

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«СЕВЕРО-ЗАПАДНЫЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМ. И.И. МЕЧНИКОВА» МИНЗДРАВА РОССИИ

На правах рукописи

Найден Татьяна Викторовна

КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
МУЛЬТИФОКАЛЬНОГО АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОГО
ПОРАЖЕНИЯ У МУЖЧИН СРЕДНЕГО ВОЗРАСТА

14.01.04 – внутренние болезни

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
д.м.н., проф. Бартош-Зеленая Светлана Юрьевна

Санкт-Петербург – 2016

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ПРОБЛЕМА МУЛЬТИФОКАЛЬНОГО АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ СОСУДОВ.....	16
1.1. Терминология	16
1.2. История вопроса.....	16
1.3. Эпидемиология.....	18
1.4. Особенности атеросклеротического поражения в различных сосудистых бассейнах.....	23
1.4.1. Роль наследственности при атеросклерозе различной локализации	24
1.4.2. Особенности строения сосудистой стенки различных артериальных бассейнов.....	24
1.4.3. Морфологические особенности атеросклеротического повреждения	25
1.4.4. Локализация атеросклеротических изменений	26
1.4.5. Взаимное влияние атеросклеротических поражений различных сосудистых бассейнов.....	27
1.5. Клинико-функциональные особенности мультифокального атеросклероза.....	28
1.5.1. Роль традиционных факторов риска и компонентов метаболического синдрома при мультифокальном атеросклерозе.....	29
1.5.2. Роль воспалительных механизмов при мультифокальном атеросклерозе.....	34
1.5.3. Структурно- функциональные параметры атеросклеротического поражения артериального русла.....	35
1.5.4. Особенности диагностики атеросклеротического поражения различных артериальных бассейнов	46
1.5.4.1. Поражение экстракраниальных артерий	46
1.5.4.2. Поражение коронарных артерий	47
1.5.4.3. Поражение периферических артерий.....	50
1.6. Резюме по проблеме мультифокального атеросклероза	51
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	53
2.1. Скрининг пациентов с атеросклерозом	53
2.2. Методы обследования пациентов с атеросклерозом	54
2.2.1 Сбор жалоб и анамнеза.....	54
2.2.2.Определение антропометрических показателей	55
2.2.3. Выявление артериальной гипертензии	56
2.2.3. Определение лодыжечно-плечевого индекса.....	57
2.2.4. Анализ липидного спектра сыворотки крови.....	57
2.2.5. Диагностика нарушений углеводного обмена	57
2.2.6. Выявление метаболического синдрома	58

2.2.7. Определение концентрации С-реактивного белка.....	59
2.2.8. Оценка уровня фибриногена.....	59
2.2.9. Определение уровня гомоцистеина.....	59
2.2.10. Электрокардиограмма.....	60
2.2.11. Суточное мониторирование ЭКГ	60
2.2.12. Ультразвуковое дуплексное сканирование экстракраниальных артерий и артерий нижних конечностей.....	60
2.2.13. Эхокардиография	62
2.2.14. Нагрузочные тестирования	65
2.2.14.1 Велоэргометрия	66
2.2.14.2 Стресс-эхокардиография	66
2.2.14.3 Тредмилтестирование	67
2.2.15. Рентгеноконтрастная ангиография.....	68
2.3. Общая характеристика исследуемых групп пациентов	68
2.4. Дополнительные методы обследования	71
2.5. Статистический анализ.....	72
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	73
3.1. Клинико-anamnestические данные обследованных пациентов	73
3.2. Частота сочетанного и мультифокального атеросклеротического поражения	83
3.3. Предикторы субклинического атеросклероза.....	85
3.4. Взаимосвязь атеросклероза различных бассейнов и метаболического синдрома.....	90
3.5. Инструментальная оценка атеросклеротического поражения различных артериальных бассейнов	98
3.5.1. Диагностическая ценность ультразвуковой и ангиографической оценки атеросклеротического поражения экстракраниальных и периферических артерий	100
3.5.2. Функциональная характеристика значимых поражений экстракраниальных артерий.....	108
3.5.3. Гемодинамические критерии оценки значимости поражения периферических артерий	111
3.5.4. Характеристика поражения коронарных артерий	113
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	121
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	128
ВЫВОДЫ	131
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	133
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	134
ЛИТЕРАТУРА	136

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

В большинстве экономически развитых стран сердечно-сосудистая (СС) патология и ее осложнения, в частности инфаркт миокарда и мозговой инсульт, служат основной причиной заболеваемости и смертности взрослого населения. По оценкам Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ, 2013), более 1/3 летальных исходов в мире связано с СС заболеваниями. При этом более 80% в структуре смертности от СС заболеваний приходится на страны со средним и низким уровнем дохода населения. Россия, несмотря на положительную тенденцию последних лет, продолжает занимать лидирующую позицию по СС заболеваемости. Так, если в 2000-2005 гг. число умерших от СС заболеваний россиян составляло 1,2-1,3 млн человек, то в 2008 году этот показатель снизился до 1,18 млн, а в 2013 году впервые за 13 лет составил менее 1 млн (990 тыс.) человек. В США и Европе смертность от СС заболеваний составляет в настоящее время в среднем 250-300 тыс. случаев на 100 тыс. человек, тогда как аналогичный показатель в России в 2013 г. составлял более 700 тыс. человек. В числе причин описанного явления эксперты указывают на несвоевременное обращение за медицинской помощью, низкую приверженность пациентов лечению и динамическому наблюдению, а также проблемы организации медицинской помощи. Как указано в докладе, подготовленном учеными Национального исследовательского университета Высшей школы экономики, большое значение в развитых странах, в том числе и в России, имеют экономические потери сектора здравоохранения, связанные с СС заболеваниями. Так, если в странах Европы показатель DALY (число лет, потерянных в связи с нетрудоспособностью) не превышает 1000 на 100 тыс. населения, то в России этот показатель в 5,5 раз выше [Потапчик Л.Г., Попович Е.Д., 2015]. По расчетам ВОЗ, снижение смертности от СС заболеваний на каждые 10% приведёт к снижению экономических затрат на сумму, втрое превосходящую стоимость профилактических мероприятий.

Атеросклероз, как известно, служит основной причиной заболеваемости и смертности в структуре СС патологии и представляет собой актуальную проблему современного здравоохранения в развитых странах. Причем изолированное атеросклеротическое поражение одного

анатомо-функционального артериального бассейна встречается в 2 раза реже, нежели сочетанное поражение нескольких бассейнов.

Атеросклеротическое поражение артериального русла длительное время может протекать бессимптомно. Появлению клинических симптомов ишемии органов и тканей, как правило, способствуют выраженные стенотические процессы в артериях, декомпенсация механизмов коллатерального кровообращения и/или формирование нестабильных атеросклеротических бляшек (АСБ). По данным ВОЗ (2011), клинически манифестированными формами мультифокального атеросклероза (МФА) страдает 25-27% мирового населения. Однако, даже при отсутствии клинических проявлений, наличие атеросклероза связано с увеличением риска СС осложнений. Так, по результатам эпидемиологического исследования, проведенного А. Rodgers с соавт., наибольшее число СС катастроф отмечалось именно у бессимптомных лиц [А. Rodgers, 2004].

По данным отечественных авторов, сочетание поражения коронарного русла и экстракраниальных артерий (ЭКА) головного мозга связано с повышением смертности как от инфаркта миокарда, так и от острого нарушения мозгового кровообращения [А.Л. Комаров, Е.П. Панченко, 2004]. Это определяет необходимость выявления сочетанных поражений уже на субклинической стадии.

Распространенность субклинического атеросклероза в различных популяциях и этнических группах до настоящего времени не установлена. Однако, исходя из данных ВОЗ о распространенности клинически манифестных форм ишемической болезни сердца (ИБС), нарушений мозгового кровообращения, хронической артериальной недостаточности нижних конечностей, каждой из которых предшествует субклинический атеросклероз, можно судить о его высокой распространенности. Ряд авторов указывают частоту встречаемости субклинического атеросклероза среди взрослого населения в пределах от 35 до 41% [L. Kuller et al., 1994; FA Jaffer et al., 2002].

Механизмы развития атеросклеротического поражения в целом едины, что позволяет предположить наличие общих предикторов, определяющих формирование поражения в одном или одновременно в нескольких артериальных бассейнах. Все выше перечисленное определяет актуальность изучения наиболее ранних маркеров формирования атеросклеротического процесса как при изолированном, так и при сочетанном поражении.

В отношении значимых атеросклеротических поражений различных артериальных бассейнов, в настоящее время вопрос выбора методов диагностики и лечебной тактики (консервативная терапия, одномоментная или этапная хирургическая реваскуляризация, последовательность этапов лечения) четко не определен и решается индивидуально на основании комплексной оценки результатов обследования [Алесян Б.Г. с соавт., 2010].

Согласно решению 14-й конференции Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов (РОАСХ, 2003), для правильной диагностики стенозирования некоронарных артерий достаточным следует признать метод ультразвукового дуплексного сканирования (УЗДС). В ряде работ обсуждается возможность выполнения реконструктивных сосудистых операций, по результатам ультразвуковой оценки без проведения ангиографии [Фокин А.А., 2006]. Однако, в последних рекомендациях Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК, 2013) дуплексному сканированию отводится роль скринингового метода для отбора пациентов с атеросклерозом ЭКА и периферических артерий, в то время как основную информацию для определения хирургической тактики обеспечивает ангиографическое исследование.

Рентгеноконтрастная ангиография предоставляет достаточно полную информацию об анатомии исследуемого артериального бассейна, локализации и протяженности стенозирующих поражений. Однако, несмотря на высокую информативность, метод имеет ряд существенных недостатков, связанных, в первую очередь, с инвазивным характером вмешательства и лучевой нагрузкой на пациента и интервенционного хирурга. Часть лечебно-диагностических учреждений сегодня оснащена оборудованием для проведения неинвазивной магнитно-резонансной (МР) и компьютерной (КТ) ангиографии, обладающей более высоким разрешением по сравнению с ультразвуковым исследованием. Однако применение данных методов в настоящее время в России весьма ограничено вследствие его высокой стоимости.

Для оценки состояния коронарного русла инвазивная ангиография с оценкой коронарного резерва также сохраняет роль «золотого стандарта». При этом в соответствии со стратегией максимально неинвазивного обследования пациентов с ИБС, особое значение

приобретает проведение нагрузочных тестирований [Fox K. et al., 2006; Montalescot G. et al., 2013].

До настоящего времени не существует четкого алгоритма рационального и эффективного использования имеющихся в распоряжении клиницистов диагностических методов, тактика обследования определяется врачом самостоятельно и зависит от его опыта и возможностей лечебного учреждения. Учитывая мультидисциплинарный характер проблемы МФА, разработка и применение единых клинико-лабораторных и функциональных критериев врачами-терапевтами, кардиологами, неврологами, ангиохирургами и пр. позволит оптимизировать тактику обследования и последующего ведения пациентов с мультифокальным атеросклерозом.

Таким образом, проблема МФА представляет собой актуальное научное направление в разных областях медицины, изучение которой имеет как теоретическое, так и практическое значение.

Степень разработанности темы исследования

Несмотря на высокий уровень теоретических знаний и огромный практический опыт ведения пациентов с заболеваниями, обусловленными атеросклерозом, работы по изучению механизмов формирования МФА, возможностей ранней диагностики, тактики превентивного лечения и профилактики немногочисленны и содержат противоречивые данные. В клинической практике отсутствует систематический подход к проблеме МФА. До настоящего времени не существует единого алгоритма обследования и ведения пациентов с атеросклерозом одного артериального бассейна, направленного на активное выявление сочетанного поражения других сосудов с помощью конкретных предикторов или их сочетания (клинических симптомов, лабораторных показателей, структурно-функциональных параметров).

В литературе представлены весьма противоречивые данные о распространенности сочетанных атеросклеротических поражений [А. Kabak-Ziembicka, 2004; С. Рафеенкова, 2005; F.A. Spenser, 2007; D. Calvet, 2010], отсутствуют данные о распространенности МФА как в разных возрастных, так и в этнических группах. С одной стороны, это может быть связано с отсутствием единых критериев диагностики МФА, с другой стороны, с трудностями материально-технического обеспечения лечебно-профилактических учреждений и отсутствием

крупномасштабных популяционных исследований в данной области [В.М. Авалиани, 2005; А.Н. Сумин с соавт., 2012].

Следующим ограничением является весьма распространенный монодисциплинарный подход к пациентам с генерализованным атеросклерозом, когда патологией в каждом артериальном бассейне занимается отдельный специалист, что затрудняет учет пациентов с МФА.

Необходимо отметить, что до настоящего времени МФА рассматривали как патологию, характерную для лиц старшего возраста, тогда как, по данным современных авторов, частота встречаемости сочетанного поражения среди лиц трудоспособного возраста достигает 30% [А.Н. Сумин с соавт., 2012; Е.А. Amsterdam et al., 2009].

Механизмы развития атеросклеротического поражения в различных отделах артериальной системы едины и достаточно хорошо изучены, известны факторы риска возникновения СС событий. Однако вопрос их преимущественного влияния в различных артериальных бассейнах при МФА освещен недостаточно, в то время как данная информация могла бы служить основанием для планирования лечебных и профилактических мероприятий. До настоящего времени четко не определена связь МФА с метаболическим синдромом, кластером факторов риска СС заболеваний, в основе которой, возможно, лежат общие генетически обусловленные механизмы [Ю.И. Рагино, 2012; Y. Matsuzawa et al., 2011; E. Olivieros et al., 2014].

Помимо известных механизмов атерогенеза и атеротромбоза при МФА необходимо учитывать возможные взаимные влияния поражений разных артериальных бассейнов, а также принимать во внимание роль системного сосудистого воспаления. Ряд исследований посвящен разработке показателей, характеризующих функцию эндотелия и провоспалительный статус у пациентов с атеросклерозом различной локализации [С.М. Lawes et al., 2004; С.В. Столов, 2006].

По мнению некоторых авторов, определение метаболического синдрома (МС) должно включать дополнительные факторы риска (ФР), играющие важную роль в патогенезе МФА, такие как гипергомоцистеинемия (ГГЦ), маркеры повреждения эндотелия и воспаления (в том числе, уровень С-реактивного белка, СРБ). По мнению других специалистов, ГГЦ, эндотелиальная дисфункция и воспаление являются независимыми предикторами

инсулинорезистентности и СС осложнений [С.В. Столов С.В., 2006; О.Л. Барбараш, В.В. Кашталап, 2012; С.М. Lawes et al., 2004; Р.М. Ridker et al., 2005].

Клинические проявления атеросклероза далеко не всегда позволяют заподозрить его мультифокальный характер, так как появляются на поздних стадиях, часто в виде острых сосудистых катастроф [S. Yakubov, 2009; К. Hibi et al., 2011; G. Sirico, 2009; J.A. Paramo, 2014]. С этих позиций особое значение приобретает изучение наиболее ранних предикторов и легко определяемых параметров субклинического многососудистого поражения.

В современной литературе большое внимание уделяется методам выявления атеросклеротических изменений на субклинической стадии для стратификации сердечно-сосудистого риска, внедрения превентивных мероприятий и оптимизации тактики лечения. При этом известные сегодня прогностические модели не учитывают наличие субклинического атеросклероза [Siontis G.C. et al., 2012, Roberfroid D. et al., 2013, Polak J.F. et al., 2013, Fowkes FG et al., 2014].

Прогностическая роль различных ФР изолированного коронарного, церебрального и периферического атеросклероза в отдельности достаточно хорошо изучена [Nettleton J.A. et al., 2007, Matheny M. et al., 2011, Mamudu H.M. et al., 2014]. В то же время в отношении предикторов МФА на субклинической стадии в литературе встречаются только единичные упоминания [Бокерия Л.А. с соавт., 2012, Meadows T.A. et al., 2009, Calvet D. et al., 2010, Dharmasaroja P.A. et al., 2010, Lorenz M.W. et al., 2010].

В литературе встречается условное разделение известных биомаркеров атеросклероза на «циркулирующие» и «визуализируемые». К так называемым «циркулирующим» маркерам относят биохимические, а также анамнестические показатели; к «визуализируемым» – выявление анатомически значимых, но еще доклинических атеросклеротических изменений, что соответствует диагностике собственно атеросклеротического процесса, только на субклинической стадии. Использование последнего подхода представляется наиболее перспективным [M.A. Hlatky, 2009; V.G. Nordestgaard et al., 2010]. По мнению H.R. Den Ruijter (2012) и J. Yeboah et al. (2012) циркулирующие маркеры крайне вариабельны при однократных измерениях, в то время как визуализируемые маркеры

наиболее адекватно отражают кумулятивный эффект воздействия различных ФР атеросклероза. К «визуализируемым» маркерам в современной клинической практике относят скорость распространения пульсовой волны, сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (САVI), толщину комплекса интима-медиа (КИМ) и лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ) [Ben-Shlomo Y, et al, 2014, Pereira T. et al., 2014, DeFilippis A.P. et al., 2015]. Однако использование перечисленных маркеров имеет противоречивую доказательную базу и различную экономическую эффективность, в связи с чем в настоящий момент четкие рекомендации по их применению отсутствуют [Mitchell G.F. et al., 2010]. В то же время выявление предикторов субклинического атеросклероза в скрининговом порядке в условиях популяции требует применения не только высоко чувствительных и специфичных, но и доступных методов диагностики.

Как уже упоминалось выше, отсутствие единого алгоритма обследования пациентов с подозрением на наличие МФА приводит к несистематическому и иногда непоследовательному применению различных инструментальных методов. Несмотря на выраженную неоднородность результатов оценки чувствительности и специфичности различных диагностических тестов [Leuschner F. Et al., 2011, Lindsay AC et al., 2012], многие авторы все же отдают предпочтение неинвазивным ультразвуковым методам, по сравнению с инвазивной ангиографией и дорогостоящими КТ и МР ангиографией. При этом они отмечают необходимость разработки количественных морфологических и функциональных параметров оценки поражений во всех отделах артериального русла с целью объективизации получаемой диагностической информации [Sadeghi MM et al., 2010, Vancraeynest D et al., 2011, Roger V.L. et al., 2011, Li Y et al., 2012].

Цель исследования

Оценить клинико-функциональные особенности мультифокального атеросклероза у мужчин среднего возраста в сравнении с изолированным поражением различных артериальных бассейнов для выявления предикторов субклинического атеросклероза и оптимизации тактики обследования пациентов.

Задачи исследования

1. Установить частоту встречаемости изолированного, сочетанного и мультифокального атеросклеротического поражения артериального русла у мужчин среднего возраста.
2. Определить предикторы субклинического атеросклеротического поражения различных артериальных бассейнов.
3. Оценить частоту встречаемости метаболического синдрома и взаимосвязь его компонентов с вовлечением различных артериальных бассейнов.
4. Изучить чувствительность и специфичность ультразвукового и ангиографического методов в оценке атеросклеротических поражений различных бассейнов и сопоставить с данными интраоперационной верификации.
5. Разработать алгоритм применения клинико-лабораторных и гемодинамических параметров, способствующих наиболее раннему выявлению как субклинического, так и гемодинамически значимого мультифокального атеросклеротического поражения.

