0,1
Отрицательная аффективность, баллы, среднее ± СО	12,7±6,2	9,8±5,7	<0,1
Социальное ингибирование, %	38,1	16,1	н/д
Социальное ингибирование, баллы, среднее ± СО	9,3±5,4	7,3±4,4	<0,1
Тревожная и депрессивная симптоматика			
Усредненный балл по HADS-A ± СО	6,6±3,4	6,5±3,7	н/д
Наличие тревожной симптоматики (>8 баллов по HADS-A), %	42,9	48,4	н/д
Наличие клинически выраженной тревожной симптоматики (>11 баллов по HADS-A), %	14,3	9,7	н/д
Усредненный балл по HADS-D±СО	4,5±2,8	4,3±3,3	н/д
Наличие депрессивной симптоматики (>8 баллов по HADS-D), %	14,3	22,6	н/д
Наличие клинически выраженной депрессивной симптоматики (>11 баллов по HADS-D), %	4,8	6,5	н/д
Наличие смешанной тревожно-депрессивной симптоматики (>11 баллов по HADS-A и -D), %	4,8	3,2	н/д
Качество жизни			
Физическое функционирование, баллы, среднее ± СО	77,4±19,3	83,7±15,3	н/д
Рольное функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием, баллы, среднее ± СО	58,7±43,3	69,9±42,4	н/д
Рольное функционирование, обусловленное состоянием здоровья, баллы, среднее ± СО	58,7±42,7	66,9±38,4	н/д
Жизненная активность, баллы, среднее ± СО	57,6±17,6	61,1±20,3	н/д
Психическое здоровье, баллы, среднее ± СО	58,3±18,9	68,1±18,8	н/д
Социальное функционирование, баллы, среднее ± СО	73,2±21,7	83,5±15,9	н/д
Интенсивность боли, баллы, среднее ± СО	72,1±23,5	77,1±26,5	н/д
Общее состояние здоровья, баллы, среднее ± СО	53,8±14,3	59,2±14,4	н/д
Физический компонент здоровья (интегральный показатель) баллы, среднее ± СО	65,1±19,3	71,7±15,7	н/д
Психологический компонент здоровья (интегральный показатель) баллы, среднее ± СО	62±20,4	70,6±18,7	н/д

СО – стандартное отклонение, HADS – Госпитальная шкала тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale), подшкала тревоги – HADS-A, подшкала депрессии – HADS-D.

профилактике 2017 года [4]. По данным нашего исследования лиц со СПВ >10 м/с статистически значимо больше в группе пациентов с доклиническим поражением коронарных артерий в сравнении с пациентами, имеющими интактные артерии (табл. 4).

Обсуждение

Проведенное исследование, направленное на комплексное изучение традиционных, психосоциальных ФР ССЗ и большого числа клинико-инструментальных параметров показало, что пациенты с доклиническим атеросклерозом коронарных артерий, подтвержденным с помощью МСКТ, статистически значимо чаще имеют:

- очень высокий (>10%) ССР по шкале SCORE,
- длительный (≥5 лет) анамнез АГ и большую длительность приема АГТ,
- более высокую ЧСС в покое,
- повышенную жесткость сосудистой стенки по данным оценки СПВ,
- повышенный уровень вч-СРБ.

С учетом того, что шкала SCORE является одним из самых эффективных и надежных инструментов для оценки абсолютного ССР, представляется закономерным, что среди пациентов с доклиническим атеросклерозом больше доля лиц с очень высоким кардиоваскулярным риском. В то же время шкала SCORE ограничена использованием только основных ФР и не учитывает другие факторы, влияющие на ССР

Таблица 3. Биохимические маркеры атеросклероза у пациентов с субклиническим атеросклерозом коронарных артерий и интактными сосудами

