

ОЦЕНКА СУБКЛИНИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ СОСУДОВ НА ПОПУЛЯЦИОННОМ УРОВНЕ

А.С. Алиева, О.П. Ротарь, А.О. Конради

*ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова»
Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия*

Алиева Асият Сайгидовна — аспирант, научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории эпидемиологии артериальной гипертензии НИО АГ ФГБУ «ФМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России (ФМИЦ им. В.А. Алмазова); *Ротарь Оксана Петровна* — кандидат медицинских наук, заведующая научно-исследовательской лабораторией эпидемиологии артериальной гипертензии НИО АГ ФМИЦ им. В.А. Алмазова; *Конради Александра Олеговна* — доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе ФМИЦ им. В.А. Алмазова.

Контактная информация: ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, д. 2, 197341. Тел.: +7(812)702–37–56. E-mail: rotar@almazovcentre.ru (Ротарь Оксана Петровна).

Резюме

В настоящее время одной из наиболее эффективных стратегий профилактики признана стратегия высокого риска. В рамках такой стратегии первичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний направлена на оценку риска с последующим выбором стратегии превентивных мер и лечения. Существующие алгоритмы оценки с помощью традиционных факторов риска приводят к формированию многочисленной группы лиц промежуточного риска, которая может включать в себя долю лиц высокого риска, требующих более агрессивной терапевтической тактики. Одним из важнейших дополнительных методов обследования, помогающих в стратификации риска, является оценка субклинического поражения артерий, который также принято называть визуализирующими биомаркерами риска. Обсуждаемые в обзоре методы диагностики органических поражений имеют свои достоинства и недостатки, разную доказательную базу и экономическую эффективность, что приводит к отсутствию единых алгоритмов и рекомендаций. Наличие большого количества обсуждаемых маркеров обусловлено, с одной стороны, востребованностью разработки критериев для активной первичной профилактики, с другой стороны — необходимостью учета экономических затрат при скрининге на уровне популяции. Продолжается поиск визуализирующих биомаркеров, которые, с учетом оптимального соотношения чувствительности, специфичности и стоимости, смогут быть использованы для скрининга на популяционном уровне.

Ключевые слова: субклиническое поражение артерий, атеросклероз, стратификация риска, маркеры сердечно-сосудистого риска.

SUBCLINICAL VASCULAR DAMAGE ASSESSMENT ON POPULATION LEVEL

A.S. Alieva, O.P. Rotar, A.O. Konradi

Federal Almazov Medical Research Centre, Saint-Petersburg, Russia

Corresponding author: Federal Almazov Medical Research Centre, 2 Akkuratova st., Saint-Petersburg, Russia, 197341. Tel.: +7(812)702–37–56. E-mail: rotar@almazovcentre.ru (Asiyat S. Alieva — scientific researcher, PhD student at scientific laboratory «Epidemiology of Hypertension»).

Abstract

High risk strategy at present is one of the most effective strategies of prevention. Primary prevention of CVD (coronary vascular disease) consists of evaluation of risk and following choice of preventive measures and treatment of individuals. Current risk scores by using traditional risk factors, such as SCORE etc., lead to forming of numerous groups of intermediate risk patients which contains underestimated high risk patients, who need more aggressive therapeutic measures. Subclinical organ damage detection which is also called visualized risk biomarkers is one of the most important additional methods of examination for risk stratification. Every discussed method of organ damage detection has his own advantages and disadvantages, different base of evidence and economic effectiveness, which leads to absence of universal guidelines. Existence of great number of markers is determined by some reasons: first and foremost, by necessity of development of effective primary prevention criteria; secondly, by necessity of economic expenses accounting on population screening level. Searching of new visualized biomarkers is continued, which would be used on a population level according to an optimal balance of its cost, sensitivity and specificity.

Key words: subclinical organ damage, CVD risk stratification, arteriosclerosis, CVD risk markers.

Статья поступила в редакцию 01.04.14 и принята к печати 10.04.14.

Еще в XVII веке знаменитый английский врач Томас Синдегам (1624–1689) написал: «Человек стар настолько, насколько стары его артерии» (*A man is as old as his arteries*). В последние годы это приобрело особую актуальность. С одной стороны, внимание мирового здравоохранения привлечено к проблеме старения населения и поиска возможностей «healthy aging» (здорового старения) [1]; с другой стороны, констатируется факт, что сердечно-сосудистые заболевания «помолодели»: у некоторых пациентов процессы старения ускорены, что приводит к преждевременным сердечно-сосудистым осложнениям, включая ишемическую болезнь сердца, инфаркт миокарда, инсульт и сосудистую деменцию [2]. Согласно популярной в настоящее время концепции синдрома EVA (early vascular aging — раннего старения сосудов), в сосудах, помимо преждевременных физиологических процессов старения с потерей эластина и коллагена, снижением эластичности, могут развиваться патологические процессы, связанные с атеросклерозом и артериосклерозом [3]. Более того, старение начинается еще внутриутробно, жизнь и старение не существуют друг без друга, и механизмы преждевременного старения могут быть также запущены во время внутриутробного периода развития индивидуума вследствие нарушения питания, стрессовых ситуаций в жизни матери [4]. Вопросы оценки состояния сосудов, общего сердечно-сосудистого риска важны как на уровне отдельного индивидуума, так и на уровне популяции, помогая разработать стратегии как для предотвращения преждевременных сердечно-сосудистых катастроф, так и для улучшения качества жизни с увеличением ее продолжительности. Как оценить этот риск? Какими возможностями мы располагаем в современной медицине?

Существующие и используемые в настоящее время шкалы оценки суммарного сердечно-сосудистого (СС) риска (PROCAM, Фрамингемская шкала, SCORE) объединяет общий принцип — оценка риска фатального и/или нефатального осложнения ИБС в течение определенного периода времени (8 лет по PROCAM или 10 лет (SCORE, Фрамингеймская шкала)) с последующим разделением пациентов по группам низкого, промежуточного и высокого риска для осуществления превентивных мер различной степени агрессивности [5–7]. Каждая из разрабатываемых шкал имеет свои преимущества и недостатки: так, использование американской Фрамингеймской шкалы в европейской популяции привело к завышению абсолютного риска коронарной смерти на 47 %, а суммарного показателя фатальных и нефатальных коронарных событий — на 57 % [8]; шкала PROCAM основана на исследовании, проведенном в немецкой популяции, в связи с чем дискуссионна генерализация результатов на остальные популяции.

Одним из маргинальных подходов к проблеме оценки риска является предложение исследователей использовать только возраст для скрининга пациентов с повышенным риском вместо применения шкал, что позволит, по мнению авторов, упростить процедуру оценки риска с сохранением точности скрининга и улучшить экономическую эффективность. Однако это исследование было неоднократно подвергнуто критике [9].

На сегодняшний день известно, что модификация факторов риска (ФР) приносит прежде всего пользу лицам с высоким исходным сердечно-сосудистым риском, которые вследствие этого находятся в зоне повышенного внимания врачей. Тем не менее на популяционном уровне большинство

случаев сердечно-сосудистой смерти приходится на группы с низким и невысоким сердечно-сосудистым риском, так как они гораздо более многочисленны (парадокс Роуза) [10], а также в силу того, что существующие алгоритмы оценки СС риска, включающие в себя лишь традиционные факторы риска, приводят к формированию многочисленной группы лиц промежуточного риска, которая включает в себя недооцененных пациентов высокого риска, требующих более агрессивной терапевтической тактики. Так, несмотря на ценность традиционных факторов риска, примерно половина пациентов с ишемической болезнью сердца имеет один или не имеет ни одного фактора риска [11].