Научная новизна

Установлена частота встречаемости мультифокального и сочетанного атеросклеротического поражения различных артериальных бассейнов по сравнению с изолированным атеросклерозом у мужчин среднего возраста. Предложены наиболее информативные и воспроизводимые параметры оценки мультифокальных атеросклеротических поражений с учетом клинико-лабораторных и инструментальных данных.

Впервые определен бассейн-специфичный характер взаимосвязи составляющих метаболического синдрома с мультифокальным атеросклерозом: установлено, что поражение коронарных и церебральных артерий наряду с дислипидемией ассоциировано с абдоминальным ожирением и артериальной гипертензией (АГ), поражение артерий нижних конечностей – с гипергликемией натощак, тогда как присутствие МФА чаще сопровождается наличием всех составляющих МС.

Разработаны ультразвуковые критерии оценки значимости поражений периферического и экстракраниального бассейнов с целью определения тактики ведения, показаний для хирургической коррекции. Установлена взаимосвязь многососудистого атеросклеротического поражения коронарных артерий с генерализованным атеросклерозом, а также изучены параметры, позволяющие прогнозировать многососудистое поражение в коронарном бассейне.

Теоретическая и практическая значимость работы

Проведенное исследование подтвердило необходимость проведения комплексной клинико-функциональной оценки всех анатомо-функциональных бассейнов с целью выявления сочетанных поражений на более ранней стадии и определения характера их взаимного влияния у мужчин среднего возраста с целью оптимизации тактики ведения. Определен ряд наиболее простых и информативных показателей, позволяющих на ранних стадиях выявить сочетанное и мультифокальное атеросклеротическое поражение артериального русла.

Доказана целесообразность определения, наряду с традиционными факторами риска атеросклероза, маркеров системного воспаления (в том числе, СРБ), уровня гомоцистеина, а также толерантности к физической нагрузке в качестве предикторов субклинического атеросклероза различных отделов артериального русла. Определена прогностическая значимость данных показателей в отношении сочетанного и изолированного поражения различных артериальных бассейнов. Полученные данные использованы для построения алгоритма обследования пациентов с атеросклерозом, с акцентом на выявление мультифокальных поражений на субклиническом уровне с целью наиболее ранней терапевтической коррекции.

Определен бассейн-специфичный характер взаимосвязи атеросклероза с компонентами МС, в частности, изолированного коронарного атеросклероза – с абдоминальным ожирением, атеросклероза ЭКА – с артериальной гипертензией, периферического атеросклероза – с нарушенной гликемией натощак. Мультифокальный атеросклероз чаще был ассоциирован с полным МС, что, с одной стороны, доказывает многофакторную природу сочетанного поражения артерий, а с другой стороны, позволяет определить направления превентивного лечения.

С целью объективизации неинвазивной диагностики МФА были определены количественные параметры оценки степени и значимости атеросклеротического поражения ЭКА (индекс пульсации и систоло-диастолическое отношение) и артерий нижних конечностей (АНК, изменение индекса пульсации от проксимальных к дистальным сегментам конечности). Для разграничения поражений, подлежащих консервативному ведению и хирургической коррекции, были рассчитаны их оптимальные пороговые значения. Полученные данные служат важным дополнением к существующим методам оценки значимости стенозирующих поражений в присутствии МФА.

Подтверждена взаимосвязь многососудистого поражения коронарных артерий с МФА, а также выявлены неинвазивные предикторы многососудистого коронарного атеросклероза.

Положения, выносимые на защиту

1. Атеросклеротическое поражение двух и более артериальных бассейнов у мужчин среднего возраста встречается в 2,6 раза чаще по сравнению с изолированным поражением и в большинстве случаев представлено сочетанным атеросклерозом коронарных и экстракраниальных артерий, а также мультифокальным поражением, среди изолированных поражений с наименьшей частотой (5%) регистрируется изолированное поражение периферических артерий.

2. Частота встречаемости метаболического синдрома возрастает с увеличением числа вовлеченных в атеросклеротический процесс отделов артериальной системы: от 46% при изолированном поражении одного бассейна до 82% при мультифокальном атеросклерозе, причем влияние компонентов метаболического синдрома носит бассейн-специфичный характер. Коронарный и экстракраниальный атеросклероз наряду с дислипидемией ассоциируется с абдоминальным ожирением и артериальной гипертензией, поражение артерий нижних конечностей взаимосвязано с нарушенной гликемией натощак, тогда как при мультифокальном поражении чаще регистрируется сочетание всех состояний, связанных с метаболическим синдромом.

3. Предикторами субклинического атеросклероза коронарных артерий при их изолированном поражении являются гипертриглицеридемия, снижение общего времени нагрузки и потребления кислорода в MET; экстракраниальных артерий – увеличение уровня СРБ и артериального давления; периферических артерий – курение, гипергликемия и снижение лодыжечно-плечевого индекса, тогда как увеличение уровня гомоцистеина, СРБ и снижение толерантности к физической нагрузке на фоне атерогенной дислипидемии и артериальной гипертензии служат предикторами субклинического мультифокального атеросклероза.

4. Результаты неинвазивного ультразвукового исследования артерий экстракраниального и периферического бассейнов обеспечивают высокую чувствительность (86 и 90%) и специфичность (71% и 90%) в оценке степени поражения при сравнении с данными интраоперационной верификации и превосходят показатели ангиографии при выявлении нестабильных атеросклеротических бляшек и аневризм.

5. При МФА выявлению гемодинамически значимых поражений экстракраниальных артерий, кроме клиничко-лабораторных показателей, способствует определение индекса пульсации и систоло-

диастолического отношения, для артерий нижних конечностей – оценка изменения индекса пульсации от проксимальных к дистальным сегментам конечности.

6. Многососудистое поражение коронарных артерий ассоциируется с МФА и сопровождается гипоальфахолестеринемией, хронической ишемией нижних конечностей, увеличением толщины комплекса интима-медиа, снижением общего времени нагрузки и снижением/отсутствием прироста фракции выброса при проведении стресс-эхокардиографии.

Личный вклад автора в получение результатов

Непосредственно автором проведен скрининг 565 пациентов, из числа которых, согласно критериям включения и исключения, произведен отбор пациентов в основную группу. Для формирования группы контроля скрининг был проведен среди 126 здоровых мужчин. Автор принимала непосредственное участие в процессе клинико-функционального и инструментального обследования пациентов, самостоятельно провела статистическую обработку и анализ отобранного материала, на основании чего разработала параметры неинвазивной оценки мультифокальных атеросклеротических поражений и алгоритм обследования пациентов.

Апробация и публикация материалов исследования

Степень достоверности результатов проведенного исследования определяется достаточным объемом выборки обследованных пациентов, а также использованием современных инструментальных методов обследования и подтверждена адекватными методами статистической обработки данных.

Основные результаты диссертационной работы представлены на Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Современные технологии функциональной и ультразвуковой диагностики в клинической медицине» (Санкт-Петербург, 2011, 2014, 2015, 2016 гг.); на Всероссийской конференции «Функциональная диагностика» (Москва, 2012, 2014, 2016); на Всероссийской научно-практической конференции и образовательном семинаре с международным участием «Оптимальная медикаментозная терапия в кардиологии» (Санкт-Петербург, 2013, 2014, 2015, 2016); на VIII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Здоровье – основа человеческого потенциала. Проблемы и пути их решения» (Санкт-Петербург, 2013); на IV Конгрессе Национальной ассоциации фтизиатров (Санкт-Петербург, 2015).

Основные положения диссертации отражены в 31 печатной работе, 5 из которых опубликованы в журналах, рекомендованных ВАК РФ.

Результаты исследования внедрены в научно-учебный процесс кафедры функциональной диагностики ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, в лечебно-диагностическую работу отделения функциональной диагностики клиники им. Э.Э. Эйхвальда и отделения сердечно-сосудистой хирургии №2 СЗГМУ им. И.И. Мечникова, а также клинико-диагностического центра ФГБУ НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 145 страницах печатного текста и состоит из введения, обзора литературы, 3-х глав, содержащих методы, результаты и обсуждение собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включившего 66 отечественных и 92 зарубежных источников. Работа содержит 35 таблиц и 19 рисунков.

ГЛАВА 1. ПРОБЛЕМА МУЛЬТИФОКАЛЬНОГО АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ СОСУДОВ

1.1. Терминология

В современной литературе имеется большое количество данных о высокой частоте встречаемости и клинической значимости одновременного атеросклеротического поражения сосудов нескольких артериальных бассейнов.

Традиционно сочетанным поражением считается наличие у пациента атеросклеротических изменений артерий двух сосудистых бассейнов. Поражение артерий двух и более бассейнов определяют как мультифокальный атеросклероз [Л.А. Бокерия с соавт., 2004].

Согласно клинико-функциональной классификации стеноокклюзирующих поражений, артериальная система условно разделена на четыре анатомо-функциональных бассейна: коронарный, церебральный, включающий экстра- и интракраниальные артерии, висцеральный и брюшной аорты с бассейном артерий нижних конечностей [А.В. Покровский, 1979; М.Е. DeBakey, 1976].

1.2. История вопроса

В работах европейских исследователей XIX века содержатся единичные упоминания о заболеваниях, связанных с атеросклерозом [А. Hammer, 1878; J. Cohnheim, 1882]. Долгое время случаи атеросклеротического поражения, в частности, коронарных артерий, регистрировались лишь при аутопсии [E. Leyden, 1884; H. Curschmann, 1891]. Отсутствие данных о клинической картине заболеваний, связанных с атеросклерозом, затрудняли его прижизненное распознавание. Работы W. Osler и L. Nektoen (1892-1899 гг.) были посвящены возможным механизмам развития инфаркта миокарда. Этап клинического изучения атеросклероза в нашей стране связан с именами В.П. Образцова и Н.Д. Стражеско [W.P. Obratzsow, N.D. Strachesko, 1910].

В условиях увеличения СС заболеваемости, обусловленной атеросклерозом, продолжалось изучение более глубоких механизмов формирования атеросклеротического поражения. Большую роль в изучении патогенеза атеросклеротического процесса сыграли труды R. Virchow (1862), которые спустя более 100 лет легли в основу так называемой теории «ответа на повреждение» [K. Ross, 1972]. С 80-х годов XX столетия по настоящее время продолжают исследования, начатые R.F. Furchgott и J.V. Zavadzki, о роли эндотелиальной

дисфункции в развитии атеросклеротического процесса. Основателем второй патогенетической липидной концепции атеросклероза стал патоморфолог Н.Н. Аничков. Позднее большой вклад в нее внесли американские исследователи М. Braun и J. Goldstein.

Генерализованный характер атеросклеротического процесса с риском формирования осложнений одновременно в нескольких сосудистых бассейнах отмечался в единичных наблюдениях уже в первой половине XX века. В 1938 г. Л.И. Фогельсон описал пациентов с инфарктом миокарда и симптомами ишемии в других бассейнах и отметил рецидивирующее течение заболевания. Системный характер атеросклеротического поражения отметил в своих работах М. DeBakey с соавт. при обследовании 5000 больных со стенозирующим атеросклерозом периферических артерий, выявив в 25% случаев сопутствующее поражение коронарных артерий (М. DeBakey, 1964). В 70-х годах XX века Н.К. Боголепов описал сочетание острых нарушений церебрального и коронарного кровообращения как цереброкардиальный синдром и определил его существенное влияние на прогноз пациента [Н.К. Боголепов, 1971]. В начале 80-х годов XX века в одной из клиник Кливленда (США) выявлены случаи сочетания атеросклеротического поражения коронарных, церебральных артерий, аорты и периферических артерий [N.F. Hertzler et al., 1981].

Традиционно большая тяжесть клинического течения и более высокая вероятность осложнений, в том числе фатальных, отмечалась при значимых (50% и более) сочетанных атеросклеротических поражениях [В.Н. Чернышев с соавт., 1988; Ю.В. Белов, 2000; А.В. Покровский, 2000; Л.А. Бокерия Л.А. с соавт., 2004; М.Е. DeBakey, 1976, F. Castriota et al., 1999; M.R. Back et al., 2000; E.S. Brilakis et al., 2009]. В более поздних исследованиях показана связь менее выраженных (до 50%) стенозирующих поражений с развитием сердечно-сосудистых осложнений [Барбараш О.Л., 2014].

В дальнейшем появились работы по целенаправленному выявлению сочетанного поражения артериального русла при острых нарушениях коронарного [В.Н. Каретникова с соавт. 2013; О.Л. Барбараш с соавт., 2014; D.L. Bhatt et al., 2009; A. Meizels et al., 2010; S. Subherval, 2012; T. Kohro, T. Yamazaki, 2013] и мозгового кровообращения [D. Calvet et al., 2010; M. Blanco et al., 2010; C. Cimminello et al., 2012], после реваскуляризации коронарных артерий [D.P. Taggart et al., 2010; О.Л. Барбараш, А.Н. Сумин, 2012; Y. Morikami et al., 2013; T. Miura et al., 2013], а также после реконструктивных операций на брюшной аорте и

артериях нижних конечностей [Л.С. Барбараш, 2010; Ж.Д. Кобалава, 2013; J.P. van Kuijk et al., 2010].

В последнее десятилетие тщательно изучается проблема ишемической болезни почек или ишемической нефропатии [Н.А. Мухин с соавт., 2008]. В исследованиях отечественных авторов подчеркивается возможность одновременного развития при ишемической болезни почек поражения СС системы в рамках кардиоренального синдрома. Особенностью кардиоренального синдрома авторы считают развитие характерного «порочного круга», при котором снижение функции почек вследствие ишемии приводит к появлению новых тропных к эндотелию факторов риска (в том числе, гипергомоцистеинемии) и прогрессированию атеросклероза почечных артерий, а также дальнейшему его распространению на другие артериальные бассейны [В.И. Подзолков; 2008].

Как следует из представленных данных, благодаря трудам отечественных и зарубежных исследователей, сегодня представление о генерализованном характере атеросклеротического процесса не вызывает сомнений. Данные эпидемиологических исследований свидетельствуют о широкой распространенности мультифокального атеросклероза в популяции [А.Н. Straten, 2010; Y. Morikami et al., 2013; T. Miura et al., 2013; R.E. Harscamp et al., 2014].

1.3. Эпидемиология

Данные о частоте встречаемости сочетанных и мультифокальных атеросклеротических поражений противоречивы. Как следует из табл. 1, частота выявления возможных сочетаний атеросклеротического поражения различных артериальных бассейнов, по данным отечественных и зарубежных авторов, колеблется в пределах от 7 до 65% (табл. 1).

Частота мультифокального атеросклеротического поражения сосудов составляет, по разным данным, от 10 до 90%. Подобная противоречивость, вероятно, связана с различными подходами в диагностике МФА: тогда как одни авторы выявляли МФА на основании данных анамнеза о перенесенных ранее сосудистых катастрофах, другие учитывали результаты инструментальных исследований или морфологической верификации в ходе операции или аутопсии.

Данные регистра REACH [D.L. Bhatt et al., 2010], а также других менее крупных исследований [D. Mukherjee et al., 2007; V. Bertomeu et al., 2008; I. Ferreira-González et al., 2009; A. Meizels et al., 2010] послужили основанием для активного выявления МФА с учетом не только клинических проявлений ишемии, но и субклинических признаков, выявляемых при целенаправленном обследовании.

**Таблица 1 - Частота встречаемости сочетанного поражения
различных артериальных бассейнов**

Авторы, год публикации данных	ЭКА+КА, %	КА+АНК, %	КА+ПА, %	ЭКА+АНК, %	ЭКА+ПА, %	АНК+ПА, %
Л.А. Бокерия с соавт., 2006	20	65	33	□	□	□
Ю.В. Белов, 2007	□	□	15,2	□	□	□
S. Garcia et al., 2008	□	25-50	□	25-30	□	10
S.S. Brar, 2008	31-46	-	-	□	□	□
T.G. Kwon, 2009	□	33-56	15-18	□	□	□
I.Q. Grunwald, 2010	□	□	7-30	□	14-18	34-45
A. Cam, 2010	□	□	□	□	□	28
T.V. Rooke, 2011	□	16	□	12-25	□	□
P. Poredos, 2012	10	15	□	7	□	□
S. Subherval, 2012	14	15	□	□	□	□
С.А. Абугов с соавт., 2013	□	30-60	□	40-60	□	□

Примечание: КА – коронарные артерии, ЭКА – экстракраниальные артерии; ПА – почечные артерии; АНК – артерии нижних конечностей.

Как следует из табл. 2, при использовании клинических критериев проявления атеросклеротического поражения одновременно в нескольких сосудистых бассейнах обнаруживаются у 10-30% пациентов. При использовании ультразвукового дуплексного сканирования для выявления стенозов некоронарных артерий у больных с ИБС частота выявления МФА составляла, по разным данным, от 25 до 94 %.

Ультразвуковые критерии диагностики МФА также различались у разных исследователей: одни авторы учитывали лишь значимые (>50%) стенозы, другие – наличие утолщения комплекса интима-медиа (КИМ) артериальной стенки. В данном случае различия полученных значений частоты встречаемости МФА ожидаемы: при увеличении степени учитываемых поражений уменьшается вероятность их выявления одновременно в нескольких артериальных бассейнах.

Таблица 2 - Частота встречаемости мультифокального атеросклероза

Авторы, год публикации данных	Число пациентов	Средний возраст участников, годы	Методы диагностики	Частота МФА, %
М.Е. DeBaakey, 1976	5000	Нет данных	Клинические	30,0-35,0
CAPRIE, 1996	19185	Нет данных	Клинические	26,3
REACH, 2003	67888	68,5±10,1	Клинические	19,4
R.A. Aqel, 2003	90	Нет данных	Ангиография	16,0
Л.А. Бокерия с соавт., 2004 г.	407	Нет данных	Ангиография + УЗИ	25,0-90,0
AGATHA, 2004	484	60,0±9,8	Клинические	35,7
И.А. Астатнина, 2004	239	Нет данных	УЗИ (↑ толщины КИМ)	81,6
A. Kabak-Ziembicka, 2004	558	58,8±9,2	УЗИ (↑ толщины КИМ)	94,0
В.С. Рафеенкова, 2005	100	49,8±0,7	УЗИ (↑ толщины КИМ + любые стенозы)	94,0
В.М. Авалиани, 2005	1255	55,6±7,2	Клинические	30,3
Р.Р. Коморовский, 2006	337	67,0±8,0	УЗИ (любые стенозы)	43,0
P. Poredos, B. Jug, 2007	952	63,7±10,7	УЗИ	42,0
F.A. Spenser, 2007	4480	72,3	Ангиография + УЗИ	13,5
PAMISCA, 2008	1410	≥40	Клинические	40
CRUSADE, 2009	95749	≥65	Клинические	12
Т.В. Балахонова, 2009	49	43,0±5,0	УЗИ (любые стенозы)	91,8
D. Calvet, 2010	274	35,0-75,0	МСКТ (стенозы >50%)	18,0
А.Н. Сумин с соавт., 2012	1018	59,0±12,0	Ангиография + УЗИ	31,5

Примечание: МФА – мультифокальный атеросклероз; УЗИ – ультразвуковое исследование; КИМ – комплекс интима-медиа; МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография.