Показатели	1-я группа (с субклиническим атеросклерозом коронарных артерий), n=21	2-я группа (интактные коронарные сосуды), n=31	p
ОХС, ммоль/л, среднее ± СО	6,2±1,3	6,3±1,3	н/А
ХС ЛПНП, ммоль/л, среднее ± СО	4,3±1,3	4,4±1,3	н/А
Пониженный уровень ХС ЛПВП (<1 ммоль/л у мужчин и <1,2 ммоль/л у женщин), %	71,4	48,4	<0,1
ХС ЛПВП, ммоль/л, среднее ± СО	1,1±0,3	1,2±0,4	н/А
ХС не ЛПВП, ммоль/л, среднее ± СО	5,1±1,1	5,1±1,3	н/А
ХС ЛПОНП, ммоль/л, среднее ± СО	0,8±0,6	0,7±0,3	н/А
ГиперТГ (ТГ ≥1,7ммоль/л), %	38,1	29,0	н/А
ТГ, ммоль/л, среднее ± СО	1,8±1,4	1,5±0,6	н/А
Сниженный уровень апоА1 (<120 мг/дл у мужчин и <140 мг/дл у женщин), %	0	3,2	н/А
Уровень апоА1, ммоль/л, среднее ± СО	163,5±10	164,6±19	н/А
Повышенный уровень апоВ (≥80 мг/дл при очень высоком и ≥100 мг/дл при высоком ССР), %	4,8	12,9	н/А
Уровень апоВ, ммоль/л, среднее ± СО	113,5±24,7	112,7±27,8	н/А
Соотношение апоВ/апоА1, среднее ± СО	0,7±0,1	0,7±0,2	н/А
Повышенное соотношения апоВ/апоА1 (≥1), %	4,8	12,9	н/А
Повышенный вч-СРБ (≥2 г/л), %	100,0	90,3	<0,05
вчСРБ, г/л, среднее ± СО	3,2±1,2	3,5±1,6	н/А
Повышенный фибриноген (≥4 г/л), %	23,8	12,9	н/А
Уровень фибриногена, г/л, среднее ± СО	3,5±0,8	3,3±0,5	н/А
Гипергликемия (глюкоза плазмы ≥ 6,1ммоль/л), %	38,1	41,9	н/А
Глюкоза плазмы, ммоль/л, среднее ± СО	6,3±1,7	6,1±0,9	н/А

СО – стандартное отклонение, ОХС – общий ХС, ХС ЛПНП – ХС липопротеидов низкой плотности, ХС ЛПВП – ХС липопротеидов высокой плотности, ХС ЛПОНП – ХС липопротеидов очень низкой плотности, апоА1 – аполипопротеид А1, апоВ – аполипопротеид В, вч-СРБ – высокочувствительный реактивный белок.

Таблица 4. Морфофункциональные маркеры атеросклероза у пациентов с субклиническим атеросклерозом коронарных артерий и интактными сосудами

Показатели	1-я группа (с субклиническим атеросклерозом коронарных артерий), n=21	2-я группа (интактные коронарные сосуды), n=31	p
Жесткость сосудистой стенки			
СПВ, м/с, среднее ± СО	11,0±1,1	10,8±1,6	н/А
СПВ >10 м/с, %	85,7	61,3	<0,05
ИА, среднее±СО	50,7±41,7	62,0±60,9	н/А
Лодыжечно-плечевой индекс			
ЛПИ справа, среднее ± СО	1,12±0,08	1,15±0,08	н/А
ЛПИ слева, среднее ± СО	1,11±0,08	1,1±0,08	н/А
Тредмил-тест			
Сомнительная проба, %	10,5	16,7	н/А
Отрицательная проба, %	89,5	83,3	н/А
Общая продолжительность нагрузки, секунды, среднее ± СО	682,7±225,8	720,9±237,1	н/А
Максимальная ЧСС на пике нагрузки, уд/мин, среднее ± СО	149,6±10,6	141,4±16,5	<0,1
Дуплексное сканирование сонных артерий			
Утолщение КИМ на уровне бифуркации ОСА справа (>0,9 мм), %	52,4	70,9	н/А
Утолщение КИМ на уровне бифуркации ОСА слева (>0,9 мм), %	47,6	67,7	н/А
Атеросклеротическая бляшка (толщина КИМ в бифуркации ОСА справа ≥1,5 мм), %	38,1	32,3	н/А
Атеросклеротическая бляшка (толщина КИМ в бифуркации ОСА слева ≥1,5 мм), %	57,1	51,6	н/А

СО – стандартное отклонение, СПВ – скорость пульсовой волны, ИА – индекс аугментации, ЛПИ – лодыжечно-плечевой индекс, КИМ – комплекс интима/медиа, ОСА –общая сонная артерия.