В связи с этим в последние годы проводится поиск новых дополнительных факторов СС риска, которые помогли бы более точно стратифицировать пациентов по группам риска для определения тактики лечения. Сотни различных биомаркеров были предложены в качестве возможных кандидатов стратификации ССЗ, данные об исследованиях в этой области были систематизированы [12]. Несколько лет назад была предложена концепция разделения биомаркеров на генетические, циркулирующие и визуализирующие биомаркеры, которые могут иметь различную значимость на разных этапах заболевания [13]. Хорошо известно, что клиническим проявлениям ССЗ предшествует длительный доклинический период: например, субклинический атеросклероз появляется за десятки лет до развития инфаркта миокарда. Генетические маркеры могут отражать восприимчивость, но эта информация — статичная и не позволяет предсказать развитие субклинических изменений сосудов. Визуализирующие маркеры позволяют определить субклиническое поражение, но неизвестно, насколько рано; циркулирующие маркеры могут быть информативны раньше или позже (на разных этапах), потому

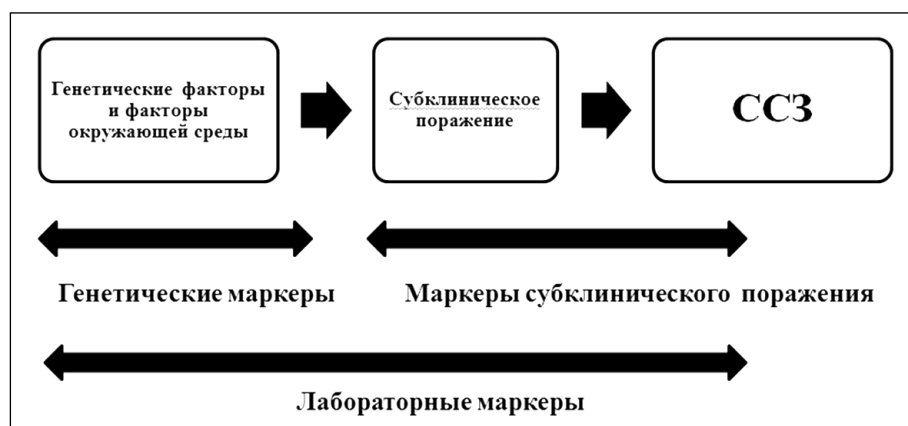
что некоторые в патофизиологических механизмах предшествуют болезни, другие запускаются уже при наличии субклинического этапа ССЗ (Рис. 1).

Существующие циркулирующие биомаркеры ведут к скромному улучшению прогнозирования риска, поэтому в качестве альтернативы всё большее внимание уделяется визуализации субклинического поражения органов-мишеней: гипертрофия миокарда левого желудочка, утолщение интимы-медии и сосудистая жесткость. Циркулирующие биомаркеры имеют значимую вариабельность при однократных измерениях, а органы-мишени отражают накопительное влияние факторов риска за длительный период [14].

Методы неинвазивной визуализации состояния артерий на доклиническом этапе имеют свои достоинства и недостатки, разную доказательную базу и экономическую эффективность, что приводит к отсутствию единых алгоритмов и рекомендаций на популяционном уровне [15–18]. Проводится поиск биомаркеров, которые, с учетом оптимального соотношения чувствительности, специфичности и стоимости, смогут войти в схему скрининга на популяционном уровне. Однако несмотря на высокий интерес и актуальность данной проблемы, относительно молодой возраст самого понятия «субклинический артерио-/атеросклероз» и появление новых методов его диагностики обуславливают недостаточное количество исследований по изучению возможных способов оценки риска и их сравнительному анализу.

К методикам, позволяющим диагностировать атеросклероз, относят ультразвуковую доплерографию (УЗДГ) сонных артерий с оценкой толщины комплекса «интима-медиа» (КИМ) и наличия атеросклеротических бляшек (АСБ), определение лодыжечно-плечевого индекса — ЛПИ, оценка кальциноза коронарных артерий; показатели же ско-

Рисунок 1. Роль циркулирующих, генетических и визуализирующих маркеров в оценке сердечно-сосудистого риска (адаптировано из Wang T.J. Assessing the role of circulating, genetic, and imaging biomarkers in cardiovascular risk prediction // *Circulation*. — 2011. — Vol. 123. — P. 551–565 [13])



рости распространения пульсовой волны (СРПВ) и сердечно-лодыжечного сосудистого индекса (CAVI — Cardio-Ankle Vascular Index) рассматриваются в рамках диагностики артериосклероза. И в данном вопросе необходимо учитывать отличие механизмов развития артериосклероза, под которым подразумеваются первичные дегенеративные изменения в медиальном слое артерий, от атеросклероза, при котором нарушение липидного обмена и хроническое аутоиммунное воспаление приводит к эндovasкулярному процессу [18–19].

I. Артериосклероз

Процесс структурно-функциональных изменений сосудистой стенки в рамках артериосклероза взаимосвязан с нарушением демпфирующей функции, являющейся одной из основных в работе артериальной системы. Наряду с проводящей функцией, заключающейся в доставке крови от сердца к периферическим сосудам, одной из основных задач артериальной системы является демпфирование колебаний АД, возникающих вследствие изменений желудочкового выброса в различные фазы сердечного цикла. Осуществление данной задачи возможно за счет упруго-эластических свойств артерий, которые достигаются определенным соотношением двух белков: эластина и коллагена. Дисбаланс в процессах синтеза и деградации молекул этих белков приводит к развитию артериосклероза за счет увеличения количества коллагена и уменьшения — эластина, что и приводит к повышению жесткости сосудистой стенки и неатероматозному ремоделированию артерий — артериосклерозу [20].

Одним из методов исследования механических свойств артерий является измерение скорости распространения пульсовой волны с помощью метода аппланационной тонометрии. Пульсовая волна формируется из прямой и отраженной волн. В норме, если говорить о неизменных артериях, отраженная волна достигает восходящего отдела аорты в диастолу, улучшая таким образом кровоснабжение коронарных артерий и повышая диастолическое артериальное давление (АД). В артериях с повышенной жесткостью отраженная волна возвращается в систолу, повышая систолическое АД, потребность миокарда в кислороде, увеличивая постнагрузку левого желудочка (ЛЖ) и тем самым вызывая гипертрофию ЛЖ, что в совокупности может приводить к субэндокардиальной ишемии [21]. Именно данные патогенетические механизмы позволяют взглянуть на феномен сосудистой жесткости не только с точки зрения теоретического аспекта, но и прикладной значимости диагностики артериосклероза на ранних этапах с учетом того, что ряд

крупных исследований показал прогностическую ценность сосудистой жесткости как предиктора СС заболеваемости и общей смертности [22–25].

Метод измерения СРПВ основан на графическом изображении механических колебаний артериальной стенки, возникающих при прохождении прямой и отраженной пульсовых волн. При обсуждении того, какой участок артериальной системы нужно использовать для исследования, было принято решение использовать те отрезки сосудистого русла, которые в первую очередь отвечают за формирование патофизиологических процессов сосудистой жесткости, то есть аорту и ее главные ветви — аорто-каротидный и аорто-фemorальный сегменты. В настоящее время «золотым стандартом» считается каротидно-фemorальная СРПВ (кфСРПВ) (Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity, 2012), при измерении которой регистрируются пульсовые волны в области правой общей сонной и правой бедренной артерии с одновременной регистрацией ЭКГ и измерением расстояния между точками. Согласно рекомендациям вычисление расстояния необходимо проводить по следующей формуле: (прямое расстояние от сонной артерии до бедренной артерии в см) $\times 0,8$, а нормальным значением считать показатель кфСРПВ до 10 м/с [11]. Попытки внедрения в широкую практику измерения СРПВ на верхних конечностях (каротидно-плечевая СРПВ) и нижних конечностях (фemorально-большеберцовая СРПВ) не были успешны вследствие отсутствия преимуществ и недостаточной доказательной базы [25].