При использовании ангиографических методов диагностики МФА, наряду с ультразвуковыми и клиническими, частота выявления значимых поражений двух и более артериальных бассейнов составляла в среднем 15-30% (табл. 2).

Многие авторы указывают на преобладание частоты мультифокальных поражений в старших возрастных группах [А.Т. Timóteo et al., 2010; A. Kablak-Ziembicka et al., 2010].

Традиционно отмечается, что средний возраст больных с МФА был старше, чем возраст пациентов с изолированным поражением одного артериального бассейна [Т. Przewłocki et al, 2009; А. Drohomirecka et al., 2010]. Так, в регистре клиники Мейо (США) приводятся значения среднего возраста $71,1 \pm 10,2$ и $65,0 \pm 12,0$ лет, в группах с мультифокальным и изолированным поражением, соответственно [М. Singh et al., 2004]. В отечественных исследованиях возраст также отнесен к числу независимых предикторов генерализации атеросклероза. Однако, по данным А.Н. Сумина с соавт., у пациентов моложе 60-ти лет поражение двух и более артериальных бассейнов выявлено в 27,5% случаев, то есть в 1,5 раза чаще, чем у пациентов всех возрастов в регистре REACH, в том числе его российской ветви (21,4%) [Е.П. Панченко, 2009]. В исследовании А. Drohomirecka с соавт. (2013) значимые стенозы сонных артерий ($\geq 50\%$) выявлены у 12,7% пациентов моложе 60 лет, обследованных перед операцией реваскуляризации миокарда.

При анализе гендерных различий частоты встречаемости МФА также отмечаются противоречивые данные. Если по одним данным, фактором риска мультифокального поражения является принадлежность к мужскому полу [D.L. Bhatt et al., 2009; J.P. van Kuijk et al., 2010], то по данным А. Meizels et al. (2010), женский пол предрасполагает к генерализованному течению атеросклеротического процесса. Вероятно, с целью объективной оценки распространенности МФА среди женщин необходимо принимать во внимание не только их возраст, но и состояние эндокринной системы, а также наличие других метаболических нарушений. Так, к примеру, данные некоторых авторов свидетельствуют о том, что при наличии сахарного диабета 2-го типа соотношение мужчин и женщин с МФА практически одинаково, тогда как при его отсутствии у мужчин в 2 раза чаще определяются значимые сочетанные поражения, нежели у женщин [Е.М. Elmore et al., 2003].

Отдельные эпидемиологические исследования посвящены анализу различий распространенности мультифокального и сочетанного атеросклероза среди представителей разных этнических групп, проживающих в одном регионе, и среди представителей одной этнической группы, проживающих в разных географических регионах [Р.С. Bennett et al., 2011]. Установлено, что распространенность сочетанного поражения коронарных и церебральных артерий в популяции афроамериканцев достоверно ниже по сравнению с европейской популяцией [Н. Ueshima, 2000; А.В. Newman, 2001]. В то же время среди афроамериканцев отмечается более высокая смертность

от острого нарушения мозгового кровообращения по сравнению с европейской популяцией [А.Л. Комаров, Е.П. Панченко, 2004].

В исследовании SHARE (2000) проводилось сравнение частоты встречаемости ИБС и атеросклероза сонных артерий в трех этнических группах населения Канады: европейского, китайского и южноазиатского происхождения. Установлена наибольшая распространенность данных заболеваний в южноазиатской этнической группе (11% против 5% и 2%, соответственно, в группах европейского и китайского происхождения). В группе лиц южноазиатского происхождения чаще регистрировались нарушения толерантности к глюкозе, изменения липидограммы атерогенного характера (гипоальфахолестеринемия, гипертриглицеридемия), а также повышение уровня фибриногена, гомоцистеина, липопротеина А и ингибитора активатора плазминогена.

По результатам крупного эпидемиологического исследования Seven Countries Study (1964), наиболее высокий уровень смертности от ИБС и ишемического инсульта наряду с высокими средне-популяционными значениями концентрации общего холестерина были зарегистрированы в Финляндии, самые низкие – в Японии [А. Keys, 1970].

При анализе гендерных различий степени риска развития сердечно-сосудистых заболеваний в этнических группах в ходе эпидемиологических исследований получены данные о значимом преобладании риска ИБС среди мужчин в европейской популяции, тогда как в азиатской этнической группе степень риска ИБС у мужчин и женщин различалась в меньшей степени [Т.У. Wang et al., 2007].

В исследовании Национальной службы здоровья и питания NHANES (1999-2006), включившем более 11000 пациентов, риск сердечно-сосудистых осложнений в афроамериканской популяции был существенно более низким как среди мужчин, так и среди женщин, по сравнению с пациентами европейской этнической принадлежности. Среди женщин афроамериканского происхождения в постменопаузе, напротив, риск СС заболеваний был выше, по сравнению с женщинами европейской этнической принадлежности, включенными в исследование результатов заместительной гормональной терапии [Е.У. Kuklina et al., 2009].

На территории бывшего СССР различия по распространенности ИБС и ее факторов риска выявлены между коренным населением и мигрантами в Якутии [Ю.П. Никитин, 2006], Латвии [С.К. Малютина, 2006], Самарканде [А.М. Вихерт, 1995], Ташкенте [М.С. Абдуллаходжаева], Бишкеке и Ашхабаде [А.М. Кузнецов, 2008].

Исследования, посвященные распространенности мультифокального атеросклероза среди российских граждан различных этнических групп, достаточно немногочисленны, но представляют большой интерес в связи с климатической неоднородностью территории нашей страны и значительной этнической гетерогенностью населения. По данным Ю.П. Никитина (2006), изучавшего смертность от СС заболеваний в Сибири, наиболее высокие показатели смертности получены среди пришлого (европеоидного) населения. Среди коренных жителей Сибири, по данным автора, в различных этнических группах структура заболеваемости имела свои особенности. Так, среди жителей юго-восточной Сибири намного чаще регистрировалась артериальная гипертензия и острые нарушения мозгового кровообращения на фоне относительно меньшей распространенности ИБС [Ю.П. Никитин, 2006].

Понимание эпидемиологии МФА в этнических группах является актуальным, учитывая, что доля этнических меньшинств в Европе, Северной Америке и России непрерывно увеличивается. Согласно последнему докладу Организации Объединенных Наций, Российская Федерация занимает второе место в статистике глобальной миграции. Численность иностранных мигрантов в 2011 году составила 11 млн человек. С тех пор, по данным официальной статистики Федеральной миграционной службы, в 2012-м году на территорию РФ въехало около 16 млн, в 2013-м году – 17 млн, в 2014 году – около 10 млн иностранных граждан [Ю.О. Шматко, 2014].

1.4. Особенности атеросклеротического поражения в различных сосудистых бассейнах

Механизмы развития атеросклеротического поражения в целом едины. Атеросклеротическому поражению подвержены артерии среднего и крупного калибра, преимущественно эластического и мышечно-эластического типа. Локализация поражения чаще соответствует участкам артериального русла, где отмечаются наиболее выраженные гемодинамические нагрузки – в местах отхождения крупных ветвей (в области дуги аорты и ее брюшного отдела, в области бифуркации подвздошных, бедренных, сонных, коронарных артерий и т.д.).

Однако можно выделить характерные особенности течения процесса в каждом сосудистом бассейне. Структурно-функциональные особенности артериальных бассейнов, наличие наследственной предрасположенности определяют характер и темпы прогрессирования атеросклеротического поражения. Традиционные факторы риска

возникновения сердечно-сосудистых событий оказывают свое преимущественное влияние в различных артериальных бассейнах. Так, важную роль в прогрессировании ИБС играет дислипидемия, в развитии нарушений мозгового и почечного кровообращения – артериальная гипертензия, а при манифестации облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей – курение и наличие сахарного диабета [W.B. Kannel, P.A. Wolf, 2006].

1.4.1. Роль наследственности при атеросклерозе различной локализации

Данные генетических исследований свидетельствуют о наличии наследственной предрасположенности не только к развитию атеросклеротического поражения, но и к определенной его локализации [G. Christopher et al., 2014; S. Sultan et al., 2015].

Механизмы реализации данной предрасположенности требуют дальнейшего изучения. В литературе можно встретить различные гипотезы о связи определенных аллелей генов аполипопротеинов, липопротеиновых рецепторов и ключевых ферментов липопротеинового метаболизма с риском развития атеросклероза определенной локализации, но они требуют доказательств [В.И. Скворцова с соавт., 2003; C. Kessler et al, 1997; P.K. Shah, 1998; A.D. Hingorani et al, 1999; V.D. Chiodini et al., 2003; S. Elmariah, 2013].

Другим патогенетическим механизмом развития атеросклеротического процесса служит нарушение функциональных свойств эндотелия, которое лежит в основе ангиодистонии. В связи с этим несомненный интерес представляет изучение генов, продукты которых участвуют в регуляции сосудистого тонуса.

Кроме того, перспективным представляется изучение генов системного воспалительного ответа, генов, регулирующих артериальное давление, свертываемость крови и процессы фибринолиза.

1.4.2. Особенности строения сосудистой стенки различных артериальных бассейнов

Преимущественная локализация и морфологические особенности атеросклеротического поражения, вероятно, могут быть связаны с гемодинамическими и структурными особенностями вовлеченных артерий, в том числе наследственными. Так, по данным ангиографии, обращает внимание сходство топографического строения коронарных сосудов у близких родственников [A.R. Kagan et al., 1976].

Существуют также хорошо изученные различия артерий различных бассейнов, связанные с ультраструктурой сосудистой стенки. Например,

стенки церебральных артерий разного калибра, от магистральных артерий шеи (сонных, позвоночных) до более мелких ветвей, значительно тоньше, чем стенки артерий аналогичного калибра другой локализации. Другая особенность строения стенки церебральных артерий заключается в формировании преимущественно в местах деления сосудов большого количества так называемых «подушек» (polsters) с высоким содержанием гладких и эластических волокон и богатой иннервацией [Н.Н. Яхно с соавт., 1995].

Общая сонная артерия, так же как и аорта, относится к сосудам эластического типа, что объясняет возникновение в ней ксантомных клеток. Уменьшение толщины КИМ в ответ на гиполипидемическую терапию может быть связано с обратимостью повреждений за счет преобладания ксантомных клеток над фиброзными изменениями [Н.Н. Hodis, 1996]. Благодаря удобству визуализации и возможности медикаментозной коррекции показатель толщины КИМ сонной артерии используется в различных клинических исследованиях в качестве независимого предиктора заболеваний, связанных с атеросклерозом, в том числе как конечная точка [J. Janzen, 2004; T. Mazzone et al, 2006].

Область бифуркации сонной артерии, так же как и проксимальные участки коронарных артерий, занимает промежуточное положение между эластическим и мышечным типами сосудов. В этих участках наиболее часто локализуются атеросклеротические бляшки, в том числе в молодом и среднем возрасте.

Внутренняя сонная и поверхностная бедренная артерии – преимущественно мышечные артерии, в них наблюдаются атеросклеротические поражения сходного характера [S. Dalager, 2007]. При этом повреждения с «пенистыми» клетками более свойственны внутренней сонной артерии [J. Janzen, 2004].

1.4.3. Морфологические особенности атеросклеротического повреждения

Атеросклеротические бляшки сонных артерий, в отличие от богатых липидами бляшек в коронарных артериях, отличаются гетерогенной фиброзной структурой с высоким содержанием коллагена [S. Gladov et al., 1988; V. Fuster, 1999]. Атеросклеротические бляшки в бедренных артериях имеют также фиброзную, но чаще гомогенную структуру [R. Ross et al., 1984]. Структура и геометрия АСБ оказывают существенное влияние на механизм ее повреждения в ходе формирования атеротромботических осложнений [S. Dalager et al., 2007].

К возникновению острого коронарного синдрома в 75% случаев приводит разрыв нестабильной АСБ, расположенной эксцентрично в коронарной артерии [M.J. Davies, 1990; A. Farb et al., 1996].

Повреждение АСБ сонных артерий происходит чаще по механизму формирования интрамуральной гематомы или диссекции, вероятность которых возрастает с увеличением систолического артериального давления

и резистентности сосудистой стенки [V. Fuster, 1999]. Причиной артерио-артериальных эмболий, приводящих к развитию транзиторных ишемических атак и атеротромботических инсультов, традиционно считается разрыв богатых липидами АСБ сонных артерий, типичных для коронарного бассейна [S. Gladov et al., 1988].

Острый тромбоз или артерио-артериальная эмболия служат причиной окклюзии брюшной аорты и подвздошных артерий не более, чем в 1/3 случаев. Чаще сужение просвета прогрессирует постепенно за счет увеличения стенозирующей просвет сосуда фиброзной атеросклеротической бляшки [H.C. Stary, 2000].

1.4.4. Локализация атеросклеротических изменений

Как и механизмы повреждения АСБ, особенности их локализации в целом едины во всех артериальных бассейнах и определяются описанными выше гемодинамическими и анатомическими характеристиками.

Атеросклеротическое поражение церебральных артерий, как правило, распространяется на экстра- и интракраниальные отделы сонных и позвоночных артерий, а также артерии Виллизиева круга. Наиболее часто стенозирующие АСБ обнаруживаются на проксимальных участках внутренних сонных артерий (ВСА) и в области бифуркации общих сонных артерий (ОСА). Наружные сонные артерии (НСА), как правило, в меньшей степени подвержены стенозирующим поражениям, что позволяет функционировать анастомозам между системами ВСА и НСА [В.И. Скворцова, 2007].

В бассейне коронарных артерий наиболее выраженные изменения преобладают в передней межжелудочковой артерии, по сравнению с поражениями огибающей и правой коронарной артерий. Для проксимальных участков характерны концентрические, а для дистальных – эксцентрические АСБ [A.R. Kagan, 1976]. Патоморфологи утверждают, что механизм повреждения бляшки коронарной артерии определяется степенью стенозирования артерии: на фоне гемодинамически значимых (>50%) стенозов тромбоз чаще происходит вследствие эрозии эндотелия, тогда как при незначимых (<60%)

сужениях атеротромбоз связан с разрывом нестабильной АСБ [M.J. Davies, 1996].

Наиболее характерными локализациями поражения периферических артерий являются области бифуркации брюшной аорты, подвздошных и бедренных артерий. Преимущественно поражается задняя (наиболее удаленная от передней поверхности тела) стенка сосуда, с чем связано снижение чувствительности ангиографии в оценке степени поражения в данном бассейне [J.A. Beckman, 2006].

1.4.5. Взаимное влияние атеросклеротических поражений различных сосудистых бассейнов

Клиническое значение выявления МФА определяется наличием менее благоприятного прогноза у данных пациентов, необходимостью комплексного подхода в диагностике и лечении. Так, по данным регистра ACTION (2013), пациентам с обострением ИБС на фоне МФА реже проводили реваскуляризацию коронарных артерий, также были ограничены возможности применения гиполипидемической терапии [E.S. Brilakis, 2014]. У пациентов этой же категории в регистре REACH (2009) мероприятия по вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (контроль уровня артериального давления, глюкозы и общего холестерина) были менее эффективными [P.P. Casoub et al., 2011]. В этой группе пациентов частота сердечно-сосудистых осложнений в течение 2-х лет в 1,6 раза превышала данный показатель среди больных с поражением одного артериального бассейна [C. Suárez et al., 2010]. Ухудшение прогноза при наличии сочетанного поражения нескольких артериальных бассейнов отмечается также в группах пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения [S. Sen, 2009] или периферическим атеросклерозом [J.P. van Kuijk et al., 2010] и острым коронарным синдромом при проведении им хирургической или эндоваскулярной реваскуляризации миокарда [V. Aboyans et al., 2005; A. Meizels et al., 2010].

Возможные механизмы данного влияния при МФА активно изучаются. В литературе описаны транзиторные нарушения церебрального кровообращения вследствие снижения сократимости миокарда при ИБС. В свою очередь, атеросклероз сосудов головного мозга принято считать одним из экстракардиальных факторов, влияющих на прогноз ИБС. Другой механизм мультифокального атерогенеза и атеротромбоза предполагает роль системного сосудистого воспаления, в связи с чем ряд современных исследований посвящен разработке и клиническим испытаниям препаратов, воздействующих на воспалительный процесс при острых и хронических формах

заболеваний, обусловленных атеросклерозом. В настоящее время актуально эффективное применение статинов, в числе плейотропных эффектов которых, наряду с традиционным липидснижающим действием, установлена также способность подавления активности системного воспаления [И.П. Каминский с соавт., 2013; S.H. Arampatzis, 2012].

1.5. Клинико-функциональные особенности мультифокального атеросклероза

При множественном атеросклеротическом поражении заболевание в течение длительного времени может протекать бессимптомно, что определяется как степенью стенозирования, так и возможностями коллатерального кровообращения. Так, в значительной части случаев даже при окклюзии артерии клинические симптомы могут отсутствовать. Острая манифестация атеросклеротического процесса в различных бассейнах (острый коронарный синдром, острое нарушение мозгового кровообращения, острая ишемия нижних конечностей) возникает, как правило, вследствие атеротромбоза. Клиническими предвестниками острых сосудистых событий могут быть преходящие нарушения кровообращения (транзиторные ишемические атаки, нестабильная стенокардия, критическая ишемия нижних конечностей).

Учитывая мультифокальный характер атеросклеротического процесса, а также его частое бессимптомное течение, своевременное выявление, количественная и качественная оценка стенозирующих поражений во всех анатомо-функциональных бассейнах представляют актуальное направление в практической медицине.

С целью определения тактики ведения пациентов с МФА необходимо четко представлять локализацию, протяженность, степень, морфологию и функциональные параметры поражений. В частности, в настоящее время доказано, что значительную роль в формировании острых сосудистых событий играет не только степень стенозирования артерии, но и стабильность АСБ (склонность их к распаду и/или разрыву покрышки). При определении локализации поражения необходимо помнить, что преимущественное расположение бляшек в некоторой степени определяется особенностями локальной гемодинамики. Как упоминалось выше, АСБ часто находятся в области бифуркации либо деформации артерии, где наиболее выражено сопротивление кровотоку. В ряде работ сообщается, что высокое сопротивление способствует формированию прочной фиброзной капсулы бляшки и обеспечивает ее стабильность. Напротив, при низком сопротивлении, а также на фоне

активации провоспалительных факторов крови, фиброзная покрышка истончается, что приводит к нестабильности бляшки [W.Jr. Insull, 2009; K. Koskimas et al., 2009]. Некоторые авторы предполагают, что крупные АСБ с плотной фиброзной покрышкой менее склонны к разрыву, но при этом обуславливают выраженную клиническую симптоматику. В то же время, при их разрыве вероятно формирование тромботической окклюзии крупной артерии вследствие высвобождения в просвет сосуда больших количеств прокоагулянтных факторов. Наличие мелких бляшек чаще связано с асимптомным течением заболевания. В то же время мелкие АСБ, по мнению исследователей, могут быть значительно менее стабильными, их эрозии или разрывы могут приводить к формированию артерио-артериальных эмболий и, как следствие, к острым сосудистым событиям [P. Libby et al., 2002]. По другим данным, напротив, для гемодинамически незначимых стенозов (< 50%) характерны гомогенные, следовательно, стабильные АСБ, тогда как для стенозов более 50% – АСБ с гетерогенной структурой (осложненные изъязвлением или кровоизлиянием).