(например, ожирение, низкий уровень физической активности, ЧСС и др.).

Повышенное АД является одним из основных ФР атеросклероза, а достижение целевых уровней АД у пациентов с АГ, особенно при наличии высокого ССР, признано одной из наиболее эффективных профилактических стратегий [18, 19]. Очевидно, что потребность в АГТ и длительность ее приема могут служить маркерами большей тяжести АГ. В этой связи не удивительно, что, несмотря на практически равную долю пациентов с АГ в обеих группах сравнения (57,1% и 54,8%), среди пациентов с доклиническим атеросклерозом было статистически значимо больше лиц с длительным анамнезом АГ (≥ 5 лет) и большей длительностью АГТ (чем в группе пациентов с интактными сосудами).

Увеличение жесткости сосудистой стенки свидетельствует о нарушении ее нормальной структуры и ассоциировано с развитием атеросклероза. Так, в работе Z. Elbasan с соавт. показана взаимосвязь снижения эластичности аорты (по данным трансэзофагеальной ЭхоКГ) с выраженностью атеросклероза в грудной аорте и показателями вч-СРБ у лиц без клинических проявлений атеросклероза [20]. Результаты мета-анализа C. Vlachopoulos с соавт. продемонстрировали, что СПВ обладает предсказательной ценностью в отношении риска развития ССЗ и, таким образом, может иметь значение для стратификации риска [21]. Тем не менее достоверность такой концепции подвергается сомнению из-за отсутствия достаточного количества независимых исследований [22]. Согласно национальным рекомендациям по кардиоваскулярной профилактике 2017 года жесткость сосудистой стенки может служить дополнительным биомаркером при оценке кардиоваскулярного риска у пациентов порогового риска, в то время как его рутинное определение в общей популяции не рекомендуется [4].

Данные литературы относительно значимости вч-СРБ для оценки суммарного риска весьма неоднородны. В некоторых исследованиях продемонстрирована связь повышенного уровня вч-СРБ (> 2 мг/л) с толщиной КИМ сонных артерий и ее увеличением по данным длительного наблюдения, а также с частотой выявления атеросклеротических бляшек у пациентов с СД 2 типа [23]. Однако, по мнению экспертов, учет этого биомаркера при стратификации ССР не целесообразен, и рекомендации присвоен достаточно низкий класс и уровень рекомендаций – III B [3, 4].

Липопротеин(а) является атерогенным вследствие присутствия апоВ и тромбогенным благодаря его компоненту апоА. Мы не обнаружили различий между пациентами с субклиническим атеросклерозом и интактными артериями в отношении показателей

апоА1 и апоВ. В этой связи интересна работа A. Sharma с соавт., показавшая, что липопротеин (а) ассоциирован с уровнем коронарного кальция у жителей Юго-Восточной Азии, а у европейцев такая связь отсутствует [24].

Необходимо отметить, что МСКТ коронарных артерий является одной из наиболее информативных, но в то же время весьма дорогостоящих методик диагностики доклинического атеросклероза и поэтому не может рассматриваться как диагностический метод первой линии для выявления субклинического поражения коронарных артерий.

Показательно, что ни тредмил-тест, ни ЛПИ, ни дуплексное сканирование сонных артерий в настоящем исследовании не оказались эффективными в плане выявления субклинического атеросклероза у пациентов с высоким ССР и очевидной кальцификацией коронарных артерий по данным МСКТ.