Повышение кфСРПВ более чем до 10 м/с позволяет диагностировать субклиническое поражение органов-мишеней, которое имеет высокую прогностическую ценность независимо от результатов стратификации по SCORE. Так, при наблюдении в течение 12,8 лет за 1968 пациентами без сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета и сопутствующей антигипертензивной, сахароснижающей, липидоснижающей терапии было продемонстрировано, что определение кфСРПВ имело большую прогностическую ценность при стратификации риска у пациентов с риском по SCORE менее 5 % по сравнению с ГЛЖ, наличием бляшек и микроальбуминурией [26].

По результатам 8-летнего наблюдения 2232 пациентов в рамках Фрамингемского исследования в 2010 г. были опубликованы данные о том, что увеличение кфСРПВ ассоциировано с 48 % повышением риска первого СС события с учетом всех возможных вмешивающихся факторов (возраста, пола, уровня холестерина, САД, курения, наличия

сахарного диабета) [27]. Так, добавление кфСРПВ в стандартную модель оценки риска улучшило предсказательную ценность на 0,7 % ($P < 0,05$). По данным мета-анализа, проведенного Vlachopoulos с соавт. в 2010 г. с включением 17 проспективных исследований (более 15 000 участников) повышение кфСРПВ на 1 м/с с поправкой на возраст, пол и факторы риска увеличивает СС заболеваемость, СС и общую смертность на 14 %, 15 % и 15 %, соответственно. Было отмечено, что предсказательная способность кфСРПВ была выше у лиц с более высоким СС риском [28]. Таким образом ввиду неинвазивности и высокой 1-й воспроизводимости определение кфСРПВ рекомендуется в качестве диагностического инструмента при артериальной гипертензии, а также способа определения эффективности антигипертензивной терапии. Проблематичной областью остается стоимость оборудования (в настоящее время используются «Sphygmocor» (AtCor, Австралия), «Complior» (Alam Medical, Франция), «Arteriograph» (TensioMed, Венгрия)) и необходимость обучения персонала.

Другим способом оценки сосудистой жесткости является определение плече-лодыжечной СРПВ (плСРПВ), которая по результатам ряда исследований японских авторов является независимым прогностическим фактором СС заболеваемости и смертности у пожилых пациентов, а также у пациентов с ИБС [29–31]. По данным А. Yamashina и R. Imanishi с соавт., плСРПВ более точно оценивает сосудистую жесткость в сравнении с кфСРПВ, а также значимо коррелирует с другими факторами СС риска и поражением органов-мишеней у пациентов с эссенциальной АГ [32–33].

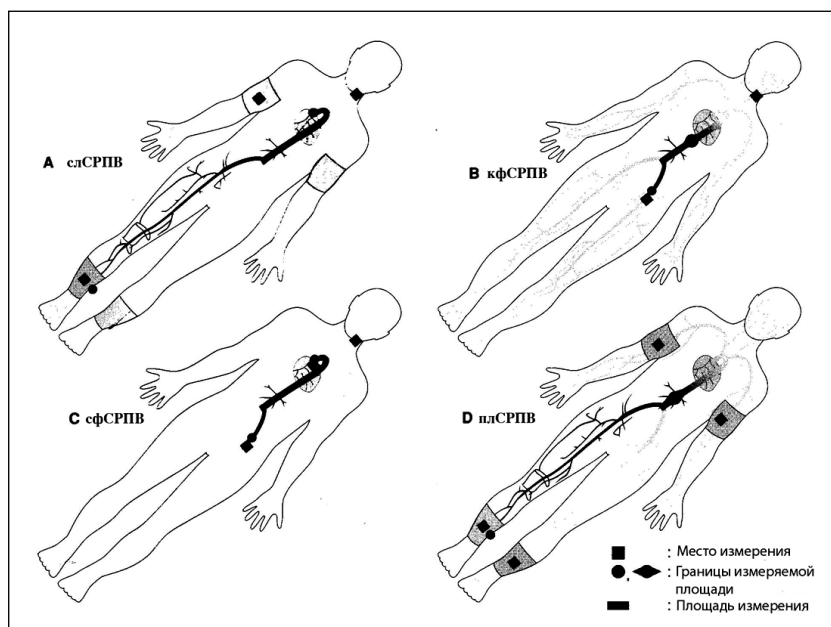
По мнению ряда авторов, к недостаткам методики определения «функциональной жесткости» — СРПВ (как кфСРПВ, так и плСРПВ) — можно отнести зависимость результатов исследования от уровня артериального давления на момент выполнения процедуры [32–34], поэтому особый интерес вызвало открытие другого способа неинвазивной оценки сосудистой жесткости — сердечно-лодыжечного сосудистого индекса (cardio-ankle vascular index — CAVI), который позиционируется как показатель и «функциональной жесткости», и «органической жесткости», независимый от уровня артериального давления на момент выполнения исследования, что было подтверждено исследованием по оценке динамики показателей СРПВ и CAVI у пациентов на терапии метопрололом [35]. Shirai с соавт. было установлено снижение как уровня АД, так и ЧСС на терапии метопрололом с одновременным снижением показателей кфСРПВ, но не величины индекса CAVI, однако ограничением исследования является

малая выборка пациентов (12 добровольцев). Кроме того, Национальным институтом Киото в Японии было проведено исследование 800 пациентов с ожирением, которым выполнялись как определение индекса CAVI, так и плСРПВ [36]. Анализ полученных результатов показал достоверную корреляцию плСРПВ с уровнем систолического АД у этой когорты пациентов в сравнении с общей популяцией, в то время как анализ результатов CAVI не продемонстрировал такой связи с систолическим АД. В то же время показатель CAVI был достоверно связан с факторами риска, являющимися компонентами метаболического синдрома. Однако в исследовании J. Higaki и T. Okuga, где индекс CAVI рассматривался как индикатор поражения органов-мишеней у пациентов с ГБ, результаты регрессионного анализа показали, что факторами, ассоциированными с индексом CAVI, являются возраст, систолическое артериальное давление, пульсовое давление и уровень гликированного гемоглобина HbA1c; не было получено достоверных корреляций между CAVI и диастолическим уровнем АД, уровнем общего холестерина, триглицеридов, креатинина [37].

Методика измерения индекса CAVI основана на параметрической теории с применением уравнения Брамвелла-Хилла. Еще в 80-х гг. XX века Hayashi с соавт. предложил новый индекс жесткости « β », рассчитываемый путем линеаризации логарифмического уравнения на основе отношения между внутренним давлением в артериях и изменением в диаметре сосудов [38]. Показатель CAVI можно рассматривать как сердечно-лодыжечную скорость распространения пульсовой волны (слСРПВ), которая рассчитывается путем деления расстояния между отверстием аортального клапана и лодыжечной артерией на разницу времени прохождения импульса от плечевой до лодыжечной артерии и от II тона сердца до бифуркации плечевой артерии [35]. CAVI определяется на аппарате «VaSera-1500» (Fukuda, Japan). Описанные способы определения скорости распространения пульсовой волны представлены схематично на Рис. 2.

Ряд авторов акцентирует внимание на том, что CAVI изменяется не только в ответ на кратковременные изменения в сердечно-сосудистом русле, но и отражает долговременное состояние гладко-мышечных клеток в большей степени, чем изменения артериального давления [40]. Индекс CAVI (он же слСРПВ) количественно отражает степень атеросклероза. Так, Dr. T. Shoda с соавт. были определены нормативы, согласно которым за норму принимается величина индекса CAVI $< 8,0$. Пограничной считается зона между 8,0 и 9,0. На вероятное наличие атеросклероза указывает

Рисунок 2. Способы определения скорости определения пульсовой волны
 (адаптировано из М. Takata, А. Shimakura. Principle role of the Cardio-Ankle Vascular Index
 in the assessment of Vascular Function // From bench to bedside: CAVI
 as a novel indicator of vascular function. — 2009. — P. 2–15. [39])



показатель $> 9,0$ [41]. Говоря о нормативах, необходимо отметить значимое влияние этнических антропометрических особенностей на показатель CAVI [42–43], что демонстрирует очевидную необходимость проведения крупных эпидемиологических исследований среди представителей и европеоидной расы, а не только азиатской.