Роль гемодинамически незначимого (<50%) бессимптомного (субклинического) атеросклероза изучалась в исследовании COURAGE [T.E. Kottke, 2011]. По его результатам, прогноз заболевания существенно не отличался при сравнении с группой пациентов со значимыми поражениями, которым проводилась эндоваскулярная коррекция атеросклероза с хорошим клиническим результатом. Таким образом, развитие сердечно-сосудистых осложнений у пациентов может определяться наличием малых АСБ на участках артериального русла за пределами зоны значимого стенозирования и их дестабилизацией.

Иными словами, в то время как постепенное прогрессирование заболевания с развитием клинической симптоматики позволяет вовремя установить проблему и начать лечение, опасность сочетанного субклинического атеросклероза заключается в сложности его своевременной диагностики и высоком риске осложнений.

1.5.1. Роль традиционных факторов риска и компонентов метаболического синдрома при мультифокальном атеросклерозе

Несмотря на значительные успехи, достигнутые в области диагностики и лечения заболеваний СС системы, связанных с атеросклерозом, а также внедрение в широкую клиническую практику реперфузионной терапии, эндоваскулярных вмешательств и антитромбоцитарных препаратов, подавляющее большинство пациентов имеют неблагоприятный прогноз. К примеру, по результатам ранее проведенных немногочисленных исследований, пациенты с инфарктом

миокарда и атеросклеротическим поражением некоронарных артериальных бассейнов (церебральный, почечный, нижних конечностей) имеют высокий риск развития острых сосудистых осложнений в указанных бассейнах, даже при наличии «гемодинамически незначимых» стенозов [Д.Г. Иоселиани, 2009].

В развитии и прогрессировании мультифокального атеросклероза важную роль играют факторы риска. Понятие ФР было введено в конце 40-х годов прошлого столетия. На сегодняшний день известно более двухсот факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, и ежегодно их число прогрессивно увеличивается. Факторы риска принято разделять на две группы: немодифицируемые, воздействие на которые невозможно, и модифицируемые, поддающиеся как немедикаментозной, так и медикаментозной коррекции. Раннее выявление модифицируемых ФР и воздействие на них – основа первичной и вторичной профилактики заболеваний, обусловленных атеросклеротическим поражением сосудов.

За последнее десятилетие были опубликованы международные рекомендации по выявлению и коррекции основных ФР сердечно-сосудистых заболеваний. Отмечается тенденция к ужесточению диагностических критериев и более агрессивный подход к подбору терапии [P. Greenland et al., 2010].

Для комплексного учета взаимовлияния ФР широкое распространение получила стратегия оценки суммарного СС риска. Наиболее часто в клинической практике используются Фрамингемская шкала риска и европейская шкала риска SCORE [M. Matheni et al., 2011].

В нашей стране наиболее часто используется шкала SCORE, разработанная на основе данных исследований, проведенных в российской популяции, с учетом социально-этнических характеристик страны. С помощью данной шкалы можно прогнозировать возможный риск развития смертельных случаев всех заболеваний, связанных с атеросклерозом. В условиях широкого распространения артериальной гипертензии в популяции и появления современных эффективных антигипертензивных средств в 2013 г. в странах Скандинавии шкала SCORE была модифицирована с учетом уровня исходного артериального давления и характера гипотензивного лечения, в результате чего разработана шкала ASCORE, рекомендованная к применению в современной практике [D. Prieto-Merino et al., 2013].

В то же время в последние 10 лет появилось большое количество сообщений о недостаточной прогностической ценности приведенных шкал [U.A. Ajani, E.S. Ford., 2006; K.O. Akosah et al., 2003; J.S. Berger et al., 2010; W. Rosamond et al., 2008]. Данный факт авторы связывают, во-

первых, с весьма ограниченным набором ФР, использованных в обеих моделях, во-вторых, со снижением предсказательной способности в различных этнических группах, в-третьих, с недостаточным количеством конечных точек, включенных во Фрамингемскую шкалу (шкала предназначена для оценки риска нефатального инфаркта миокарда и смерти от ИБС, в ней не учтены другие СС события). Применение существующих алгоритмов оценки СС риска, основанных на выявлении традиционных ФР, среди мужчин среднего возраста приводит к выделению обширного контингента лиц промежуточного риска, куда ошибочно могут быть отнесены также пациенты высокого риска, требующие комплексного дифференцированного подхода в лечении [Т. Sehestedt et al., 2010].

Сложность оценки СС риска во многом определяется патофизиологическими особенностями острых сердечно-сосудистых катастроф: чаще всего они развиваются вследствие нарушения целостности атеросклеротической бляшки на фоне гемодинамически незначимых поражений, часто сопровождающихся адаптивным ремоделированием артерии (феномен Glagov), что снижает прогностическую ценность нагрузочных тестов, позволяющих выявить функционально значимые стенозирующие процессы.

По данным ряда крупных эпидемиологических исследований, в популяции взрослого населения сочетание двух ФР встречается в 4,3–12,9% случаев, трех факторов – в 4,8–7,6% [М. В. Зыков, 2012; N. Despotovic et al., 2002; A. Budaj et al., 2005; M.A. Cavender et al., 2009; P. Morillas et al., 2009]. Отечественными авторами было показано, что в изолированном виде факторы риска встречаются лишь в 10-15% случаев. Сочетание трех ФР и более зарегистрировано у 32% пациентов [К.С. Шафранская, 2011]. В ходе исследования PROCAM было показано, что сочетание двух и более факторов риска СС заболеваний приводит к значительному увеличению числа случаев внезапной смерти и острых ишемических событий [G. Assmann et al., 1998].

В ряде случаев сочетание ФР не является результатом их математического суммирования, напротив, между ними обнаруживается патогенетическая связь. Так, при наличии у пациента тканевой инсулинорезистентности, гиперинсулинемии, нарушения толерантности к глюкозе (НТГ), первичной артериальной гипертензии, дислипидемии, а также абдоминального ожирения принято говорить о наличии метаболического синдрома. По мнению некоторых исследователей, наличие МС обуславливает 3-5-кратное увеличение СС риска за счет взаимодействия генетических, патохимических и патофизиологических факторов [Н.М. Беляков с соавт., 2005; Ю.И. Рагино, 2009]. В связи с

этим для обозначения данного состояния в литературе также предлагается термин «синдром кластера факторов риска» атеросклероза и сахарного диабета [Matsuzawa Y. et al., 2011; Olivieros E. et al., 2014].

В настоящее время специалисты Европейского общества по гипертонии/ Европейского общества кардиологов (ESH/ESC, 2013) при оценке степени долгосрочного риска СС осложнений в клинической практике рекомендуют целенаправленное выявление компонентов МС, в особенности у мужчин старше 45-ти лет и женщин старше 55-ти лет. В исследовании С.Ю.Чубриевой (2009) было выявлено, что среди лиц женского пола, обращающихся за медицинской помощью и имеющих признаки МС уже в репродуктивном возрасте (до 45 лет), данный симптомокомплекс встречается в 17% случаев. Возможно, у мужчин развитие атеросклероза на фоне МС также возникает в более раннем возрасте, в связи с чем целесообразно проведение скрининга на предмет МС у мужчин без клинических симптомов. В клинической практике часто приходится сталкиваться с «неполным» МС в случае, если у пациента имеются не все перечисленные компоненты. Так, до разработки общепринятых критериев МС, в исследовании российских авторов (1995-1999) у лиц мужского пола среднего возраста, страдающих ИБС в сочетании с артериальной гипертензией и гиперинсулинемией, полный МС наблюдался в 62% случаев [С.Ю. Чубриева, 2000], и отмечалась прямая корреляция уровня инсулина с артериальной гипертензией, степенью ожирения и абдоминальным распределением жира, гликемией, уровнем триглицеридов (ТГ) и процессами перекисного окисления липидов.

Частота встречаемости метаболического синдрома при МФА достигает 60%, что в 2 раза выше частоты выявления МС при изолированном поражении одного артериального бассейна. Более того, у пациентов с МФА преобладает наличие полного кластера МС, нежели его отдельных компонентов [Ю.И. Рагино, 2012; З.Р. Хайбуллина с соавт., 2014; P.L. Huang, 2009]. Причем среди лиц трудоспособного возраста распространенность МС практически не уступает частоте встречаемости данного состояния в старших возрастных группах [Roberson L.L. et al., 2013]. В проспективном исследовании с участием более 100 тыс. человек установлено, что полный МС имеет наибольшее прогностическое значение среди пациентов до 65 лет [Thomas N. et al., 2010; Pohjantahti-Маaroos H., Palomaki A., 2011].

По данным исследований роли компонентов МС в вовлечении в атеросклеротический процесс различных артериальных бассейнов установлено, что при МФА с поражением коронарных (КА) и экстракраниальных артерий наиболее часто встречается артериальная

гипертензия, ожирение и гиперхолестеринемия; коронарных и периферических, ЭКА и АНК – гипертриглицеридемия без ожирения; при поражении всех трех сосудистых бассейнов полный кластер МС встречается в 60% случаев, что в 2 раза превышает частоту выявления МС при изолированном поражении одного артериального бассейна [Гаврилова Н.Е. с соавт., 2013; Хайбуллина З.Р. с соавт, 2014].

В настоящее время специалисты ESH и ESC (2013) при оценке степени долгосрочного риска сердечно-сосудистых осложнений в клинической практике рекомендуют использование понятия МС, в особенности у мужчин старше 45-ти лет и женщин старше 55-ти лет. Несмотря на то, что концепция оценки СС риска в рамках МС находит все большее число приверженцев, до настоящего времени не существует четкого определения понятия МС. Соответствующие критерии МС, предложенные ВОЗ (1999), АТР III (Adult Treatment Panel III, 2001), ААСЕ (American Association of Clinical Endocrinologists, 2002), EGIR (European Group of Insulin resistance, 2002), IDF (International Diabetes Federation, 2005, 2009, 2014), ВНОК (Всероссийское научное общество кардиологов, 2009), а также другими ассоциациями, существенно различаются, а в ряде положений противоречат друг другу.

При сравнении прогностической значимости оценки СС риска в рамках МС с результатами применения Фрамингемской шкалы, выявляются определенные несоответствия. В частности, гипертриглицеридемия, входящая в состав классификации МС, не входит во Фрамингемскую шкалу риска.

Эксперты согласительной группы IDF (2005) предложили исследовать ряд дополнительных факторов (табл. 3), вероятно, связанных с МС, с целью определения их прогностического значения и значимости в разных этнических группах, а также для возможной модификации определения МС («платиновый стандарт определения МС»).

По мнению исследователей Национальной липидной ассоциации США, (NLA, 2012), ГГЦ и повышенный уровень СРБ, как маркера эндотелиальной дисфункции и воспаления, являются независимыми факторами инсулинорезистентности и сердечно-сосудистых осложнений, которые по прогностической ценности не уступают другим компонентам, входящим в структуру МС.

**Таблица 3 - Дополнительные критерии метаболического синдрома
для дальнейшего исследования**

Дополнительные факторы	Критерии диагностики
Характер распределения жира в организме	Общее распределение подкожной жировой клетчатки (DXA)
	Центральное распределение подкожной жировой клетчатки (КТ/МРТ)
	Биомаркеры жировой ткани: лептин, адипонектин
	Содержание жира в печени (MRS)
Атерогенная дислипидемия (помимо повышенного уровня ТГ и снижения ХС ЛПВП)	Аполипопротеин В
	Мелкие частицы ЛПНП
Нарушение углеводного обмена	Пероральный глюкозотолерантный тест
	Уровень инсулина/проинсулина натощак
Резистентность к инсулину (помимо гипергликемии натощак)	НОМА-IR
	Резистентность к инсулину по минимальной модели Бергмана
	Повышенный уровень свободных жирных кислот (натощак или при проведении перорального ГТТ)
	Резистентность к инсулину по данным clamp-теста
Нарушение сосудистой регуляции (помимо АГ)	Оценка дисфункции эндотелия
	Микроальбуминурия
Провоспалительный статус	Повышенный уровень СРБ
	Повышенный уровень провоспалительных цитокинов (ФНО, IL-6)
	Снижение уровня адипонектина в плазме
Протромботический статус	Фибринолитические факторы
	Факторы свертывания (фибриноген и пр.)
Гормональные факторы	Гипофизарно-надпочечниковая система

Примечание: ТГ – триглицериды, ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, АГ – артериальная гипертензия, DXA – Dual energy-X-ray absorbtometry – рентгеновская абсорбциометрия, MRS – magnetic resonance spectroscopy – магнитно-резонансная спектроскопия, ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, НОМА-IR – homeostatic model assessment – оценка резистентности к инсулину гомеостатической моделью, ГТТ – глюкозотолерантный тест, СРБ – С-реактивный белок, ФНО – фактор некроза опухолей, IL-6 – интерлейкин 6.

1.5.2. Роль воспалительных механизмов при мультифокальном атеросклерозе

В связи с тем, что в группе пациентов с МФА мероприятия по первичной и вторичной профилактике воздействия модифицируемых факторов риска имеют наименьший успех по сравнению с пациентами с изолированным поражением, можно предполагать наличие иных механизмов прогрессирования атеросклероза и развития острых сосудистых катастроф.

В ходе рандомизированного проспективного клинического испытания JUPITER [Ridker P.M.et al., 2005], установлено, что важную

роль в формировании генерализованного атеросклероза играют процессы субклинического воспаления, способствующие формированию нестабильных бляшек и возникновению атеротромботических осложнений.

Во многих работах рассматривается роль воспаления и дисфункции эндотелия в атерогенезе, а также патогенезе метаболического синдрома [Столов С.В., 2006; Lawes С.М. et al., 2004], активно ведется поиск возможных маркеров воспаления, ассоциированных как с МФА, так и с метаболическим синдромом.

Так, согласно теории, предложенной О.П. Шевченко (2005), СРБ, фактор некроза опухолей- α , интерлейкины-6 и 18 оказывают системный провоспалительный эффект, который лежит в основе возникновения атеротромботических осложнений со стороны любого артериального бассейна.

При анализе различий активности субклинического воспаления у пациентов с острым коронарным синдромом в зависимости от числа пораженных коронарных артерий и наличия сочетанного поражения некоронарных бассейнов О.Л. Барбараш и В.В. Кашталап установили достоверные предикторы тяжести коронарного и мультифокального атеросклероза. Уровень СРБ, интерлейкина-6 и 12, а также фактора некроза опухолей- α был достоверно выше у пациентов с многососудистым поражением КА и мультифокальным атеросклерозом [Барбараш О.Л., Кашталап В.В., 2012].

В другом исследовании установлена взаимосвязь количества пораженных артериальных бассейнов, как с гиперхолестеринемией, гипертриглицеридемией и абдоминальным ожирением, так и с уровнем СРБ, а также положительная корреляция концентрации СРБ с индексом массы тела, механизм которой авторы связывают с воздействием адипоцитокинов. Наиболее выраженные признаки системного воспаления регистрировались при МФА с поражением АНК [Хайбуллина З.Р., Косникова И.В., 2014].

1.5.3. Структурно-функциональные параметры атеросклеротического поражения артериального русла

Ряд неинвазивных тестов рассматриваются как потенциальные средства выявления субклинического атеросклероза и оценки СС риска у лиц без симптомов сердечно-сосудистых заболеваний. Однако вопрос о целесообразности их использования при скрининге остается спорным [J.N. Cohn et al., 1996]. К подобным тестам относят определение ЛПИ, степени кальциноза коронарных артерий, толщины КИМ сонной

артерии и электрокардиографические и эхокардиографические исследования с физической нагрузкой [S. Mora et al., 2005].

Ранняя диагностика атеросклероза в клинической практике стала возможна относительно недавно, когда в арсенале клинициста появился метод ультразвукового исследования артерий, позволяющий определить количественные и качественные характеристики атеросклеротического процесса. Многие авторы отводят ультразвуковому методу роль скрининга. Согласно рекомендациям по реваскуляризации миокарда ESC/EACTS (Европейской ассоциации по кардиоторакальной хирургии, 2014), обследование пациентов, у которых, по данным клинической картины и физикального исследования, заподозрено наличие стенозирующего поражения артерий, должно начинаться с проведения ультразвукового исследования [S. Windecker et al., 2014].

Методика ультразвуковой доплерографии позволяет выявить гемодинамически значимые стенозы артерий, пути коллатерального кровообращения, варианты синдрома «позвоночно-подключичного обкрадывания» и т.д. Тем не менее, чувствительность УЗ доплерографии при выявлении гемодинамически незначимых артериальных стенозов не превышает 30%, что связано с гиподиагностикой при наличии циркулярных поражений, а также АСБ с поврежденной структурой. Для выявления окклюзирующих, а также гемодинамически незначимых поражений необходимо сочетать доплерографию с УЗДС. Чувствительность УЗДС в выявлении стенозирования сонных артерий и магистральных АНК, по данным российских авторов, достигает 97%, а специфичность – 94% [Ф.Ш. Бахритдинов, 2007].

Современная технология УЗДС артерий позволяет визуализировать слои сосудистой стенки, определить ее толщину, охарактеризовать протяженность атеросклеротического поражения, качественно и количественно оценить скорость кровотока, степень стенозирования.

Ранние признаки атеросклероза в виде изменения КИМ артериальной стенки выявляются с помощью исследования в В-режиме. Впервые количественное измерение комплекса интима-медиа предпринял P.Pignoli в 1986 году [P. Pignoli, 1986].

Важным вопросом остается разработка нормативов толщины КИМ. У здоровых молодых людей толщина КИМ в дистальной трети ОСА и в проксимальной трети ВСА составляет 0,6-0,7 мм. В области бифуркации сонной артерии толщина КИМ, как правило, выше. Значения толщины КИМ общей сонной артерии варьируют в зависимости от возраста, пола, этнической принадлежности. Так, величина толщины КИМ закономерно увеличивается с возрастом (до 0,1 мм в год). У мужчин толщина КИМ, как правило, выше, чем у женщин. По данным исследований, проведенных в странах с этнически неоднородным населением

(Великобритания, США, Китай), средние значения толщины КИМ статистически различаются в популяциях с разной этнической принадлежностью [P.C. Bennett, 2011]. Напротив, по данным N. Chaturvedi et al. (2007), величина КИМ в общих сонных артериях значимо не различалась в группах пациентов азиатского и европейского происхождения [N. Chaturvedi et al., 2007].

Несмотря на приведенные выше аспекты, до последнего времени предлагалось использовать лишь одно нормативное значение предельной толщины КИМ для всех категорий пациентов \square менее 1,0 мм. Рекомендации по артериальной гипертензии ESH (2010) и ESC (2013), а также Российского общества по артериальной гипертензии (2012) при выявлении поражения органов-мишеней, определяют в качестве верхней границы нормы толщины КИМ общей сонной артерии у мужчин и женщин величину 0,9 мм. Эксперты Американского общества по эхокардиографии (ASE, 2008) рекомендуют индивидуальный (с учетом пола и возраста) подход к определению нормы (табл. 4).