В то же время другие методики и соответственно маркеры субклинического атеросклероза оказались достаточно информативными, в том числе уровень вч-СРБ и жесткость сосудистой стенки, оцениваемая с помощью оригинального отечественного прибора «Ангиоскан». Эти маркеры вполне могут быть определены в рутинной клинической практике, в том числе на поликлиническом этапе. Их использование позволило бы повысить эффективность ранней диагностики доклинического атеросклероза и последующее проведение профилактических мероприятий, направленных на предупреждение жизнеугрожающих осложнений атеросклероза.

Настоящее исследование имеет ряд ограничений. В частности, одним из ограничений на наш взгляд является небольшое число включенных в исследование пациентов. Это связано с большим объемом современных методов обследования пациентов и их высокой стоимостью. В то же время сопоставимость группы пациентов с наличием признаков атеросклероза по данным МСКТ и без них по числу участников и их клинико-демографическим характеристикам позволила провести качественный статистический анализ и не только оценить статистически значимые взаимосвязи результатов использованных методов диагностики с наличием изменений коронарных артерий на МСКТ (золотого стандарта в диагностике доклинического атеросклероза) и соответственно определить наиболее информативные диагностические методы, но и разработать алгоритм диагностики доклинического атеросклероза, который будет представлен в следующей публикации.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Metelskaya V.A., Gavrilova N.E., Yarovaya E.A., Boytsov S.A. An integrative biomarker: opportunities for non-invasive diagnostics of coronary atherosclerosis. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;22(6):132–8. [Russian: Метельская В.А., Гаврилова Н.Е., Яровая Е.А., Бойцов С.А. Интегрированный биомаркер: возможности неинвазивной диагностики коронарного атеросклероза. *Российский кардиологический журнал*. 2017;22(6):132–8]. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-6-132-138
- Erbel R, Delaney JAC, Lehmann N, McClelland RL, Mohlenkamp S, Kronmal RA et al. Signs of subclinical coronary atherosclerosis in relation to risk factor distribution in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) and the Heinz Nixdorf Recall Study (HNR). *European Heart Journal*. 2008;29(22):2782–91. DOI: 10.1093/eurheartj/ehn439
- Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *European Heart Journal*. 2016;37(29):2315–81. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw106
- Boytsov S.A., Pogosova N.V., Bubnova M.G., Drapkina O.M., Gavrilova N.E., Yeganyan R.A. et al. Cardiovascular prevention 2017. National guidelines. *Russian Journal of Cardiology*. 2018; 23(6):7–122. [Russian: Бойцов С.А., Погосова Н.В., Бубнова М.Г., Драпкина О.М., Гаврилова Н.Е., Еганыян Р.А. и др. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. *Российский кардиологический журнал*. 2018; 23(6):7–122]. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-6-7-122
- Haberl R, Becker A, Leber A, Knez A, Becker C, Lang C et al. Correlation of coronary calcification and angiographically documented stenoses in patients with suspected coronary artery disease: results of 1,764 patients. *Journal of the American College of Cardiology*. 2001;37(2):451–7. PMID: 11216962
- Van Werkhoven JM, Gaemperli O, Schuijff JD, Jukema JW, Kroft LJ, Leschka S et al. Multislice computed tomography coronary angiography for risk stratification in patients with an intermediate pre-test likelihood. *Heart*. 2009;95(19):1607–11. DOI: 10.1136/hrt.2009.167353
- Peters SAE, den Ruijter HM, Bots ML, Moons KGM. Improvements in risk stratification for the occurrence of cardiovascular disease by imaging subclinical atherosclerosis: a systematic review. *Heart*. 2012;98(3):177–84. DOI: 10.1136/heartjnl-2011-300747
- Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 1983;67(6):361–70. PMID: 6880820