Аппарат «VaSera» также позволяет рассчитывать кфСРПВ с помощью специальных аморфных датчиков, которые устанавливаются в проекции сонной и бедренной артерий (расстояние между точками рассчитывается аппаратом автоматически в зависимости от введенного показателя роста). Вопрос о референсных значениях для данной кфСРПВ остается дискуссионным: производители аппарата «VaSera» предлагают за норму принимать скорость менее 10 м/с, как для кфСРПВ, определенной на аппарате «SphygmoCor»; однако расчет расстояния проводится по другой формуле.

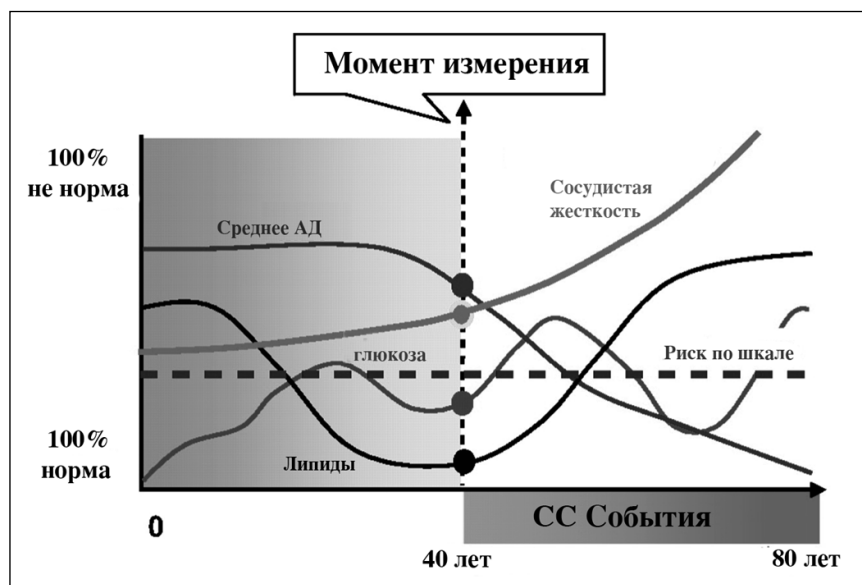
В последние годы стали появляться данные о прогностической значимости CAVI в отношении СС событий [44], однако результаты ряда крупных проспективных исследований в литературе пока отсутствуют.

В рамках крупного эпидемиологического исследования в Японии в исследовании Suzuki с соавт. было обследовано более 32 тыс. человек, после чего были исключены лица с артериальной гипертензией, дислипидемией, сахарным диабетом. Анализ результатов практически здоровых людей показал линейное увеличение индекса CAVI с возрастом

независимо от пола (приблизительно на 0,5 каждые 10 лет). У мужчин индекс CAVI оказался достоверно выше, чем у женщин: приблизительно на 0,2 в различных возрастных группах [45]. Напротив, в отношении кфСРПВ по данным Фрамингемского исследования на выборке более 2 000 человек не было получено ассоциации с возрастом и полом [46].

С учетом того, что CAVI возможно рассчитывать с учетом пола и возраста, была разработана концепция васкулярного возраста, который является суммацией непосредственно физиологического возраста и возраста, обусловленного патологическим процессом (артерио- и атеросклерозом). В упомянутом выше исследовании Suzuki с соавт., обследовав 32 627 человек, доказал, что у пациентов с факторами риска, такими как АГ, СД, гиперхолестеринемия, гипертрофия ЛЖ, хроническая болезнь почек и гиперурикемия, показатели CAVI выше, чем у лиц, сопоставимых по возрасту (после 40 лет), но не имеющих факторов риска [45]. По мнению ряда авторов (Kubota с соавт.) [47] целесообразным представляется определение сосудистого возраста в рамках популяционного скрининга, что даст возможность для внедрения превентивных мер и оценки их эффективности. Например, одним из обсуждаемых вопросов является оценка вклада коррекции образа жизни на доклиническом этапе течения СС заболевания, в так называемое «pre-sickness time» — период времени до клинической манифестации заболевания. Так, Японским Обществом по

Рисунок 3. Сосудистая жесткость как маркер накопительного действия неблагоприятных факторов риска (адаптировано из Nilsson P., Boutouyrie P., Laurent S. Vascular aging: a tale of EVA and ADAM in cardiovascular risk assessment and prevention // Hypertension. — 2009. — Vol. 54, № 3. — P. 10. [14])



Артериальной Гипертензии CAVI рекомендован с 2009 г. как тест для определения функционального состояния сосудов у пациентов с АГ [48].

Другим подходом к сосудистому возрасту является идея, что сосудистая жесткость как маркер старения сосудов отражает кумулятивный эффект воздействия негативных факторов риска в течение всей жизни (Рис. 3).

Отрицательное влияние факторов риска, таких как курение, артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия и гипергликемия, может варьировать в течение жизни и при однократном измерении не отражать истинного воздействия на сердечно-сосудистую систему, а сосудистая жесткость в этом случае является показателем накопительного действия этих факторов. Таким образом, оценка сосудистого возраста посредством оценки СРПВ позволяет учесть воздействие даже неидентифицированных факторов риска и точнее провести стратификацию риска [14].

Стоит отметить появление нового термина и способа оценки сосудистой жесткости на микровазкулярном уровне — ретинальной скорости пульсовой волны. Ранее гипертензивная ретинопатия считалась маркером и/или предиктором поражения сосудов и сердечно-сосудистой смертности [49]. Однако позднее низкая чувствительность изменений на глазном дне при артериальной гипертензии (низкая положительная предсказательная способность) и отсутствие гипертонической ангиопатии более чем у половины пациентов с АГ (низкая отрицательная предсказательная способность) привели к выводу, что прямое офтальмологическое

исследование глазного дна не является надежным исследованием при 1 и 2 стадии изменений глазного дна по классификации Keith-Wagner-Barker [50]. Введение нового метода исследования повреждения и ремоделирования мелких сосудов глазного дна — оценка отношения толщины стенки к диаметру просвета с помощью доплеровской флуометрии и перфузионных изображений для непрямо́й оценки микровазкулярной жесткости — позволяет оценить ранние сосудистые изменения кровотока сетчатки даже до верификации стабильной артериальной гипертензии [51]. Так, в исследовании 65 пациентов с нормальным и умеренно повышенным АД без альбуминурии ретинальная СРПВ значимо ассоциировалась с уровнем АД и различалась у пациентов с оптимальным, высоким нормальным АД и мягкой АГ даже до наступления микроальбуминурии [52].

II. Атеросклероз.

В клинической и научной практике для оценки степени атеросклероза сосудов используется компьютерная томография (КТ) (электронно-лучевая, мультиспиральная) с количественной оценкой степени кальциноза коронарных артерий, выражаемой в единицах коронарного кальциевого индекса, а также определение ТКИМ СА и выявление АБ СА с помощью УЗДГ, ЛПИ. В рамках многочисленных исследований была продемонстрирована высокая корреляция между коронарным кальцинозом и степенью атеросклеротического поражения артерий, однако основными ограничениями этого метода являются высокая стоимость исследования, фактор

ионизирующего излучения, невозможность выявить некальцифицированные нестабильные «уязвимые» АБ [53]. Стоит отметить, что радиационная нагрузка минимальна: однократное сканирование для определения коронарного кальциноза соответствует средней нагрузке за год. Однако в связи с накопительным эффектом побочного действия радиационного излучения попытки широкого внедрения индекса кальциноза коронарных артерий для скринирования больших популяций могут встретить сопротивление несмотря на видимую пользу для сердечно-сосудистой профилактики [54].