Таблица 4 - Средняя толщина комплекса интима-медиа задней стенки общей сонной артерии (Рекомендации ASE, 2008)

Процентиль	Мужчины, мм						
	Возраст, годы						
	25	35	45	55	65	75	85
25-й	0,515	0,585	0,634	0,680	0,745	0,814	0,830
50-й	0,567	0,633	0,686	0,746	0,830	0,914	0,937
75-й	0,633	0,756	0,756	0,837	0,921	1,028	1,208
	Женщины, мм						
	Возраст, годы						
	25	35	45	55	65	75	85
25-й	0,524	0,575	0,619	0,665	0,718	0,771	0,807
50-й	0,567	0,615	0,665	0,719	0,778	0,837	0,880
75-й	0,612	0,660	0,713	0,776	0,852	0,921	0,935

С целью упрощения оценки изменений комплекса интима-медиа, согласно протоколу консенсуса, проведенного в г. Мангейм (2004-2006), увеличение толщины КИМ в пределах 1,0-1,2 мм рекомендуется определять как умеренное, более 1,2 мм – как выраженное утолщение. Вопрос о том, какое значение толщины КИМ (максимальное или среднее) правой и левой ОСА следует использовать для интерпретации результатов исследования, остается спорным.

Увеличение толщины КИМ является не только следствием развития атеросклеротического процесса, но и результатом увеличения тонуса сосудистой стенки при артериальной гипертензии, что может приводить к ремоделированию артерии. В связи с этим с целью динамического наблюдения за процессом ремоделирования сосудистой стенки

возможен расчет индекса Карнегана, который представляет собой отношение толщины КИМ и внутреннего диаметра сосуда. Необходимо помнить, что при сочетании артериальной гипертензии и атеросклеротических изменений артериального русла, величина толщины КИМ может не превышать или умеренно превышать норму. Подобные изменения, по данным литературы, следует принимать во внимание и трактовать как стойкое ремоделирование артериальной стенки [Е.И. Чазов, 2007].

На ранних этапах атерогенеза на фоне утолщения комплекса интима-медиа в его изображении увеличивается эхогенность и исчезает дифференциация слоев, появляется гетерогенность, шероховатость поверхности.

В литературе предложена следующая классификация типов строения комплекса интима-медиа:

- I тип – повышение эхогенности с сохранением дифференцировки на слои;
- II тип – повышение эхогенности с частичной или полной утратой дифференцировки на слои;
- III тип – появление в структуре комплекса интима-медиа дополнительных слоев пониженной и/или повышенной эхогенности («слоистость») [В.Г. Лелюк, С.Э. Лелюк, 2003].

Вопрос о целесообразности измерения толщины КИМ у конкретного пациента, безусловно, требует определения стандартных показаний. Учитывая высокую информативность и доступность методики, эксперты ВНОК (2013) и ESC (2014) рекомендуют проводить измерение толщины КИМ у пациентов вне зависимости от возраста при наличии у них традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, а также у лиц старше 40 лет [С.А. Абугов с соавт, 2013; S. Windecker et al., 2014].

В ходе многочисленных исследований доказано, что толщина КИМ может служить неинвазивным маркером системного атеросклероза. Увеличение толщины КИМ на 0,1 мм связано с увеличением риска развития инфаркта миокарда на 10-15%, церебрального инсульта – на 13-18%. В то же время было показано, что данный маркер является предиктором инфаркта миокарда только при сочетании с наличием АСБ сонных артерий. Это может быть связано с тем, что площадь АСБ увеличивается в 2,4 раза быстрее, нежели возрастает толщина комплекса интима-медиа. Таким образом, ультразвуковое измерение толщины КИМ наряду с выявлением АСБ может служить эффективным способом первичной стратификации риска при МФА [P.J. Touboul, 2006].

Определение толщины комплекса интима-медиа проводится как в дистальном отделе общей сонной артерии, так и в области луковицы

внутренней сонной артерии, в общей и поверхностной бедренных артериях, артериях голени и т.д. [X. Girerd et al., 1996].

Атеросклеротической бляшкой следует считать локальное утолщение стенки артерии, на 50% и более превышающее толщину прилегающего неизмененного КИМ, выступающее в просвет сосуда и отличающееся по структуре от неизменной стенки артерии, или увеличение толщины КИМ $\geq 1,5$ мм [G. Mancía et al., 2007].

Ультразвуковая визуализация обладает ограниченной разрешающей способностью в отношении кальцинированных и «свежих» тромботических поражений, поскольку кальцификация бляшки препятствует проникновению ультразвукового сигнала, а плотность мягкого тромба аналогична плотности жидкой крови. Однако при помощи данного исследования можно надежно идентифицировать и во многих случаях судить о структуре атеросклеротических поражений [M. Mahmodi et al., 2007]. Внедрение различных режимов доплеровского картирования кровотока (энергетического, цветового), а также появление усовершенствованного режима B-flow позволило добиться визуализации бляшек, выявление которых при исследовании в B-режиме было затруднено или невозможно.

В 1905 г. Н. Chiari впервые идентифицировал эмболы в артериях мозга, источником которых были бляшки в сонных артериях. Затем С.М. Fisher (1952) сообщил о том, что источником артериальной эмболии церебральных артерий могут служить изъязвления и кровоизлияния атеросклеротических бляшек.

В Рекомендациях ВНОК (2013) предлагается деление всех атеросклеротических бляшек на гомогенные и гетерогенные. По характеру поверхности в Рекомендациях выделены следующие типы бляшек:

- гладкие;
- с неровной поверхностью;
- с распадом;
- с изъязвлением;
- с кровоизлиянием без деструкции и с деструкцией покрышки атеромы.
- комбинированные [С.А. Абугов с соавт., 2013].

Однако на практике наиболее часто встречаются смешанные варианты АСБ. Поэтому наиболее распространенной является УЗ классификация атеросклеротических бляшек, разработанная А.С. Gray-Weale, J.C. Graham, J.R. Burnett и др. (1988) и усовершенствованная G. Geroulakos с соавт. (1993), согласно которой выделено 5 типов атеросклеротических бляшек:

- гомогенные гипозоногенные,

- гомогенные гиперэхогенные (с наличием участков кальциноза и без него),
- гетерогенные преимущественно гипоэхогенные,
- гетерогенные преимущественно гиперэхогенные;
- кальцинированные.

Наибольшую эмболоопасность представляют гипоэхогенные бляшки с гетерогенной структурой и признаками изъязвления. Их характеризуют как нестабильные и принимают во внимание при определении тактики лечения. По данным литературы, у 45% больных с острыми сосудистыми событиями в анамнезе преобладают гипоэхогенные гетерогенные АСБ [П.О. Казанчян, 2000]. Неровная поверхность бляшки также может свидетельствовать о повышенном риске формирования тромба на ее поверхности [M.J. Davies, 1996]. Стабильная бляшка характеризуется плотной ровной покрывкой без нарушения ее целостности [М.Г. Хатыпов, 2004].

В.Г. Лелюк и С.Э. Лелюк (1999) предложили ультразвуковую классификацию атеросклеротических бляшек с учетом структуры, локализации, формы поверхности бляшки и наличия осложнений. По структуре выделяют гомогенные (однородные) бляшки низкой, умеренной и высокой эхогенности, гетерогенные (неоднородные) - с преобладанием зон низкой или высокой эхогенности; с наличием акустической тени и без нее, по локализации (относительно поперечного сечения сосуда) - локальные (занимают одну стенку сосуда), полуконцентрические (занимают две стенки сосуда) и концентрические (занимают более двух стенок сосуда), по форме поверхности - с ровной и неровной поверхностью, а также осложненные – с изъязвлением и/или кровоизлиянием в структуру.

Таким образом, результаты ультразвуковых исследований позволяют судить об истинной структуре, составе атеросклеротической бляшки, стадии ее морфогенеза. Отмечается высокая корреляция данных ультразвукового и интраоперационного исследования АСБ [G. Gerulacos, 1996; M. Gronholdt, 1997]. При обследовании пациентов с атеросклеротическим поражением ЭКА отмечено, что гетерогенность, а также быстрое (менее, чем за 12 месяцев) изменение структуры АСБ характеризуют прогрессирующее течение атеросклероза, при этом степень стенозирования артерии, как правило, превышает 50% [С.Э. Лелюк, 1996].

Атеросклеротические поражения различной величины приводят к появлению нарушений гемодинамики, оценка которых позволяет косвенно судить о степени выраженности препятствия кровотоку в случае их нечеткой визуализации.

Наличие стенозирования артерии по диаметру более, чем на 40%, приводит к возникновению локальных, а при стенозе более 60% – системных нарушений гемодинамики, которые сопровождаются развитием компенсаторных путей коллатерального кровообращения. Следовательно, препятствие кровотоку, занимающее менее 40% диаметра просвета сосуда, обуславливает минимальные гемодинамические нарушения локально в зоне поражения, в связи с чем оценка его с помощью доплеровских методик не достоверна [В.В. Лелюк, 2003].

При наличии препятствий кровотоку, вызывающих сужение просвета от 40 до 60% по диаметру, на проксимальном по отношению к зоне поражения участке сосуда отмечается незначительное (в пределах нормальных значений), снижение линейных скоростных показателей кровотока и увеличение индексов периферического сопротивления (резистивного, пульсаторного индекса, ПИ, систоло-диастолического отношения, S/D). Зона максимального увеличения линейной скорости кровотока локализуется непосредственно за стенозированным участком, тогда как объемная скорость кровотока, как правило, не изменяется. На дистальном участке сосуда скоростные и спектральные параметры кровотока, как правило, соответствуют возрастной норме.

При сужении просвета сосуда от 60% до 90% на проксимальном участке линейная скорость кровотока снижается при отсутствии путей коллатерального кровообращения. В месте сужения и непосредственно за ним линейная скорость кровотока увеличивается, наблюдается уплощение доплеровского спектра, сглаживание его пиков (так называемый демпфированный спектр).

При высокой степени стенозирования (более 90%) значения систолической и диастолической скорости кровотока часто малоразличимы по абсолютной величине. Непосредственно в области стеноза и на следующем за ним участке лоцируется низкоамплитудный кровоток коллатерального типа. Кроме того, при субтотальном стенозировании проксимальнее зоны сужения у большинства пациентов отмечается выраженное снижение линейной скорости кровотока, нарастание индексов периферического сопротивления (при отсутствии путей коллатеральной компенсации). В дистальном отделе амплитудные характеристики кровотока зависят от степени развития коллатеральной и функциональной компенсации [M. Tendera et al., 2012].

В случае окклюзии сосуда перед препятствием линейная скорость кровотока, чаще всего, снижается, значительно увеличиваются индексы периферического сопротивления. Непосредственно перед зоной окклюзии кровоток имеет двунаправленный (реверберирующий) характер за счет отражения частиц крови от препятствия. В дистальном

отделе кровотока имеет коллатеральный характер как в артериях с низким, так и с высоким периферическим сопротивлением, причем его амплитуда зависит от степени выраженности коллатеральной компенсации.

На выраженность локальных нарушений гемодинамики также оказывают влияние величина сердечного выброса (ударный и минутный объем), уровень системного артериального давления, реологические свойства крови, скорость пульсовой волны и т.д.

Гемодинамическая значимость стенозирующего поражения определяет его потенциальную опасность стать источником недостаточности кровообращения в вовлеченном артериальном бассейне. Реализация этой способности зависит от степени развития коллатеральной и функциональной компенсации. При степени стенозирования более 60% по диаметру и окклюзии отсутствие компенсаторных механизмов обуславливает дистальный дефицит кровотока. Источниками коллатеральной компенсации данного дефицита могут служить естественные анастомозы. В основе коллатерального перераспределения кровотока лежит разница величины внутрипросветного давления в пораженном сосуде и коллатеральных путях. Функциональная компенсация обеспечивается за счет активации локальных механизмов: миогенного и метаболического [С.А. Абугов с соавт., 2013; M. Tendera et al., 2012].

Поэтому к ультразвуковым критериям системного дефицита кровотока наряду со снижением линейных и объемных показателей в дистальном по отношению к препятствию отделе, относят также снижение показателей сосудистой реактивности. Отсутствие системного гемодинамического дефицита характеризует соответствие линейных и объемных скоростей кровотока нормативным значениям, а также сохранение показателей сосудистой реактивности.

Лодыжечно-плечевой индекс представляет собой отношение систолического артериального давления, измеренного на лодыжке, к систолическому артериальному давлению, измеренному на плече. Этот показатель быстро и легко поддается определению и является индикатором поражения артерий нижних конечностей, которые в подавляющем большинстве случаев обусловлены атеросклерозом. Недавно опубликованный анализ, объединивший результаты 16-ти международных исследований [F.D. Fowkes et al., 2008], показал, что оценка ЛПИ дает дополнительную независимую информацию о степени ССР, а снижение ЛПИ < 0,9 ассоциируется с двукратным увеличением риска общей и сердечно-сосудистой смертности. Авторы данного анализа предложили новую формулу оценки риска, включающую ЛПИ наряду с маркерами Фрамингемской шкалы.

Компьютерная томография используется для неинвазивной диагностики и количественной оценки степени кальциноза КА. Кальциевый индекс отражает количество коронарного кальция, которое определяется как произведение площади кальцинированного поражения на томографическую плотность исследуемого участка и при значениях менее 10 соответствует минимальной кальцификации КА, при значениях 11–99 – умеренной кальцификации, 100–400 – повышенной кальцификации и более 400 – распространенной кальцификации (шкала Агатстона). Значения индекса Агатстона менее 100 ассоциируются с низкой (менее 3%) вероятностью выявления значимого стенозирования КА при ангиографии. [A.S. Agatston, W.R. Janowitz, F.J. Hildner et al., 1990]. Чувствительность определения кальциевого индекса в отношении гемодинамически значимого атеросклероза очень высока (95–98%), однако специфичность этой методики значительно ниже. По данным исследования MESA (2002–2015), между степенью коронарного кальциноза и скорректированным относительным риском ишемических событий наблюдалась сильная связь [R. Detrano et al., 2008].

Стресс-эхокардиография (ЭхоКГ) является одним из основных методов исследования коронарного русла, поскольку обладает высокой чувствительностью (80-85%) и специфичностью (84-86%) [Fox K. et al., 2006; Montalescot G. et al., 2013]. Проведение стресс-ЭхоКГ, дополненное исследованием резерва коронарного кровотока, позволяет выявить не только нарушения сократимости, но и перфузии миокарда. Однако, самостоятельное диагностическое значение коронарного резерва ограничивается возможностью его определения только в передней межжелудочковой артерии, сравнительно низкой специфичностью (не позволяет дифференцировать макрососудистое поражение КА от микрососудистого) и техническим трудностями.

В упомянутом выше исследовании JUPITER, проводившемся в течение 20-ти лет, была доказана важная прогностическая роль нагрузочных тестов в дополнение к оценке СС риска по Фрамингемской шкале у бессимптомных пациентов. В разных группах пациентов доказана эффективность применения эхокардиографии с физической нагрузкой не только для диагностики атеросклероза коронарных артерий, но и для прогнозирования его распространенности и сочетанного поражения некоронарных бассейнов, а также риска сердечно-сосудистых событий [В.А. Крол с соавт., 1975; Н.М. Бурдули с соавт., 1998; М.Н. Алехин, 2002; М.В. Копелев, 2013; R. Sicary, 2008].

Ангиография традиционно является завершающим этапом диагностики, методом «золотого стандарта». Проведение ангиографии позволяет установить степень стенозирования и на основании результатов комплексного клинико-инструментального обследования

выбрать оптимальную тактику лечения: как хирургического, так и медикаментозного [А. Сам, 2010]. С помощью данного метода можно установить локализацию стенозирующего поражения, его протяженность, а также определить степень развития коллатералей. Для функциональной оценки состояния коронарного русла предложен ряд индексных показателей, наиболее распространенным из которых является фракционный резерв кровотока, определяемый как отношение давления в коронарной артерии на дистальном участке по отношению к зоне стеноза (P_d) к давлению на проксимальном участке или аортальному давлению (P_a), измеряемых на фоне максимальной дилатации и гиперемии. Иными словами, величина фракционного резерва кровотока характеризует степень снижения миокардиального кровотока при стенозировании КА и позволяет установить, какие именно поражения вызывают ишемию миокарда. Так, величина фракционного резерва $\leq 0,75$ соответствует функционально значимому стенозированию, подлежащему эндоваскулярной коррекции. Данный метод очень важен при попределении показаний к реваскуляризации у пациентов с «пограничными» (40-70%) стенозами [P.A. Tonino et al., 2010; B. De Bruyne, et al. 2012].

В настоящее время основными показаниями к проведению ангиографического исследования является наличие гемодинамически значимых окклюзионно-стенотических поражений магистральных артерий, рассматриваемых как потенциальный объект хирургической коррекции, особенно в случаях расхождений данных различных диагностических методов, или при подозрении на множественные стенозы [S. Windecker, 2014]. Однако необходимо учитывать риск, сопряженный с инвазивным исследованием: нефротоксическое действие контрастного вещества, возможность эмболизации атероматозными массами, повреждение стенки сосуда. Контраст-индуцированная нефропатия при проведении ангиографии может возникать в 10-12%. По данным мировой статистики, количество тяжелых осложнений (энцефалопатий, преходящих нарушений мозгового кровообращения) при проведении ангиографии колеблется от 0,5 до 3,6%, число летальных исходов составляет 0,3-2,4% [E. Cavusoglu, 2009]. Техническим ограничением ангиографического метода является косвенная характеристика состояния артериальной стенки, функционального состояния гемодинамики и степени коллатеральной компенсации.

Многие исследователи полагают, что в диагностике стенозирующих процессов, подлежащих хирургической коррекции, ультразвуковое исследование обладает высокой информативностью. Более того, некоторые авторы считают метод дуплексного сканирования

достаточным для определения показаний к хирургическому лечению [Е.Б. Куперберг, 1996].

Сравнительная характеристика возможностей методов УЗДС и ангиографии для выявления АСБ различной структуры, по данным отечественных исследователей [Т.В. Балахонова с соавт., 2013] представлена в табл. 5.

Метод УЗДС в отношении выявления и определения характера АСБ не только не уступает, но в некоторых случаях превосходит метод «золотого стандарта» - рентгеноконтрастную ангиографию, причем данные, получаемые при УЗДС, в большинстве случаев подтверждаются интраоперационно.

Таблица 5 - Возможности диагностических методов для характеристики атеросклеротических бляшек различных типов

Тип бляшки	УЗДГ	УЗДС	Ангиография
Гладкая локальная	-	+	+
Циркулярная	-	+	+
Пролонгированная	-	+	+
Экранирующая (кальцинированная) - без акустической дорожки - с акустической дорожкой	- -	+ -	Возможны ложноположительные результаты
С распадом	-	+	+
Комбинированная (гладкая с распадом)	-	+	Только гладкая часть

Примечание: УЗДГ – ультразвуковая доплерография; УЗДС – ультразвуковое дуплексное сканирование.

В табл. 6 приведена сравнительная характеристика чувствительности и специфичности УЗДС и ангиографии, по данным литературы, для комплексной диагностики атеросклеротического поражения в различных анатомо-функциональных бассейнах.