- Denollet J. DS14: Standard Assessment of Negative Affectivity, Social Inhibition, and Type D Personality. *Psychosomatic Medicine*. 2005;67(1):89–97. DOI: 10.1097/01.psy.0000149256.81953.49
- Ware J.E., Snow K.K., Kosinski M.A., Gandek B. SF-36 Health Survey. Manual and interpretation guide. The Health Institute, New England Medical Center. Boston, Mass. 1993. [Av. at: https://www.researchgate.net/publication/247503121_SF36_Health_Survey_Manual_and_Interpretation_Guide/link/56a0e80b08ae21a5642d5ad3/download]
- Ashley EA, Myers J, Froelicher V. Exercise testing in clinical medicine. *The Lancet*. 2000;356(9241):1592–7. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)03138-X
- Fowkes FG, Murray GD, Butcher I, Heald CL, Lee RJ, Chambless LE et al. Ankle Brachial Index Combined with Framingham Risk Score to Predict Cardiovascular Events and Mortality: A Meta-analysis. *JAMA*. 2008;300(2):197–208. DOI: 10.1001/jama.300.2.197
- Hiatt WR. Medical Treatment of Peripheral Arterial Disease and Claudication. *New England Journal of Medicine*. 2001;344(21):1608–21. DOI: 10.1056/NEJM200105243442108
- Janzen J. The microscopic transitional zone between elastic and muscular arteries. *Archives Des Maladies Du Coeur Et Des Vaisseaux*. 2004;97(9):909–14. PMID: 15521485
- O’Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK. Carotid-Artery Intima and Media Thickness as a Risk Factor for Myocardial Infarction and Stroke in Older Adults. *New England Journal of Medicine*. 1999;340(1):14–22. DOI: 10.1056/NEJM199901073400103
- Van Bortel LM, Laurent S, Boutouyrie P, Chowienczyk P, Cruickshank JK, De Backer T et al. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *Journal of Hypertension*. 2012;30(3):445–8. DOI: 10.1097/HJH.0b013e32834fa8b0
- Silber S. Comparison of spiral and electron beam tomography in the evaluation of coronary calcification in asymptomatic persons. *International Journal of Cardiology*. 2002;82(3):297–8. DOI: 10.1016/S0167-5273(01)00627-1
- Nolan T. The NHS heart age test will overload GPs who are already under huge pressure. *BMJ*. 2018;362:k3930. DOI: 10.1136/bmj.k3930
- Britov A.N., Pozdnyakov Yu.M., Volkova E.G., Drapkina O.M., Eganyan R.A., Kislyak O.A. et al. National recommendations of cardiovascular prevention. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2011;10(6 S2):2–64. [Russian: Бритов А.Н., Поздняков Ю.М., Волкова Э.Г., Драпкина О.М., Еганыян Р.А., Кисляк О.М. и др. Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2011;10(6 S2):2-64]
- Elbasan Z, Şahin DY, Gür M, Kalkan GY, Yıldız A, Kaya Z et al. Aortic Distensibility and Aortic Intima-Media Thickness in Patients without Clinical Manifestation of Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *Echocardiography*. 2013;30(4):407–13. DOI: 10.1111/echo.12066
- Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of Cardiovascular Events and All-Cause Mortality with Arterial Stiffness. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55(13):1318–27. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.10.061
- Tzoulaki I, Siontis KC, Evangelou E, Ioannidis JPA. Bias in Associations of Emerging Biomarkers with Cardiovascular Disease. *JAMA Internal Medicine*. 2013;173(8):664–71. DOI: 10.1001/jamainternmed.2013.3018
- Plesković A, Šantl Letonja M, Vujkovic AC, Nikolajević Starčević J, Gazdikova K, Caprnda M et al. C-reactive protein as a marker of progression of carotid atherosclerosis in subjects with type 2 diabetes mellitus. *Vasa*. 2017;46(3):187–92. DOI: 10.1024/0301-1526/a000614
- Sharma A, Kasim M, Joshi PH, Qian Z, Krivitsky E, Akram K et al. Abnormal Lipoprotein(a) Levels Predict Coronary Artery Calcification in Southeast Asians but Not in Caucasians: Use of Noninvasive Imaging for Evaluation of an Emerging Risk Factor. *Journal of Cardiovascular Translational Research*. 2011;4(4):470–6. DOI: 10.1007/s12265-011-9273-3

Статья поступила 14.02.19 (Received 14.02.19)