Преимуществами УЗДГ сонных артерий с оценкой толщины КИМ и факта наличия АСБ является его неинвазивность (несмотря на оценку не только просвета сосуда, но и состояния его стенки), количественный анализ, позволяющий оценивать ситуацию в динамике, например, на фоне коррекции терапии, а также хорошая воспроизводимость [55]. Однако если говорить о скрининге на популяционном уровне, проблематичным остается внедрение методики с точки зрения экономической эффективности с учетом необходимости обученного специалиста, в то время как для выполнения САВИ и ЛПИ на аппарате «VaSera» достаточно навыков среднего медицинского персонала.

На сегодняшний день доказано, что толщина КИМ является важнейшим фактором ССР, оценка которого повышает предсказательную ценность оценки абсолютного риска ССЗ [56–57]. По данным Cardiovascular Health Study, утолщение КИМ ассоциировано с более высоким риском ИБС и ИМ [58]. В Роттердамском исследовании была выявлена корреляция между толщиной КИМ сонных артерий и поражением других артерий, что позволило говорить о толщине КИМ как о предикторе высокого ССР [59].

По данным А. Kitamura с соавт. имеется прямая корреляция между толщиной КИМ и возрастом, гипертензией, сахарным диабетом и мужским полом. Однако данных за влияние липидного спектра и курения на толщину КИМ в этом же исследовании получено не было [60].

В связи с многообразием исследований, показывающих высокую прогностическую значимость как толщины КИМ, так и факта наличия АСБ, неоднократно поднимался вопрос о том, какой из показателей обладает наибольшей предсказательной ценностью в оценке ССР. Данные мета-анализа 11 популяционных исследований (более 54 000 человек) показали большую точность АСБ в предсказании развития ИБС, чем показатель толщины КИМ [61]. Напротив, в популяционном исследовании 3580 лиц, не имеющих СД и ССЗ, М. Kavousi

в 2013 г. продемонстрировала дополнительную прогностическую значимость толщины КИМ в совокупности с традиционными факторами риска (по Фрамингемской шкале) у женщин 55–75 лет, что позволило реклассифицировать субъектов женского пола из группы низкого риска в группу высокого риска; у мужчин достоверных различий получено не было [62].

Факторами, затрудняющими интерпретацию КИМ как маркера субклинического атеросклероза, становятся: возраст (у здоровых лиц ежегодный прирост средней величины ТККИМ составляет 0,010 мм для мужчин и женщин в общей сонной артерии, 0,010 мм для женщин и 0,014 мм для мужчин во внутренней сонной артерии [63], что является нормальным процессом и наблюдается и в отсутствие атеросклероза); артериальная гипертензия (наблюдается увеличение КИМ под влиянием нагрузки высоким давлением, не связанное с атеросклерозом [64]); состояния, сопровождающиеся хроническим воспалением (ревматические заболевания, СД, хронические обструктивные заболевания легких и пр. являются маркерами повышенного ССР и самостоятельно способствуют прогрессированию атеросклероза [65]).

Учитывая значительные расхождения цифр распространенности субклинического атеросклероза и диапазонов нормы в популяции, полученные разными авторами, совершенно очевидна необходимость проведения дальнейших исследований для оценки диапазонов норм КИМ в разных возрастных и этнических группах.

В настоящее время определение ТИМ сонных артерий является одним из самых популярных показателей в сердечно-сосудистых эпидемиологических исследованиях и приобретает популярность как суррогатная конечная точка в рандомизированных исследованиях новых лекарственных препаратов [66]. Несмотря на то, что клинические исследования поддерживают идею использования ТИМ для популяционного скрининга, стоит отметить, что в большинстве исследований использовались тестовые центры и централизованные центры для оценки полученных результатов. Остается непонятным, как стандартизировать аппаратуру для оценки ТИМ между лабораториями для широкого скрининга, особенно при условии, что разница ТИМ в миллиметр разделяет группы пациентов с низким и высоким риском.

Другим показателем субклинического поражения артерий является ЛПИ, который рассчитывается с обеих сторон как отношение систолического артериального давления (САД) на ноге (в области лодыжки) к САД на плечевой артерии. Особенностью

данной методики является простота выполнения, особенно с помощью автоматизированных систем («VaSera», «Smartdop» и др.) Известно, что ЛПИ является маркером атеросклеротического процесса, однако на сегодняшний день доказано, что ЛПИ позволяет не только диагностировать периферические заболевания артерий, но также является индикатором генерализованного атеросклероза, т.к. доказана связь сниженных показателей ЛПИ и риска развития ИБС, а также других ССЗ [67]. Согласно диагностическим критериям периферических заболеваний артерий по данным АНА/АСС 2005 года, за норму принимается $1,00 \leq \text{ЛПИ} \leq 1,29$, значения в диапазоне $0,91 \leq \text{ЛПИ} \leq 0,99$ расцениваются как пограничная зона, снижением ЛПИ считается показатель $\leq 0,9$ ($0,41 \leq \text{ЛПИ} \leq 0,90$ — умеренная степень периферического поражения артерий; $\text{ЛПИ} \leq 0,40$ — значимое поражение периферических артерий) [68]. Так, в ряде крупных популяционных исследований было показано, что снижение ЛПИ коррелирует с увеличением как СС, так и общей смертности, а также с частотой развития инфарктов и инсультов [69, 70].

Данные крупного мета-анализа, в который было включено более 48 тыс. человек, показали улучшение прогностической точности Фрамингемской шкалы при добавлении к традиционным факторам риска показателей ЛПИ [71]. Так, 10-летний риск СС смерти у мужчин и женщин с показателем ЛПИ $< 0,9$ составил 18,7 % и 12,6 %, с нормальными значениями ЛПИ — 4,4 % и 4,1 % соответственно. Данный удвоенный риск сохранялся даже после применения поправки на все факторы риска. Однако по данным анализа Timothy P. Murphy с соавт. другого крупного проспективного исследования (ARIC STUDY) добавление ЛПИ к Фрамингемской шкале оценки риска приводило к достоверному, но незначительному по величине изменению в реклассификации и, следовательно, эффекту прогнозирования конечных точек. Авторы предлагают не использовать ЛПИ как дополнительный фактор риска для улучшения стратификации риска по Фрамингемской шкале [72].

В связи с многообразием методик диагностики субклинического поражения артерий, «пре-тендующих» на роль дополнительного фактора к традиционной шкале СС риска, стали проводиться исследования по сравнительному анализу методов и выявлению корреляций между ними. Однако данные работы имеют ряд ограничений: либо недостаточен объем выборки для генерализации результатов на общую популяцию [73–74], либо сравнение маркеров проводилось на когорте пациентов с определенной нозологией [75], либо

не учитывался один из маркеров поражения артерий [73–75], что делает картину сравнительного анализа неполной.

В одном из исследований Takaki с соавт. сравнили САVI и плСРПВ у 130 пациентов с болевым синдромом в грудной клетке, которым выполнялись коронароангиография (КАГ), УЗДГ сонных артерий с определением толщины КИМ и индекса жесткости β , ЭхоКГ и липидограмма. Результаты анализа показали достоверную корреляцию между САVI и плСРПВ ($r = 0.64$, $p < 0.01$). Оба показателя были связаны с возрастом, толщиной КИМ и индексом β , однако только САVI коррелировал с показателями диастолической функции ЛЖ по данным ЭхоКГ, такими как время задержки Е и отношение Е/А, а также с лабораторными маркерами (ТГ/ЛПВП, ЛПНП), что позволило авторам предположить, что САVI является более точным маркером артериосклероза, чем плСРПВ [73].