Таблица 6 - Возможности диагностических методов для выявления атеросклеротического поражения в различных артериальных бассейнах

	ЭКА		ПА		АНК	
	УЗДС	АГ	УЗДС	АГ	УЗДС	АГ
Se, %	91-97	95-97	85-95	95-99	82-96	78-86
Sр, %	89-94	81-86	90-98	90 - 94	89-94	75-100
Источник	L.J. Fontenelle et al., 1994; D.D. Blakely et al., 1995; Kirk W Beach et al., 2010		А.В. Зубарев, 2003; А.А. Васильева, 2003; Р. Anfelter et al., 2005; R. Subramanian, 2005		С.А. Дадвани с соавт., 1998; L. Norgren et al., 2007; И.Н. Староверов с соавт., 2014	

Примечание: ЭКА – экстракраниальные артерии; ПА – почечные артерии; АНК – артерии нижних конечностей; УЗДС – ультразвуковое дуплексное сканирование; АГ – ангиография; Se – чувствительность, Sр – специфичность.

1.5.4. Особенности диагностики атеросклеротического поражения различных артериальных бассейнов

1.5.4.1. Поражение экстракраниальных артерий

При подозрении на наличие атеросклеротического поражения артерий головного мозга рекомендуется применение методов нейровизуализации: магнитно-резонансной или компьютерной томографии, а также методов сосудистой визуализации (УЗДС, КТ и МР ангиография).

Нейровизуализационные методы позволяют исключить кровоизлияние, определить тип инсульта, его причину, характеризовать жизнеспособность вещества мозга, что влияет на выбор тактики лечения. Сосудистая визуализация позволяет определить степень и локализацию поражения.

В соответствии с Рекомендациями ВНОК (2013), КТ головного мозга – наиболее предпочтительный метод обследования пациентов в остром периоде ишемического инсульта по соотношению цена/качество [С.А. Абугов, 2013]. Для диагностики ранних ишемических изменений головного мозга КТ и МР томография обладают аналогичной специфичностью. Магнитно-резонансная томография отличается более высокой чувствительностью в диагностике нарушений кровообращения в вертебро-базиллярном бассейне, хронических внутримозговых гематом.

Ультразвуковые методы, МР и КТ ангиография обеспечивают визуализацию каротидных стенозов. Данные систематических обзоров и мета-анализов, полученные для различных групп пациентов, свидетельствуют о том, что наиболее чувствительным и специфичным неинвазивным методом визуализации ЭКА является контрастная МР ангиография, ей несколько уступают УЗДС и КТ ангиография, тогда как неконтрастная МР ангиография обладает минимальной достоверностью. При недостаточной информативности перечисленных методов может быть использована дигитальная субтракционная ангиография (АГ).

Ультразвуковое исследование экстракраниального отдела позвоночных артерий достаточно информативно, тогда как при оценке вертебро-базиллярного бассейна на интракраниальном уровне возможно получение ложноположительных результатов в связи с низкой специфичностью УЗДС в данном случае. Лучшими неинвазивными методами визуализации интракраниального отдела позвоночных и основной артерии, по мнению большинства авторов, являются МР ангиография с контрастированием и КТ ангиография.

Комбинированное использование ультразвуковых методов и МРА обеспечивает наилучшие результаты, сопоставимые с данными дигитальной субтракционной ангиографии.

С учетом тяжести состояния пациентов с МФА, частой необходимости проведения хирургической коррекции в одном и более артериальных бассейнах важным становится вопрос адекватной оценки функциональных и коллатеральных резервов кровообращения. Ультразвуковое исследование внутричерепных отделов церебральных артерий представляет собой единственную методику, которая позволяет обнаружить нарушения цереброваскулярной реактивности и признаки эмболии в интракраниальных сосудах [P.A. Ringleb, 2008].

1.5.4.2. Поражение коронарных артерий

Электрокардиография (ЭКГ) является повсеместно распространенным рутинным методом диагностики в кардиологии, однако, изменения ЭКГ при ИБС без перенесенного инфаркта миокарда в подавляющем большинстве случаев являются неспецифическими. Таким образом, встает вопрос о применении специфических методов визуализации сердца и коронарных артерий.

Эхокардиография является доступным неинвазивным методом, позволяющим с большой степенью оперативности и воспроизводимости, в отсутствие лучевой нагрузки выявить нарушения локальной и глобальной сократимости миокарда, особенности морфологии камер, выявить осложнения ИБС. Однако применение данного метода, как и всех ультразвуковых технологий, ограничивают операторозависимость и сложности визуализации при неудовлетворительном качестве акустического окна, а также частое отсутствие патологических изменений при исследовании в покое. Поэтому для выявления несоответствия метаболических потребностей миокарда и возможностей коронарного кровообращения используются нагрузочные пробы, вызывающие увеличение потребности миокарда в кислороде, а следовательно, провоцирующие появление признаков ишемии. Стресс-эхокардиография является одним из наиболее доступных неинвазивных методов исследования коронарного русла, так как сочетает в себе эхокардиографическое исследование и нагрузочный тест, обладая при этом высокой чувствительностью и специфичностью и определяя прогноз заболевания у пациентов [Fox K. et al., 2006; Montalescot G. et al., 2013]. Совокупная оценка нарушений сократимости и коронарного кровотока в ходе стресс-ЭхоКГ увеличивает прогностическую ценность метода, однако представляет скорее академический интерес, так как возможна при наличии достаточного опыта исследователя и соответствующего технического обеспечения.

Метод компьютерной томографии, по разным данным, обладает высокими показателями чувствительности и специфичности (71–95% и 93–99%, соответственно). В течение длительного времени КТ редко применялась для исследования сердца и сосудов, что объяснялось низкой скоростью получения срезов с помощью традиционных систем. Практически единственной разновидностью КТ, пригодной для получения изображений сердца, была электронно-лучевая томография, появившаяся в 1984 г. Однако число этих систем во всем мире составляло не более двухсот. Начиная с 1998 г., после появления мультиспиральной КТ, этот метод стал широко применяться для исследований сердца и коронарных артерий, причем значение его постоянно растет в связи с появлением возможности синхронизации изображений с ЭКГ, а также проведения исследований с контрастированием. Так называемая неинвазивная коронарография позволяет выявить нарушения перфузии миокарда в покое и при нагрузочных фармакологических пробах [I.C. Tsai et al., 2008; M. Naga et al., 2009; G. Bastarrika et al., 2010].

Благодаря высокому разрешению и использованию контрастных средств современная мультиспиральная КТ позволяет визуализировать коронарные артерии крупного и среднего калибра и оценить их проходимость. Ограничением данного метода является периодическое возникновение артефактов движения и сдвига жесткости излучения (beam-hardening artifacts), которые могут скрыть диагностически значимые зоны повреждения миокарда [R. Blankstein et al., 2009].

Метод магнитно-резонансной томографии обладает рядом преимуществ перед КТ, в связи с отсутствием облучения и более высоким временным разрешением. Он также позволяет оценить сократимость миокарда и его перфузию, однако чувствительность в выявлении коронарного кальция существенно уступает таковой при КТ, а построение трехмерного изображения артерий сердца требует привлечения КТ. Известно, что МРТ позволяет за счет своей высокой разрешающей способности определять точные размеры камер сердца, амплитуду движения участков миокарда и фракцию выброса. Однако, несмотря на постоянное совершенствование оборудования и техники исследования, метод пока не является рутинным средством диагностики атеросклеротического поражения коронарных артерий.

В последние годы с помощью МР томография с нагрузочными фармакологическими пробами и контрастными веществами стали получать данные о структурном состоянии миокарда, а также предпринимаются попытки оценить состояние микроциркуляции миокарда [N. Bettencourt et al., 2009].

Магнитно-резонансная томография со стресс-агентами является точным методом выявления стенозирования коронарных артерий. В результате мета-анализа 14-ти исследований, включившего в более 1,5 тыс. пациентов, чувствительность магнитно-резонансной диагностики поражений КА составила 91%, специфичность - 81% при выявлении стенозов 50% и более [J. Schwitter et al., 2008].

Многочисленные работы современных авторов продемонстрировали важную роль однофотонной эмиссионной компьютерной томографии и позитронно-эмиссионной томографии для комплексной оценки состояния миокарда [Xu Y. et al., 2013; D.S. Berman, 2014]. Данные методы позволяют выявлять ранние нарушения метаболизма и перфузии у пациентов без выраженной симптоматики или на фоне постинфарктного кардиосклероза и фиброзных изменений различного генеза [В.Б. Сергиенко, 2009]. Однако описаны случаи ложноотрицательных результатов у пациентов с многососудистым поражением [D.S. Berman et al., 2014].

Метод позитронно-эмиссионной томографии превосходит однофотонную эмиссионную КТ по возможностям количественной оценки миокардиального кровотока и, в частности, коронарного резерва, а также более высокому разрешению изображений. В настоящее время позитронно-эмиссионная томография считается «золотым стандартом» неинвазивной оценки перфузии и жизнеспособности миокарда. Применение метода сопряжено с меньшей лучевой нагрузкой, по сравнению с однофотонной эмиссионной КТ, а чувствительность и специфичность выявления 50%-ных и более стенозов достигает 91 и 89%, соответственно.

Разработки последних лет привели к созданию принципиально новых гибридных методов, объединивших возможности детальной визуализации с помощью радиоизотопных методов с высоким анатомическим разрешением КТ-изображений. В дальнейшем возможно применение методов гибридной визуализации с целью выявления признаков нестабильности АСБ.

Однофотонная эмиссионная и позитронно-эмиссионная томография являются методами выбора для оценки функциональных и перфузионных изменений в миокарде, тогда как КТ и МРТ в большей степени отражают структурно-анатомические изменения. Выбор тех или иных методов обследования должен определяться в соответствии с клинической ситуацией и возможностями лечебного учреждения.

Среди инвазивных методов исследования коронарного русла ангиография обеспечивает оптимальное соотношение информативность/сложность исследования. Внутрисосудистое ультразвуковое исследование дает возможность практически идеальной

визуализации с возможностью максимально четкой характеристики АСБ, однако его проведение сопряжено с технологическими трудностями, в первую очередь, необходимостью интракоронарного введения ультразвукового датчика.

1.5.4.3. Поражение периферических артерий

К неинвазивным методам скрининга атеросклеротического поражения артерий нижних конечностей относят определение ЛПИ, пальце-плечевого индекса, а также сегментарное определение артериального давления. Данные тесты относительно недороги и имеют высокую прогностическую ценность. Оценка ЛПИ может быть неэффективна у пациентов с сахарным диабетом и пожилых лиц в связи с увеличением жесткости сосудистой стенки и затруднением компрессии артерий манжетой. Сегментарное измерение давления применяется для подтверждения факта поражения периферических артерий, а также для уточнения его анатомической локализации. Ограничения метода аналогичны методу определения ЛПИ. У больных с некомпрессируемыми артериями голени и стопы применяется измерение пальце-плечевого индекса, которое позволяет оценить перфузию при окклюзии мелких артерий. Для повышения эффективности данного теста требуется применение небольших манжет и четкое соблюдение техники исследования.

С помощью доплерографии АНК возможна оценка степени, локализации поражения, определение количественных характеристик кровотока, в том числе при наличии некомпрессируемых артерий. Специфичность метода неодинакова при исследовании различных сегментов АНК. Так, наиболее доступной для исследования является поверхностная бедренная артерия, тогда как в аорто-подвздошном сегменте, а также на фоне выраженной кальцификации артерий ультразвуковая доплерография имеет ограниченную точность.

Ультразвуковое дуплексное сканирование АНК применяется для более точной оценки стенозирующего поражения с целью отбора больных для хирургической или эндоваскулярной коррекции, контроля эффективности лечения. Точность метода, аналогично ультразвуковой доплерографии, снижается при аорто-подвздошной локализации стеноза у пациентов с ожирением или повышенным газообразованием, а также при множественных и кальцинированных поражениях. Достаточно высокая чувствительность УЗДС для выявления стенозирующего поражения АНК в сочетании с относительно низкой стоимостью делает ультразвуковое исследование основным методом скрининговой диагностики.

Тредмилтестирование позволяет проводить дифференциальную диагностику поражения артерий нижних конечностей с другими заболеваниями, сопровождающимися хромотой. При проведении тестирования возможно не только выявить ишемию при нормальном ЛПИ в покое, но также определить выраженность симптоматики и толерантность к физической нагрузке.

Магнитно-резонансная томография может быть использована в качестве высокочувствительного метода предоперационной оценки периферических артерий. Однако специфичность метода может снижаться в связи с завышением степени стенозирования. Точность метода также критикуется при наличии стентов в артериях. КТ-ангиография периферических артерий используется при наличии противопоказаний к проведению МР ангиографии. Применение исследования ограничивает необходимость использования йодсодержащих контрастов и ионизирующего излучения, несмотря на меньшие дозы по сравнению с используемыми при ангиографии.

Выполнение контрастной АГ требуется при планировании реваскуляризирующих вмешательств. Однако метод имеет свои ограничения, к которым помимо рисков, связанных с инвазивным характером исследования, также относятся снижение качества визуализации дистальных сегментов артериального русла нижних конечностей и необходимость получения многоплановых проекций в случае эксцентрического характера поражения [В.С. Аракелян, 2010].

Таким образом, на современном этапе все еще не существует единого алгоритма применения различных методов визуализации мультифокальных атеросклеротических поражений артерий различных анатомо-функциональных бассейнов.

1.6. Резюме по проблеме мультифокального атеросклероза

Согласно современным представлениям, МФА является достаточно распространенным явлением, причем частота встречаемости его среди лиц не только пожилого, но и среднего возраста, непрерывно увеличивается. В многочисленных крупных исследованиях подчеркивается актуальность дальнейшего изучения частоты встречаемости мультифокального атеросклероза с целью разработки единых критериев его оценки [V. Aboyans et al., 2013, Gallino A. et al., 2014].

Наличие МФА обуславливает большую тяжесть течения основного заболевания, высокую степень риска сердечно-сосудистых осложнений и менее благоприятные отдаленные результаты лечения. В современных условиях очевидна необходимость разработки единых и простых критериев диагностики МФА с использованием доступных и в то же время информативных методов.

Своевременное выявление и адекватная оценка факторов риска МФА с учетом разнообразных метаболических, коагулологических и провоспалительных маркеров, а также предикторов субклинического атеросклероза может служить основанием для максимально эффективной коррекции консервативной терапии. Учитывая многообразие вариантов сочетанного поражения различных артериальных бассейнов, а также выраженное влияние наличия компонентов МС на прогрессирование атеросклероза, актуальным является исследование взаимосвязи поражения отдельных артериальных бассейнов с традиционными, а также дополнительными критериями МС с учетом их патогенетического взаимодействия и независимого влияния.

Несмотря на несомненные успехи, достигнутые в понимании механизмов атерогенеза, и развитие современных методов диагностики и лечения, в клинической практике сохраняется монодисциплинарный подход к проблеме МФА. Малоизученными и спорными остаются следующие вопросы:

- критериев диагностики сочетанного и мультифокального атеросклероза при определении его частоты встречаемости;
- взаимосвязи традиционных факторов СС риска, а также компонентов метаболического синдрома при МФА;
- выявления клиничко-функциональных параметров как субклинического, так и значимого поражения при МФА;
- роли неинвазивных диагностических методов и их сопоставимости с данными инвазивной ангиографии как для определения степени поражения, так и для выявления нестабильных атеросклеротических бляшек и аневризм аорты;
- разработки единого диагностического алгоритма, применимого у данных пациентов в широкой практике врачами различных клинических специальностей.

Все перечисленное выше служит обоснованием актуальности проблемы МФА в современной клинической практике и свидетельствует о необходимости подробного изучения поставленных вопросов.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Скрининг пациентов с атеросклерозом

Исследование проводилось на базе клинико-диагностического отделения академической поликлиники №1 РАН, Санкт-Петербургской клинической больницы РАН, отделении сердечно-сосудистой хирургии СЗГМУ им. И.И. Мечникова в период с 2011 по 2013 г. Для формирования основной группы обследуемых был проведен скрининг 565 мужчин среднего возраста (44-60 лет, ВОЗ, 2009) с подозрением на наличие атеросклеротического поражения артерий. Основные причины направления мужчин на обследование включали:

- боли ангинозного характера,
- изменения ЭКГ при суточном мониторировании ЭКГ (СМ ЭКГ) (депрессия, неспецифические изменения сегмента ST),
- постинфарктные изменения на ЭКГ покоя (патологические зубцы Q, комплексы QS)
- одышку при физической нагрузке,
- гипертоническую болезнь I-II ст.,
- наличие традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний,
- жалобы на головокружение, шум в ушах,
- снижение памяти, внимания, повышенную утомляемость,
- похолодание конечностей,
- боли в мышцах ног при ходьбе,
- трофические изменения нижних конечностей.

К данному числу обследованных были применены следующие критерии исключения:

- врожденные и приобретенные пороки сердца,
- хроническая сердечная недостаточность IV ф.к.,
- инфаркт миокарда и/или инсульт за последние 6 мес.,
- сахарный диабет 1-го и 2-го типа,
- морбидное ожирение,
- вторичная артериальная гипертензия,
- хроническая и острая почечная недостаточность,
- хроническая и острая печеночная недостаточность,
- заболевания надпочечников,
- заболевания органов дыхания с дыхательной недостаточностью,
- онкологические заболевания,
- системные заболевания соединительной ткани,
- нарушения функции щитовидной железы (гипо- и гипертиреоз),

- гемодинамически значимые артериальные деформации (выявленные по данным ультразвукового исследования).

Из исследования были также исключены пациенты, субъективные жалобы которых, по результатам неврологического обследования, были связаны с наличием дорсо- и артропатий при отсутствии данных за атеросклеротическое поражение (табл. 7).

В результате проведенного скрининга для углубленного обследования была отобрана основная группа пациентов численностью 318 человек, у которых было констатировано наличие атеросклеротического поражения одного и более артериальных бассейнов.

Скрининг пациентов контрольной группы без атеросклеротического поражения артерий был проведен среди 126 мужчин 44-60 лет, в результате чего для углубленного исследования (аналогичного проведенному в основной группе пациентов) была сформирована контрольная группа численностью 50 человек.

Таблица 7 - Основные причины исключения пациентов при проведении скрининга

Причины	Число пациентов
Сахарный диабет 1-го и 2-го типа	24 (4,2%)
Вторичная артериальная гипертензия	12 (2,1%)
Хроническая обструктивная болезнь легких с дыхательной недостаточностью	52 (9,2%)
Системные заболевания соединительной ткани	13 (2,3%)
Гипо- и гипертиреоз	10 (1,8%)
Артропатии и дорсопатии	70 (12,4%)
Гемодинамически значимые деформации артерий	36 (6,3%)
Всего	217 (38,4%)

2.2. Методы обследования пациентов с атеросклерозом

С учетом стандартных подходов в диагностике заболеваний, связанных с атеросклерозом, а также критериев значимости атеросклеротического поражения, была разработана программа обследования пациентов, обеспечивающая не только скрининг, но и комплексную оценку всех анатомо-функциональных артериальных бассейнов (табл. 8).