В 2012 г. в США было проведено крупное многоцентровое исследование по оценке вклада различных маркеров субклинического атеросклероза в определение СС риска. Было включено 1330 пациентов, которые имели промежуточный риск по Фрамингемской шкале ($\text{FRS} > 5 \% < 20 \%$), медиана наблюдения составила 7,6 лет. Среди маркеров наиболее значимая связь с дебютом ИБС была выявлена у индекса ЛПИ: HR, 0.79; коронарного кальция: HR, 2.60 и СРБ: HR, 1.28. Напротив, результаты мультивариационного анализа показали отсутствие корреляции между толщиной КИМ, поток-зависимой дилатацией плечевой артерии и случаями ИБС [76].

Izuhara с соавт. осуществили попытку определить взаимосвязь между индексом САVI и степенью коронарного и каротидного атеросклероза. В рамках исследования у 443 пациентов были выполнены КАГ, УЗДГ сонных артерий и определение САVI и плСРПВ. В исследование не включались пациенты со значимым поражением артерий нижних конечностей ($\text{ABI} < 0,9$). Результаты показали, что САVI сильнее ассоциирует с ИБС ($p < 0,0001$), чем плСРПВ ($p = 0,014$) [77]. Кроме того, однофакторный анализ показал: пациенты с многососудистым поражением коронарного русла имели повышение и САVI, и плСРПВ (преимущественно мужчины старшего возраста). Данные же многофакторного логистического анализа показали, что именно индекс САVI, но не плСРПВ, независимо коррелировал с многососудистым поражением.

Только в одной из работ Corey J. Huck с соавт. был проведен сравнительный анализ методик определения СРПВ, выполненных на аппаратах

«Sphygmocor», «Complior» и «VaSera» на небольшой выборке практически здоровых лиц (20 человек) [74]. Результаты показали умеренную воспроизводимость данных методик и отсутствие ассоциации результатов оценки сосудистой жесткости с изменениями стенок сосудов (толщина КИМ по результатам УЗДГ сонных артерий).

При обсуждении способов состояния сосудов стоит упомянуть дисфункцию эндотелия, которая считается ранним и потенциально обратимым процессом поражения сердечно-сосудистой системы. Проблема оценки функции эндотелия является многогранной и не имеет стандартизации. При оценке предсказательной ценности поток-зависимой вазодилатации плечевой артерии у пациентов в рамках Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) была продемонстрирована предикторная значимость ухудшения поток-зависимой дилатации плечевой артерии в отношении ССЗ, но не было получено значимой дискриминантной функции при стратификации в рамках Фрамингемской шкалы [78]. Таким образом, дуплексное исследование плечевой артерии требует значимых навыков и в настоящий момент выполняется только в условиях исследовательских центров, что делает невозможным использование этого метода как инструмента скрининга.

В рамках обсуждаемой в настоящее время биомаркер-управляемой стратегии дорогостоящие вмешательства с высоким риском осложнений делают стратификацию риска более значимой, так как это позволяет не только определить пациентов высокого риска, но и помочь пациентам низкого риска избежать ненужной терапии. С другой стороны, с помощью недорогой и безопасной медикаментозной терапии точное определение риска становится менее важным. В связи с достаточно хорошей переносимостью применяемой в настоящее время терапии статинами и аспирином некоторыми исследователями обсуждается целесообразность скрининга с оценкой риска вообще, особенно у пожилых. Стратегия «Полипиллюли» предлагается как альтернатива скринингу для оценки риска [79]. Результаты индийского исследования PolycapStudy продемонстрировали, что прием комбинированной таблетки, содержащей аспирин, симвастатин, рамиприл, гидрохлортиазид и атенолол, хорошо переносился пациентами разного возраста — от среднего до пожилого [80]. Однако долгосрочные эффекты применения полипиллюли остаются неизвестными. Даже если применение полипиллюли демонстрирует улучшение исходов с хорошим профилем безопасности, определение риска ССЗ остается важным с целью мотивации пациента соблюдать меры по модификации образа жизни

и приема терапии, а также отбора пациентов для агрессивной персонализированной терапии [81].

Заключение

Общепринятые системы оценки определения риска развития ССЗ, в т.ч. такие авторитетные, как Фрамингемская шкала и шкала SCORE, обладают недостаточной прогностической точностью, особенно в отношении лиц с суммарным невысоким сердечно-сосудистым расчетным риском, которые в популяции преобладают. Большое количество обсуждаемых биомаркеров, с одной стороны, обусловлено высокой эффективностью первичной профилактики, с другой стороны — необходимостью учета экономических затрат и рисков при скрининге на уровне популяции. Дополнительные визуализирующие методики доклинических изменений сосудистой стенки в виде как атеросклероза, так и артериосклероза, способствуют уточнению риска и определению оптимальной тактики. Несмотря на большой накопленный объем исследований в этой области отсутствуют крупные сравнительные исследования, как в отношении прогностической ценности, так и в области экономической эффективности. Необходимы исследования в различных этнических группах для верификации уже полученных результатов. Таким образом, продолжаются поиски оптимального дополнительного маркера субклинического поражения артерий для оптимизации стратегии первичной профилактики СС заболеваний на популяционном уровне.

Литература

1. Franco O.H., Karnik K., Osborne G., Ordovas J.M. et al. Changing course in ageing research: The healthy ageing phenotype // *Maturitas*. — 2009. — Vol. 20, № 63, Supp. 1. — P. 13–19.
2. Najjar S.S., Scuteri A., Lakatta E.G. Arterial aging: is it an immutable cardiovascular risk factor? // *Hypertension*. — 2005. — Vol. 46. — P. 454–462.
3. Nilsson P.M. Hemodynamic Aging as the Consequence of Structural Changes Associated with Early Vascular Aging (EVA) // *Aging Dis.* — 2014. — Vol. 1, № 5, Supp. 2. — P. 109–113.
4. Barker D.J.P. The intrauterine origins of cardiovascular disease and obstructive lung disease in adult life // *J. R. Coll. Physicians Lond.* — 1991. — Vol. 25. — P. 12933.
5. Assmann G., Cullen P., Schulte H. The Munster Heart Study (PROCAM) // *European Heart Journal*. — 1998. — Vol. 19, Supp. A. — A2–A11.
6. Conroy R.M., Pyörälä K., Fitzgerald A.P. et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project // *European Heart Journal*. — 2003. — Vol. 24, № 11. — P. 987–1003.
7. Castelli W.P., Anderson K. A population at risk. Prevalence of high cholesterol levels in hypertensive patients in the