2.2.1 Сбор жалоб и анамнеза

Данный этап скрининга включал наряду со сбором жалоб и анамнеза заболевания, в том числе выявление наследственной предрасположенности к ССЗ, особенностей образа жизни, социального

статуса, пищевого поведения, уровня физической активности, эмоционального стресса, отношения к курению.

2.2.2. Определение антрометрических показателей

Всем пациентам выполнено антропометрическое обследование, включавшее измерение роста, массы тела, индекса массы тела (ИМТ), который рассчитывали как отношение массы тела в килограммах к величине роста в метрах, возведенной в квадрат, окружность талии (ОТ) и бедер (ОБ), отношение талия/бедро (ОТБ). Избыточную массу тела диагностировали при ИМТ > 25 кг/м², ожирение – при ИМТ > 30 кг/м² (табл. 9).

Таблица 8 - Программа обследования пациентов с атеросклерозом

I этап Скрининг		
Жалобы и анамнез	Первичный клинико-инструментальный осмотр	Лабораторные методы
<ol style="list-style-type: none"> 1. Сбор жалоб 2. Анамнез заболевания 3. Анамнез жизни (в том числе сопутствующие и перенесенные заболевания, условия быта, труда, вредные привычки) 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Антропометрия (рост, масса тела, ИМТ, ОТ, ОБ, ОТБ) 2. Выявление артериальной гипертензии: (офисное, домашнее, суточное мониторирование АД) 3. Определение пульсации периферических артерий 4. ЭКГ покоя 5. СМ ЭКГ (при необходимости) 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Клинический анализ крови 2. Общий анализ мочи 3. Биохимический анализ крови (в том числе трансаминазы, билирубин, общий белок, амилаза, мочевины, креатинин, глюкоза натощак, липидограмма, СРБ, фибриноген, гомоцистеин) 4. Глюкозотолерантный тест
II этап Целенаправленное выявление атеросклероза		
Инструментальная диагностика		
<ol style="list-style-type: none"> 1. Ультразвуковое дуплексное сканирование экстракраниальных артерий и артерий нижних конечностей с определением ЛПИ 2. Эхокардиография 3. Нагрузочные тестирования (велозергометрия, тредмилтестирование, стресс-эхокардиография) 4. Рентгеноконтрастная ангиография (по показаниям) 		

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; ОТ – окружность талии, ОБ – окружность бедер; ОТБ – отношение талия/бедро; ЛПИ – лодыжечно-плечевой индекс; ЭКГ – электрокардиограмма; СМ ЭКГ – суточное мониторирование электрокардиограммы; АД - артериальное давление; СРБ – С-реактивный белок.

Таблица 9 - Классификация ожирения по индексу массы тела
(Всемирная Организация Здравоохранения, 2004)

Типы массы тела	Индекс массы тела (кг/м²)
Нормальная масса тела	18,5-24,9
Избыточная масса тела (предожирение)	25,0-29,9
Ожирение I степени	30,0-34,9
Ожирение II степени	35,0-39,9
Ожирение III степени	>40

С целью оценки характера распределения жира в организме определяли ОТ и ОТБ. При значениях ОТ>94 см регистрировали абдоминальный тип ожирения, ассоциированный с увеличением сердечно-сосудистого риска (IDF, 2014). Измерение ОТБ использовали как дополнительный критерий висцерального ожирения наряду с величиной окружности талии. При нормальных значениях ИМТ в сочетании с увеличением ОТ и повышением уровня триглицеридов (ТГ) в крови определяли наличие висцерального ожирения при нормальной массе тела.

2.2.3. Выявление артериальной гипертензии

Измерение уровня систолического (САД) и диастолического артериального давления (ДАД) в покое проводилось в положении пациента сидя на правой и левой руке с помощью сфигмоманометра Рива-Роччи. Производили фиксацию разницы САД на правой и левой руке ввиду возможности наличия стенозирующего атеросклероза подключичных и подмышечных артерий, учитывали более высокие значения САД. Обнаружение разницы САД более 20 мм рт. ст. на правой и левой руке служило основанием для дальнейшего обследования с целью исключения стилл-синдрома. Измерение проводилось трехкратно с последующим расчетом среднего значения.

При увеличении артериального давления более 140/90 мм рт. ст. диагностировали наличие артериальной гипертензии (табл. 10).

Вторичное происхождение артериальной гипертензии было исключено в результате целенаправленного обследования (клинического, биохимического, рентгенологического, ультразвукового). Гипотензивную терапию, включавшую диуретики, β-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антагонисты рецепторов к ангиотензину, на момент обследования постоянно получали 126 пациентов (39,6%).

Таблица 10 - Классификация офисных показателей артериального давления (Европейское Общество по Гипертонии/ Европейское Общество Кардиологов, 2013)

Категория	Систолическое АД, мм рт. ст.	Диастолическое АД, мм рт. ст.
Оптимальное АД	<120	и <80
Нормальное АД	120-129	и/или 80-84
Высокое нормальное АД	130-139	и/или 85-89
Артериальная гипертензия 1 ст.	140-159	и/или 90-99
Артериальная гипертензия 2 ст.	160-179	и/или 100-109
Артериальная гипертензия 3 ст.	≥180	и/или ≥110

Примечание: АД – артериальное давление

2.2.3. Определение лодыжечно-плечевого индекса

Оценка лодыжечно-плечевого индекса имела своей целью диагностику обструктивного поражения артериального русла нижних конечностей и производилась путем расчета отношения АД, измеренного на задней большеберцовой артерии и артерии тыла стопы, к давлению, измеренному на плечевых артериях, после отдыха в положении лежа в течение 10 минут. В случае выявления разницы САД на плечевых артериях более 20 мм рт. ст. для расчетов использовались более высокие показатели. При значении < 0,9 определяли снижение ЛПИ.

2.2.4. Анализ липидного спектра сыворотки крови

Определение концентрации общего холестерина (ХС), ТГ и ХС липопротеидов высокой (ЛПВП) и низкой плотности (ЛПНП) проводили стандартным набором реактивов с помощью биохимического анализатора фирмы «Olympus AU-400» (Япония).

Дислипидемические нарушения диагностировали в соответствии с рекомендациями ВНОК (2009), Европейского общества кардиологов, Европейского общества по атеросклерозу (2012) при значениях общего ХС > 4,9 ммоль/л, ЛПНП > 3,0 ммоль/л, ХС ЛПВП < 1,0 ммоль/л и ТГ ≥ 1,7 ммоль/л. Понятие атерогенной дислипидемии при МС включало: снижение концентрации ХС ЛПВП < 1,0 ммоль/л, увеличение уровня общего ХС > 5 ммоль/л, ТГ ≥ 1,7 ммоль/л и ХС ЛПНП > 3 ммоль/л (Международная ассоциация диабетологов, IDF, 2009; ВНОК, 2009).

2.2.5. Диагностика нарушений углеводного обмена

Углеводный обмен оценивали по концентрации глюкозы в плазме венозной крови натощак, а в ряде случаев – с помощью перорального глюкозотолерантного теста. Уровень гликемии натощак определяли глюкозооксидазным методом с помощью биохимического анализатора «Screen Master Plus» (Hospitex diagnostic, Швейцария) утром после 12-часового голодания. С целью выявления нарушенной

толерантности к глюкозе измерение ее концентрации в плазме крови проводили дважды: натощак и через 2 часа после приема 75 г безводной глюкозы, растворенной в 250-300 мл воды, которую следовало выпить в течение 5 минут. Перед проведением теста все пациенты находились на свободной диете (содержание углеводов в пище не менее 150 г в сутки) и сохраняли обычную физическую активность. Для оценки уровня гликемии и толерантности к глюкозе были использованы критерии, предложенные Комитетом экспертов ВОЗ (1999-2006, табл. 11).

Таблица 11 - Критерии нарушений углеводного обмена и сахарного диабета (Всемирная Организация Здравоохранения, 1999, 2006)

	Концентрация глюкозы, ммоль/л	
	Цельная капиллярная кровь	Венозная плазма
Норма		
Натощак	< 5,6	< 6,1
Через 2 часа после нагрузки глюкозой	< 7,8	< 7,8
Сахарный диабет		
Натощак	≥ 6,1	≥ 7,0
Через 2 часа после нагрузки глюкозой	≥ 11,1	≥ 11,1
Случайное определение	≥ 11,1	≥ 11,1
Нарушенная толерантность к глюкозе		
Натощак	< 6,1	< 7,0
Через 2 часа после нагрузки глюкозой	≥ 7,8 и < 11,1	≥ 7,8 и < 11,1
Нарушенная гликемия натощак		
Натощак	≥ 5,6 и < 6,1	≥ 6,1 и < 7,0
Через 2 часа после нагрузки глюкозой	< 7,8	< 7,8

Нормогликемия определялась при значениях концентрации глюкозы в плазме венозной крови <6,1 ммоль/л натощак и <7,8 ммоль/л после проведения пробы. Нарушенную гликемию натощак диагностировали при уровне глюкозы 6,1-7,0 ммоль/л натощак и <7,8 ммоль/л после нагрузки, нарушение толерантности к глюкозе – при уровне глюкозы не более 7,0 ммоль/л натощак и 7,8-11,1 ммоль/л после перорального приема 75 г глюкозы.

2.2.6. Выявление метаболического синдрома

В настоящем исследовании для диагностики метаболического синдрома использовались последние критерии Международной Федерации Диабетологов (IDF, 2009, пересмотр 2014, табл. 12).

В результате применения приведенных критериев в основной группе метаболический синдром имели 188 (59%) пациентов.

Таблица 12 - Критерии диагностики метаболического синдрома
(Международная федерация диабетологов, 2009, 2014)

Основной критерий (1)	Дополнительные критерии (2 и >)			
	Гликемия натощак, ммоль/л	ХС ЛПВП, ммоль/л	ТГ, ммоль/л	АД, мм рт.ст.
ОТ>94 см	≥ 5,6	<1,03	≥1,7	≥130/85

Примечание: ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; ТГ – триглицериды; АД – артериальное давление; ОТ – окружность талии.

2.2.7. Определение концентрации С-реактивного белка

Поскольку степень стабильности и прогрессирование атеросклеротического процесса находятся в тесной взаимосвязи с интенсивностью процессов системного воспаления, увеличение концентрации СРБ в крови может свидетельствовать об увеличении риска сердечно-сосудистых осложнений.

Сывороточную концентрацию СРБ определяли высокочувствительным иммуноферментным методом с помощью тест-систем фирмы «Bio Vendor» на биохимическом анализаторе «Expert plus» («Asys», Австрия). В группе контроля пороговое значение концентрации СРБ, по результатам регрессионного анализа, составило 3,62 (3,13; 4,07) мг/мл.

2.2.8. Оценка уровня фибриногена

Гиперфибриногенемия ассоциирована с нарушением реологических свойств крови и гиперкоагуляцией, что в сочетании с другими механизмами может служить основой прогрессирования и осложненного течения атеросклероза.

Уровень фибриногена в цитратной плазме определяли стандартным хронометрическим методом по Clauss. В группе контроля пороговое значение концентрации фибриногена, по результатам регрессионного анализа, составило 3,61 (2,23; 3,87) мг/мл.

2.2.9. Определение уровня гомоцистеина

Установлено, что гипергомоцистеинемия является независимым фактором риска атеросклероза. Результаты последних исследований не подтвердили ранее обсуждавшуюся взаимосвязь уровня гомоцистеина с наличием МС и его компонентов [M. McEvoy et al., 2015]. Следовательно, определение данного маркера наряду с другими

провоспалительными и протромботическими факторами целесообразно для наиболее полной оценки атеросклеротического процесса.

Уровень гомоцистеина определяли иммуноферментным методом на автоматическом анализаторе AxSYM (Abbot Laboratories, США). При этом пороговое значение гомоцистеинемии, рассчитанное в группе контроля, составило 11,84 (9,73; 14,25) мкмоль/л.

2.2.10. Электрокардиограмма

Электрокардиографию производили на электрокардиографе фирмы «Валента» (Россия) по общепринятой методике.

2.2.11. Суточное мониторирование ЭКГ

С целью выявления нарушений ритма сердца проводили суточное мониторирование ЭКГ с помощью аппарата «Кардиотехника-4000» (Инкарт, Санкт-Петербург). В течение 24 часов производилась 3-канальная регистрация ЭКГ с помощью портативной системы мониторирования. Определяли число и характер нарушений ритма и проводимости, а также количество эпизодов смещения сегмента ST и суммарную их продолжительность.

2.2.12. Ультразвуковое дуплексное сканирование экстракраниальных артерий и артерий нижних конечностей

Всем пациентам было выполнено ультразвуковое дуплексное исследование экстракраниальных артерий и брюшной аорты с бассейном АНК с помощью ультразвукового аппарата Vivid 7 Pro (GE, USA). При исследовании экстракраниальных артерий использовали линейный датчик с частотой излучения 5–7,5 МГц. Дуплексное сканирование ЭКА включало оценку подключичных, общих, внутренних и наружных сонных артерий. При обследовании АНК применяли линейный датчик с частотой излучения 5–7,5 МГц, брюшной аорты и подвздошных артерий – конвексный датчик с частотой излучения 3,5 МГц. Ультразвуковое исследование проводилось на всем доступном визуализации протяжении от аорты до тыльной артерии стопы. Для локализации уровня поражений использовалось деление на сегменты: аорто-подвздошный, бедренно-подколенный, сегменты голени и стопы.

Исследование аорты и подвздошных артерий проводилось натощак, спустя 12 часов после приема пищи. С целью уменьшения кишечных артефактов пациентам назначался прием сорбентов.

Оценка проходимости артерий проводилась при продольном и поперечном сканировании с использованием двухмерного изображения

в В-режиме, цветового и энергетического картирования кровотока, а также импульсно-волновой доплерографии. Исследовалось состояние сосудистой стенки, локализация, протяженность и степень стенозирующего поражения.

На расстоянии 1 см и 2 см в проксимальном направлении от бифуркации ОСА и общей бедренной артерии на задней стенке сосуда измеряли толщину КИМ. Значение толщины КИМ рассчитывалось как расстояние между двумя линиями раздела сред: от границы раздела между интимой и просветом сосуда до границы между медией и адвентицией артерии. При наличии атеросклеротической бляшки в зоне измерений толщины КИМ оценка производилась на участке, ближайшем к целевому сегменту и свободном от АСБ.

При обнаружении в ходе исследования локального утолщения стенки артерии, превышающего на 50% и более толщину прилегающего неизменённого КИМ, выступающего в просвет сосуда и отличающегося по структуре от неизменённой стенки артерии и/или увеличения толщины КИМ более 1,5 мм, констатировали наличие АСБ. Оценивались количество, локализация и структурные характеристики АСБ в сонных артериях на участках, доступных визуализации.

С целью характеристики состояния АСБ использовали классификацию С.М. Stefan и соавт. (1989), дополненную G. Geroulakos (1993), согласно которой, выделяют гомогенные и гетерогенные, различные по эхогенности, а также кальцинированные бляшки (рис. 1). К признакам нестабильности относили наличие кровоизлияний и изъязвлений в структуре бляшки.

Для определения выраженности стенозирующего процесса в артериях пользовались анализом спектральных характеристик доплеровского сдвига частот (табл. 13), а также оценкой остаточного диаметра и площади сосуда в зоне максимального стенозирования. Выявленные стенозические поражения были подразделены на стенозы до 50%, 50-69% и >70% площади просвета артерии с использованием критериев и нормативов, разработанных применительно к каждому исследуемому отделу артериальной системы [Nathout G.M. et al., 2005; Gerhard-Herman M. et al., 2006, табл. 14, 15].

В случае обнаружения патологического расширения сегмента аорты, на 50% превышающего 50% нормальный диаметр данного сегмента, диагностировали аневризму брюшной аорты [Hiratzka L.F. et al., 2010; Erbel R. et al., 2014].

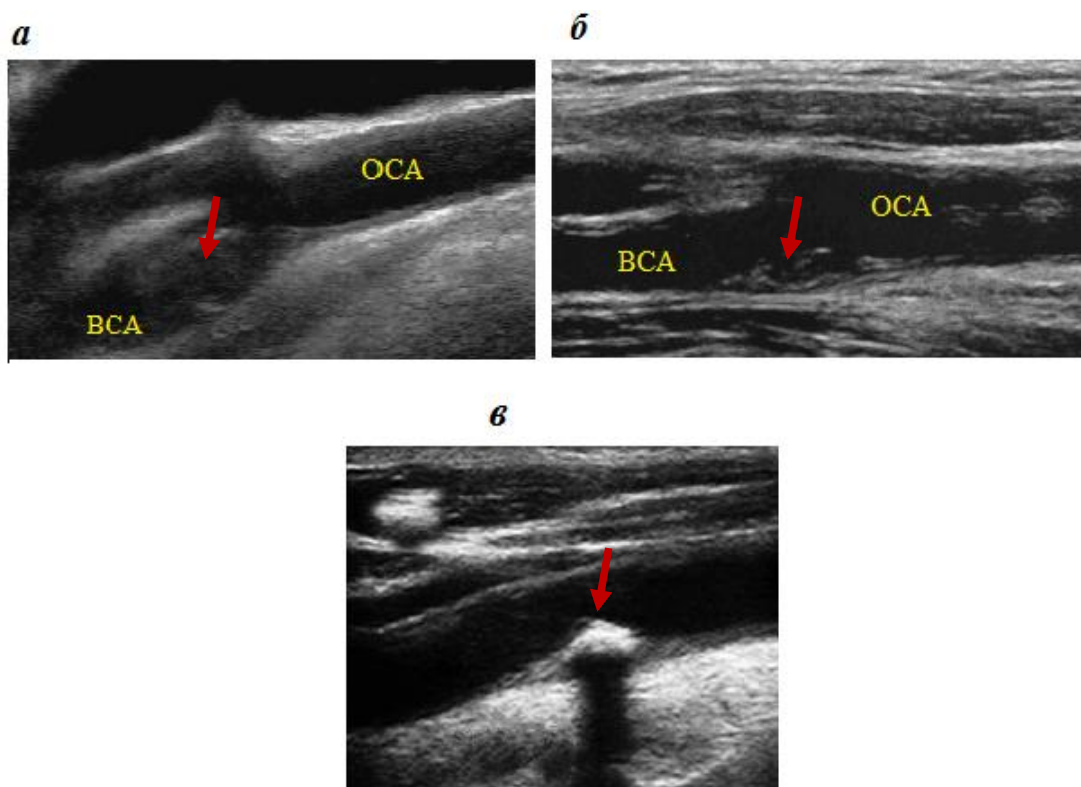


Рис. 1. Характеристика атеросклеротических бляшек по эхогенности (а – гетерогенная, преимущественно гипозоногенная бляшка в области устья внутренней сонной артерии; б – гетерогенная, преимущественно гиперэхогенная бляшка в области бифуркации общей сонной артерии; в – кальцинированная бляшка в общей сонной артерии). ОСА – общая сонная артерия; ВСА – внутренняя сонная артерия.

2.2.13. Эхокардиография

Эхокардиографическое исследование проводилось по стандартной методике с помощью ультразвуковой системы Vivid 7 Pro (GE, USA) секторным ультразвуковым датчиком с частотой излучения 3,5 МГц.