- Framingham Study // *Am. J. Med.* — 1986. — Vol. 14, № 80, Supp. 2A. — P. 23–32.
8. *Brindle P., Emberson J., Lample F. et al.* Predictive accuracy of the Framingham Coronary Risk Score in British Men: prospective cohort study // *BMJ.* — 2003. — Vol. 327. — P. 1267–1270.
9. *Wald N.J., Simmonds M., Morris J.K.* Screening for future cardiovascular disease using age alone compared with multiple risk factors and age // *PLoS ONE.* — 2011. — Vol. 6, № 5. — [Электронный ресурс] doi: 10.1371/journal.pone.0018742
10. *Rose G.* The Strategy of Preventive Medicine. — Oxford University Press, 1992. — 171 p.
11. *Greenland P., Knoll M.D., Stamler J. et al.* Major risk factors as antecedents of fatal and nonfatal coronary heart disease events // *JAMA.* — 2003. — Vol. 290. — P. 891–897.
12. *Vasan R.S.* Biomarkers of cardiovascular disease: molecular basis and practical considerations // *Circulation.* — 2006. — Vol. 113. — P. 2335–2362.
13. *Wang T.J.* Assessing the role of circulating, genetic, and imaging biomarkers in cardiovascular risk prediction // *Circulation.* — 2011. — Vol. 123. — P. 551–565.
14. *Nilsson P., Boutouyrie P., Laurent S.* Vascular aging: a tale of EVA and ADAM in cardiovascular risk assessment and prevention // *Hypertension.* — 2009. — Vol. 54, № 3. — P. 10.
15. *Van Bortel L.M., Laurent S., Boutouyrie P.* Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity // *J. Hypertens.* — 2012. — Vol. 30, № 3. — P. 445–448.
16. *Newman A.B., Siscovick D.S., Manolio T.A. et al.* Cardiovascular Heart Study (CHS) Collaborative Research Group. Ankle-arm index as a marker of atherosclerosis in the Cardiovascular Health Study // *Circulation.* — 1993. — Vol. 88, № 3. — P. 837–845.
17. *Lorenz M.W., Markus H.S., Bots M.L. et al.* Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis // *Circulation.* — 2007. — Vol. 115, № 4. — P. 459–467.
18. *Mitchell G.F., Parise H., Benjamin E.J.* Changes in arterial stiffness and wave reflection with advanced age in healthy men and women: the Framingham Heart Study // *Hypertension.* — 2004. — Vol. 43, № 6. — P. 1239–1245.
19. *Ross R.* Atherosclerosis — an inflammatory disease // *N. Engl. J. Med.* — 1999. — Vol. 340. — P. 115–126.
20. *Nichols W.W.* Clinical measurement of arterial stiffness obtained from non-invasive pressure waveforms // *Am. J. Hypertens.* — 2005. — Vol. 18, № 1, Supp. 2. — P. 3–10.
21. *Laurent S., Boutouyrie P., Asmar R. et al.* Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients // *Hypertension.* — 2001. — Vol. 37. — P. 1236–1241.
22. *Boutouyrie P., Tropeano A.I., Asmar R. et al.* Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study // *Hypertension.* — 2002. — Vol. 39. — P. 10–15.
23. *Laurent S., Katsahian S., Fassot C. et al.* Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension // *Stroke.* — 2003. — Vol. 34. — P. 1203–1206.
24. *Mattace-Raso F.U., van der Cammen T.J., Hofman A. et al.* Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam Study // *Circulation.* — 2006. — Vol. 113. — P. 657–663.
25. *Pannier B., Guerin A.P., Marchais S.J. et al.* Stiffness of capacitive and conduit arteries: prognostic significance for end-stage renal disease patients // *Hypertension.* — 2005. — Vol. 45. — P. 592–596.
26. *Sehestedt T., Jeppesen J., Hansen T.W.* Risk prediction is improved by adding markers of subclinical organ damage to SCORE // *Eur. Heart J.* — 2010. — Vol. 31, № 7. — P. 883–891.
27. *Mitchell G.F., Shih-Jen Hwang, Vasan R.S. et al.* Arterial Stiffness and Cardiovascular Events: The Framingham Heart Study // *Circulation.* — 2010. — Vol. 121. — P. 505–511.
28. *Vlachopoulos C., Aznaouridis K., Stefanadis C.* Prediction of Cardiovascular Events and All-Cause Mortality With Arterial Stiffness // *J. Amer. Coll. Cardiol.* — 2010. — Vol. 55, Supp. 13. — P. 1318–1327.
29. *Matsuoka O., Otsuka K., Murakami S. et al.* Arterial stiffness independently predicts cardiovascular events in an elderly community. — Longitudinal Investigation for the Longevity and Aging in Hokkaido County (LILAC) study // *Biomed. Pharmacother.* — 2005. — Vol. 59, № 2. — P. 40–44.
30. *Tomiyaama H., Koji Y., Yambe M. et al.* Brachial-ankle pulse wave velocity is a simple and independent predictor of prognosis in patients with acute coronary syndrome // *Circulation J.* — 2005. — Vol. 69. — P. 815–822.
31. *Takashima N., Turin T.C., Matsui K. et al.* The relationship of brachial-ankle pulse wave velocity to future cardiovascular disease events in the general Japanese population: the Takashima Study // *J. Hum. Hypertens.* — 2013. — [Электронный ресурс] doi: 10.1038/jhh.2013.103
32. *Yamashina A., Tomiyama H., Takeda K. et al.* Validity, reproducibility, and clinical significance of non-invasive brachial-ankle pulse wave velocity measurement // *Hypertens. Res.* — 2002. — Vol. 25. — P. 359–364.
33. *Munakata M., Konno S., Miura Y. et al.* Prognostic significance of the brachial-ankle pulse wave velocity in patients with essential hypertension: final results of the J-TOPP study // *Hypertens. Res.* — 2012. — Vol. 35, № 8. — P. 839–842.
34. *Cecelja M., Chowienczyk P.* Dissociation of aortic pulse wave velocity with risk factors for cardiovascular disease other than hypertension: asystematic review // *Hypertension.* — 2009. — Vol. 54, № 6. — P. 1328–1336.
35. *Shirai K., Song M., Suzuki J. et al.* Contradictory effects of $\beta 1$ and $\alpha 1$ adrenergic receptor blockers on cardio-ankle vascular stiffness index (CAVI) — CAVI independent of blood pressure // *J. Atheroscler. Thromb.* — 2011. — Vol. 18, № 1. — P. 49–55.
36. *Satoh N., Shimatsu A., Kato Y. et al.* Evaluation of the cardio-ankle vascular index, a new indicator of arterial stiffness independent of blood pressure, in obesity and meta-

- bolic syndrome // *Hypertens. Res.* — 2008. — Vol. 31, № 10. — P. 1921–1930.
37. *Okura T., Watanabe S., Kurata M. et al.* Relationship between cardio-ankle vascular index (CAVI) and carotid atherosclerosis in patients with essential hypertension // *Hypertens. Res.* — 2007. — Vol. 30, № 4. — P. 335–340.
38. *Shirai K., Utino J., Otsuka K. et al.* A novel blood pressure-independent arterial wall stiffness parameter; cardio-ankle vascular index (CAVI) // *J. Atheroscler. Thromb.* — 2006. — Vol. 13, № 2. — P. 101–107.
39. *Takata M., Shimakura A.* Principle role of the Cardio-Ankle Vascular Index in the assessment of Vascular Function // *From bench to bedside: CAVI as a novel indicator of vascular function.* — 2009. — P. 2–15.
40. *Sun C.K.* Cardio-ankle vascular index (CAVI) as an indicator of arterial stiffness // *Integr. Blood Press Control.* — 2013. — Vol. 30, № 6. — P. 27–38.
41. *Shoda T. et al.* Vascular Pathology Research with pulse wave examination CAVI-VaSera // *ME Times.* — Tokyo, 2005. — P. 7.
42. *Liu H., Saijo Y., Zhang X. et al.* Comparative analysis of cardio-ankle vascular index between Japanese and Russians. // *Yamaguchi M., Keizo I., Ohuchi N., Osumi N., Sato M., Yamaguchi T., editors.* Future Medical Engineering Based on Bionanotechnology: Proceedings of the Final Symposium of the Tohoku University 21st Century Center of Excellence Program. — London: Imperial College Press, 2006. — P. 411–418.
43. *Uurtuya S., Taniguchi N., Kotani K. et al.* Comparative study of the cardio-ankle vascular index and ankle-brachial index between young Japanese and Mongolian subjects // *Hypertens. Res.* — 2009. — Vol. 32, № 2. — P. 140–144.
44. *Yoshiaki K., Daisuke M., Makoto T. et al.* Cardio-Ankle Vascular Index is a predictor of cardiovascular events // *Artery Research.* — 2011. — Vol. 5. — P. 91–96.
45. *Namekata T., Suzuki K., Ishizuka N. et al.* Establishing baseline criteria of cardio-ankle vascular index as a new indicator of arteriosclerosis: a cross-sectional study // *BMC Cardiovasc. Disord.* — 2011. — Vol. 11, № 51. — [Электронный ресурс] doi: 10.1186/1471-2261-11-51
46. *Mitchell G.F., Shih-Jen Hwang, Vasan R.S. et al.* Arterial Stiffness and Cardiovascular Events The Framingham Heart Study // *Circulation.* — 2010. — Vol. 121. — P. 505–511.
47. *Kubota Y.* Predictor of cardiovascular disease — CAVI // *CAVI. Now and future. The best solution.* — Vol. 1. — P. 38–42.
48. The Japanese Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension (JSH 2009) // *Hypertens. Res.* — 2009. — Vol. 32. — P. 4–107.
49. *Wong T.Y., Mitchell P.* Hypertensive retinopathy // *N. Engl. J. Med.* — 2004. — Vol. 351. — P. 2310–2317.
50. *Van den Born B.J., Hulsman C.A., Hoekstra J.B. et al.* Value of routine funduscopy in patients with hypertension: systematic review // *BMJ.* — 2005. — Vol. 331. — P. 73.
51. *Schmieder R.E.* Hypertensive retinopathy: a window to vascular remodeling in arterial hypertension // *Hypertension.* — 2008. — Vol. 51. — P. 43–44.
52. *Kotliar K., Hanssen H., Eberhardt K. et al.* Retinal pulse wave velocity in young male normotensive and mildly hypertensive subjects // *Microcirculation.* — 2013. — Vol. 20, № 5. — P. 405–415.
53. *Schmermund A., Erbel R.* Unstable coronary plaque and its relation to coronary calcium // *Circulation.* — 2001. — Vol. 104. — P. 1682–1687.
54. *Lauer M.S.* Elements of danger: the case of medical imaging // *N. Engl. J. Med.* — 2009. — Vol. 361. — P. 841–843.
55. *Stein J.H., Korcarz C.E., Hurst T. et al.* Use of Carotid Ultrasound to Identify Subclinical Vascular Disease and Evaluate Cardiovascular Disease Risk: A Consensus Statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* — 2008. — Vol. 21, № 2. — P. 93–111.
56. *Lorenz M.W., Markus H.S., Bots M.L. et al.* Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis // *Circulation.* — 2007. — Vol. 115, № 4. — P. 459–467.
57. Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention Developed in collaboration with the International Atherosclerosis Society. Appropriate use criteria for carotid intima media thickness testing // *Atherosclerosis.* — 2011. — Vol. 214, № 1. — P. 43–46.
58. *O'Leary D.H., Polak J.F., Kronmal R.A. et al.* Carotid artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group // *N. Engl. J. Med.* — 1999. — Vol. 340, № 1. — P. 14–22.
59. *Bots M.L., Hoes A.W., Koudstaal P.J. et al.* Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam study // *Circulation.* — 1997. — Vol. 96. — P. 1432–1437.
60. *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. — Vol. 35. — P. 2788–2794.
61. *Inaba Y., Chen J.A., Bergman S.R.* Carotid plaque, compared with carotid intima-media thickness, more accurately predicts coronary artery disease events: A meta-analysis // *Atherosclerosis.* — 2011. — Vol. 220, № 1. — P. 128–133.
62. *Elias-Smale S.E., Kavousi M., Verwoert G.C. et al.* Common carotid intima-media thickness in cardiovascular risk stratification of older people: the Rotterdam Study // *Eur. J. Prev. Cardiol.* — 2012. — Vol. 19, № 4. — P. 698–705.
63. *Howard G., Sharrett A.R., Heiss G. et al.* Carotid artery intimal-media thickness distribution in general populations as evaluated by B-mode ultrasound. ARIC Investigators // *Stroke.* — 1993. — Vol. 24. — P. 1297–1304.
64. *Finn A.V., Kolodgie F.D., Virmani R.* Correlation between carotid intimal/medial thickness and atherosclerosis: A point of view from pathology // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2010. — Vol. 30. — P. 177–181.
65. *Jurcut C., Jurcut R. et al.* Cardiovascular risk and rheumatoid arthritis: from mechanisms of atherosclerosis to therapeutic approach // *Rom. J. Intern. Med.* — 2004. — Vol. 42, № 4. — P. 659–669.

66. Bots M.L., Evans G.W., Riley W.A. et al. Carotid intima-media thickness measurements in intervention studies: design options, progression rates, and sample size considerations: a point of view // *Stroke*. — 2003. — Vol. 34. — P. 2985–2994.
67. The Edinburgh Artery Study American Heart Association, Inc. Coronary Heart Disease // *Circulation*. — 2004. — Vol. 110. — P. 3075–3080.
68. Newman A.B., Shemanski L., Manolio T.A. et al. Cardiovascular Health Study Group. Ankle-arm index as a predictor of cardiovascular disease and mortality in the Cardiovascular Health Study // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 1999. — Vol. 19, № 3. — P. 538–545.
69. Weatherley B.D., Nelson J.J., Heiss G. et al. The association of the ankle-brachial index with incident coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study, 1987–2001 // *BMC Cardiovasc. Disord.* — 2007. — Vol. 7, № 3. — [Электронный ресурс] doi:10.1186/1471-2261-7-3.
70. Resnick H.E., Lindsay R.S., McDermott M.M. et al. Relationship of high and low ankle brachial index to all-cause and cardiovascular disease mortality: the Strong Heart Study // *Circulation*. — 2004. — Vol. 109, № 6. — P. 733–739.
71. Fowkes F.G., Murray G.D. et al. Ankle Brachial Index Combined With Framingham Risk Score to Predict Cardiovascular Events and Mortality A Meta-analysis // *JAMA*. — 2008. — Vol. 300, № 2. — P. 197–208.
72. Murphy T.P., Dhangana R., Pencina M.J. et al. Ankle-brachial index and cardiovascular risk prediction: an analysis of 11,594 individuals with 10-year follow-up // *Atherosclerosis*. — 2008. — Vol. 220, № 1. — P. 160–167.
73. Takaki A., Ogawa H., Wakeyama T. et al. Cardio-Ankle Vascular Index Is Superior to Brachial-Ankle Pulse Wave Velocity as an Index of Arterial Stiffness // *Hypertens. Res.* — 2008. — Vol. 31, № 7. — P. 1347–1355.
74. Huck C.J., Bronas U.G., Williamson E.B. Non-invasive measurements of arterial stiffness: Repeatability and interrelationships with endothelial function and arterial morphology measures // *Vascular Health and Risk Management*. — 2007. — Vol. 3, № 3. — P. 343–349.
75. Izuohara M., Shioji K., Kadota S. et al. Relationship of Cardio-Ankle Vascular Index (CAVI) to Carotid and Coronary Arteriosclerosis // *Circ. J.* — 2008. — Vol. 72, № 1. — P. 1762–1767.
76. Yeboah J., McClelland R.L., Polonsky T.S. et al. Comparison of Novel Risk Markers for Improvement in Cardiovascular Risk Assessment in Intermediate-Risk Individuals // *JAMA*. — 2012. — Vol. 308, № 8. — P. 788–795.
77. Izuohara M., Shioji K., Kadota S. et al. Relationship of Cardio-Ankle Vascular Index (CAVI) to Carotid and Coronary Arteriosclerosis // *Circ. J.* — 2008. — Vol. 72, № 1. — P. 1762–1767.
78. Yeboah J., Folsom A.R., Burke G.L. Predictive value of brachial flow-mediated dilation for incident cardiovascular events in a population-based study: the multi-ethnic study of atherosclerosis // *Circulation*. — 2009. — Vol. 120, № 6. — P. 502–509.
79. Wald N.J., Law M.R. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80 % // *BMJ*. — 2003. — Vol. 326. — P. 1419.
80. Yusuf S., Pais P., Afzal R. et al. Effects of a polypill (Polycap) on risk factors in middle-aged individuals without cardiovascular disease (TIPS): a phase II, double-blind, randomised trial // *Lancet*. — 2009. — Vol. 373. — P. 1341–1351.
81. Cannon C.P. Can the polypill save the world from heart disease? // *Lancet*. — 2009. — Vol. 373. — P. 1313–1314.