Исследование систолической функции левого желудочка (ЛЖ) включало визуальную оценку его сократительной способности, расчет индекса локальной сократимости (ИЛС) и определения в 2-мерном режиме фракции выброса (ФВ), характеризующей глобальную сократимость ЛЖ.

Анализ локальной сократимости ЛЖ производили согласно модели деления ЛЖ на 16 сегментов с последующим определением локализации коронарного атеросклероза в соответствии с зонами кровоснабжения основных коронарных артерий (рис. 2) [R.M. Lang et al., 2015].

Таблица 13 - Количественные параметры кровотока в экстракраниальных и периферических артериях

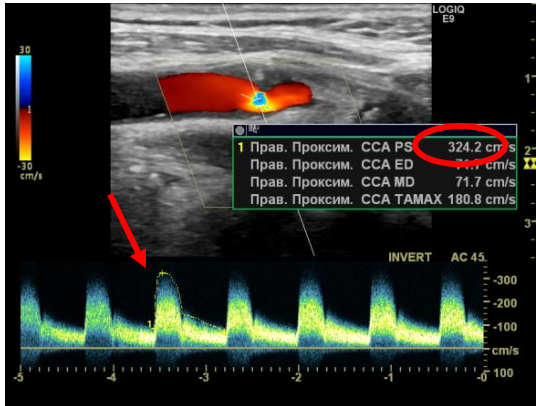
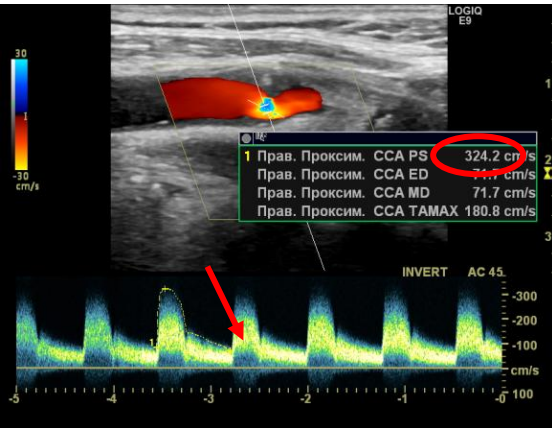
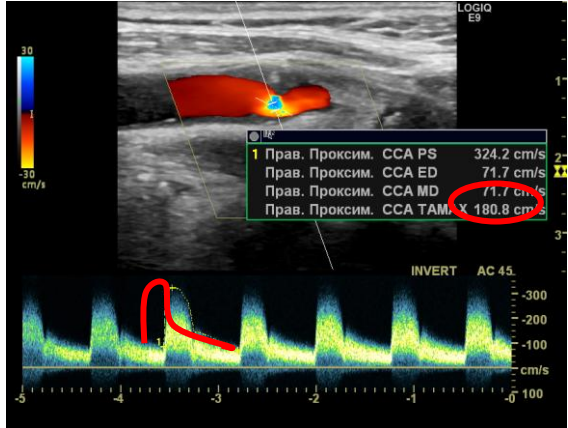
Параметр	Способ определения
<p>Пиковая систолическая скорость кровотока (ПСС), см/с (обозначения на рисунке: <i>ССА PS</i> – пиковая систолическая скорость в общей сонной артерии; <i>ССА ED</i> – конечная диастолическая скорость в общей сонной артерии; <i>ССА MD</i> – средняя диастолическая скорость в общей сонной артерии; <i>ССА TAMAX</i> – усредненная по времени максимальная скорость в общей сонной артерии)</p>	
<p>Максимальная конечная диастолическая скорость кровотока (КДС), см/с (обозначения на рисунке: <i>ССА PS</i> – пиковая систолическая скорость в общей сонной артерии; <i>ССА ED</i> – конечная диастолическая скорость в общей сонной артерии; <i>ССА MD</i> – средняя диастолическая скорость в общей сонной артерии; <i>ССА TAMAX</i> – усредненная по времени максимальная скорость в общей сонной артерии)</p>	
<p>Усредненная по времени максимальная скорость кровотока (TAMAX), см/с (обозначения на рисунке: <i>ССА PS</i> – пиковая систолическая скорость в общей сонной артерии; <i>ССА ED</i> – конечная диастолическая скорость в общей сонной артерии; <i>ССА MD</i> – средняя диастолическая скорость в общей сонной артерии; <i>ССА TAMAX</i> – усредненная по времени максимальная скорость в общей сонной артерии)</p>	
Резистивный индекс (РИ)	$RI \equiv ПСС - КДС / ПСС$
Пульсаторный индекс (ПИ)	$ПИ \equiv ПСС - КДС / TAMAX$
Систола-диастолическое отношение (S/D)	$S/D \equiv ПСС / КДС$

Таблица 14 - Критерии классификации стенозов сонных артерий

Градации стеноза (NASCET, 2005), %							
Основные критерии	10-40	50	60	70	80	90	Окклюзия
Диаметр в В-режиме	Применимо	Применимо в некоторых случаях	Не применимо	Не применимо	Не применимо	Не применимо	Просвет не определяется
Изображение в режиме ЦДК	Очертание АСБ	Кровоток	Кровоток	Кровоток	Кровоток	Кровоток	Отсутствие кровотока
Пороговое значение ПСС, см/с	<125	125	125-230	230	>230	Не применимо	Не применимо
Усреднен. ПСС, см/с	≤160	210	240	330	370	Вариаб.	Не применимо
Постстенот. ПСС, см/с	≥50	≥50	≥50	≥50	<50	<30	Не применимо
Коллатер. кровотока	Нет	Нет	Нет	Возможно	Есть	Есть	Есть
Дополнит. критерии	10-40	50	60	70	80	90	Окклюзия
Престеноитич. КДС ВСА	Не изменена	Не изменена	Не изменена	Возможно снижение	Снижение	Снижение	Снижение
Постстенотич. наруш. кровотока	Не выраж.	Умеренн.	Выраж.	Выражены	Выражены	Вариаб.	Не применимо
КДС в зоне стеноза	<100	<100	<100	>100	>100	Вариабельна	Не применимо
Каротидное отношение	<2	2-4	2-4	>4	>4	Вариабельна	Не применимо

Примечание: ПСС – пиковая систолическая скорость кровотока, КДС – конечно-диастолическая скорость кровотока, каротидное отношение – отношение пиковой систолической скорости во внутренней сонной артерии к пиковой систолической скорости в общей сонной артерии, NASCET – North American Stenosis Carotid Endarterectomy Trial.

Таблица 15 - Критерии классификации стенозов периферических артерий

Градация стеноза (ASE, 2006)	Степень сужения просвета, %	Характер спектральной огибающей	Спектральное расширение	ПССдист./ ПСС прокс.
Нет стеноза	0	Трехфазная	Нет	~1
Легкий	1-19	Трехфазная	Есть	<2:1
Умеренный	20-49	Двухфазная	Есть	<2:1
Тяжелый	50-99	Монофазная	Есть	>2:1

Индекс локальной сократимости рассчитывали как отношение суммы баллов, соответствующих сократимости сегментов ЛЖ к общему количеству сегментов. При этом 1 балл соответствовал нормокинезии, 2 балла – гипокинезии, 3 балла – акинезии, 4 балла – дискинезии. Значения ИЛС, превышающие единицу, свидетельствовали о наличии систолической дисфункции.

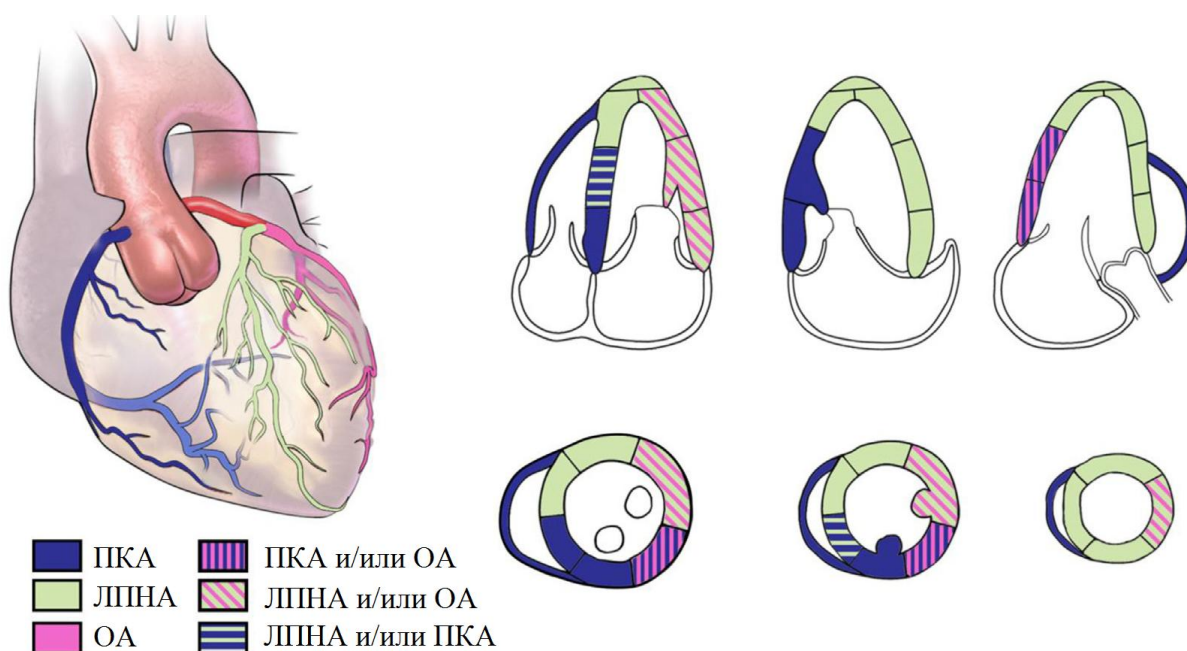


Рис. 2. Схема кровоснабжения левого желудочка. ЛПНА – левая передняя нисходящая артерия; ПККА – правая коронарная артерия; ОА – огибающая артерия.

2.2.14. Нагрузочные тестирования

С целью функциональной оценки пораженных артериальных бассейнов, определения степени выраженности атеросклеротических изменений и резервов компенсации кровотока всем пациентам проводили нагрузочные пробы: велоэргометрию и тредмилтестирование. Стресс-ЭхоКГ с физической нагрузкой проводилась всем пациентам при сомнительном и отрицательном результатах велоэргометрии.

2.2.14.1 Велоэргометрия

Велоэргометрию проводили на горизонтальном велоэргометре фирмы Elema (Швеция) по стандартному протоколу. Регистрацию ЭКГ производили в покое до начала исследования и в течение всей пробы. Контроль АД производили также перед началом тестирования, в конце каждой ступени нагрузки, после окончания пробы и в течение 10 минут в восстановительном периоде. Нагрузку прекращали в соответствии с общепринятыми критериями [R.J. Gibbons, et al., 2002; Д.М. Аронов, 2007].

Результат теста считали положительным при возникновении во время нагрузки клинических проявлений стенокардии и/или снижение сегмента ST «ишемического» типа на 1 мм и более продолжительностью более 0,06 с. При отсутствии клинических и ЭКГ-признаков ишемии миокарда и достижении субмаксимальной ЧСС результат теста трактовали как отрицательный.

2.2.14.2 Стресс-эхокардиография

Исследование проводилось по стандартной методике с помощью ультразвуковой системы Vivid 7 Pro (GE, USA) на горизонтальном велоэргометре фирмы Elema (Швеция) после предварительной отмены антиангинальных препаратов (за 24 часа до теста, за исключением нитратов короткого действия) и β -адреноблокаторов (за 36 часов до проведения пробы). Величина начальной нагрузки составляла 50 Ватт, с последовательным увеличением на 25 Ватт каждые 2 минуты до достижения критериев прекращения пробы.

Производили анализ локальной сократимости ЛЖ полуколичественным методом с расчетом ИЛС и определением бассейна пораженной коронарной артерии, согласно представленной выше модели (рис. 2.2).

Для оценки прироста глобальной сократимости ЛЖ рассчитывали ФВ до и после нагрузки по модифицированному методу Simpson. Впоследствии рассчитывали разность исходных значений ФВ и показателей, полученных на высоте нагрузки:

$$\Delta КДО \equiv КДО_{покоя} - КДО_{нагрузки}$$

$$\Delta КСО \equiv КСО_{покоя} - КСО_{нагрузки}$$

$$\Delta \Phi В \equiv \Phi В_{нагрузки} - \Phi В_{покоя}$$

Основные причины прекращения нагрузки включали:

- достижение субмаксимальной возрастной частоты сердечных сокращений (ЧСС), рассчитанной по формуле:

$$ЧСС_{субмакс} = 200 - \text{возраст} \quad (85\% \text{ от максимальной ЧСС});$$

- появление зон нарушения локальной сократимости более, чем в 2-х сегментах, относящихся к одной зоне кровоснабжения;

- повышение АД более 220/120 мм рт.ст.;
- снижение АД на 20-30% от исходного уровня или отсутствие прироста систолического АД в течение двух ступеней нагрузки, сопровождающееся клиническими симптомами;
- возникновение типичного ангинозного приступа интенсивностью не менее 3 баллов по модифицированной шкале О. Борга (1962);
- снижение ЧСС на 10 ударов в минуту или отсутствие прироста ЧСС в течение двух ступеней нагрузки;
- выраженная одышка;
- усталость;
- отказ пациента от дальнейшего проведения пробы;
- горизонтальная или косонисходящая депрессия сегмента ST более 1 мм в точке ишемии (i), на 0,06 мс, отстоящей от точки j;
- подъем сегмента ST на 1 мм и более; частая желудочковая экстрасистолия и пароксизмальные нарушения ритма;
- нарушения атриовентрикулярной и внутрижелудочковой проводимости [Д.М. Аронов, 2007; R.J. Gibbons, et al., 2002].

Проба считалась отрицательной при отсутствии появления новых или усугубления имеющихся нарушений локальной сократимости миокарда ЛЖ. Для характеристики толерантности к физической нагрузке оценивали общее время нагрузки и аэробную работоспособность миокарда, выраженную в MET (1 MET соответствует потреблению 3,5 мл кислорода на 1 кг массы тела в 1 минуту и эквивалентна расходу кислорода у человека в условиях основного обмена).

2.2.14.3 Тредмилтестирование

С целью определения степени функционального ограничения кровотока в бассейне АНК всем пациентам проводили тредмил-тест по протоколу Gardner-Skinner (1993), который предусматривает ступенчатое, но менее интенсивное увеличение нагрузки, чем в стандартных протоколах, используемых для пациентов с ИБС. Начальная скорость движения составляла 3,2 км/ч с последующим увеличением мощности нагрузки на 2% каждые 2 минуты до достижения критериев прекращения пробы. Регистрацию ЛПИ проводили до и после прекращения пробы.

Критерием прекращения пробы считали появление клинических признаков ишемии нижних конечностей (болей в икроножных мышцах, вынуждающих пациента остановиться). В ходе тестирования оценивали общее время и дистанцию ходьбы, дистанцию безболевого ходьбы, степень изменения ЛПИ.

2.2.15. Рентгеноконтрастная ангиография

При наличии клинической симптоматики устойчивых или транзиторных нарушений кровообращения в коронарных, экстракраниальных артериях и артериях нижних конечностей, а также при выявлении признаков значимого стенозирования артерий по данным ультразвукового исследования пациентам выполнялась рентгеноконтрастная ангиография (всего 216 пациентов, из них: 142 пациента с поражением КА, 114 пациентов с поражением ЭКА, 86 пациентов с поражением брюшной аорты и АНК, причем инвазивное исследование артерий 2-х и более бассейнов одновременно проведено у 70 человек).

Исследование выполнялось на ангиографических установках «Advantix LCV» (GE, США) по стандартной методике с использованием цифровой субтракционной техники обработки изображения с введением контрастных йодсодержащих веществ Omnipaque (Nicomed, Норвегия). Для определения показаний к хирургическому лечению использовали критерии NASCET (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial, 1991), Европейского общества сосудистых хирургов (ESSV, 2009), Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов (РОАСХ, 2012) и Американской ассоциации кардиологов (АНА, 2013). Гемодинамически значимое стенозирование артерий диагностировали, в соответствии с современными рекомендациями, при поражении >50% [Windecker S. et al., 2014]. Стенозирование в пределах 50-69% считалось умеренным, от 70 до 99% - выраженным поражением [Абугов С.А. с соавт., 2013].

Субклиническое поражение в одном из отделов артериальной системы имели 40 пациентов (12,6%) основной группы, тогда как бессимптомное течение заболевания при поражении двух и более бассейнов присутствовало у 154 мужчин (48,4%).

Необходимо отметить, что дополнительно у 78 (25%) пациентов, в соответствии с их возможностями и желанием, с целью подтверждения наличия атеросклеротического процесса и определения степени стенозирования применялись методы неинвазивной (МР, КТ) ангиографии, однако оценка результатов данных исследований не входила в задачи настоящего исследования.

2.3. Общая характеристика исследуемых групп пациентов

Всего было обследовано 565 мужчин 44-60 лет с подозрением на наличие атеросклеротического поражения артерий. В результате проведенного скрининга для углубленного обследования была отобрана основная группа пациентов численностью 318 человек, у которых было констатировано наличие атеросклеротического поражения одного и

более артериальных бассейнов. Средний возраст пациентов в основной группе составил $52,1 \pm 4,1$ года (48,3;56,5). В соответствии с вовлечением артериальных бассейнов все пациенты были разделены на 7 подгрупп (табл. 16).

Таблица 16 - Распределение пациентов в соответствии с пораженными артериальными бассейнами

	Изолированное поражение (n=89)			Сочетанное поражение (n=162)			МФА
	КА	ЭКА	АНК	КА+ЭКА	КА+АНК	ЭКА+АНК	
Число пациентов (%)	38 (12%)	17 (5%)	34 (11%)	60 (19%)	47 (15%)	55 (17%)	67 (21%)
Средний возраст, лет	51,5 (48,3; 56,6)	54,2 (51,2; 59,2)	51,1 (47,8; 56,5)	52,1 (48,3; 57,8)	52,5 (49,1; 57,4)	51,9 (48,8; 56,4)	52,5 (49,0; 57,5)

Примечание: КА – коронарные артерии, ЭКА – экстракраниальные артерии, АНК – артерии нижних конечностей, МФА – мультифокальный атеросклероз.

Среди пациентов основной группы 122 человека (38%) имели стабильную стенокардию напряжения. Из них у большинства – 100 человек (81,9%) отмечалось наличие стенокардии напряжения II функционального класса, по классификации Канадской кардиологической ассоциации, и у 22-х человек (18,0%) – III функционального класса. Транзиторные ишемические атаки зарегистрированы в анамнезе у 81 человека (25,5%). Наличие перемежающейся хромоты отмечали 124 человека (39,0%).

На момент включения в исследование инфаркт миокарда в анамнезе имели 96 человек (30%), из них 68 пациентов (70,8%) – с формированием зубца Q и 28 мужчин (29,2%) – без зубца Q.

Хроническая сердечная недостаточность по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца 1 ф.к. была диагностирована у 63 больных (19,8%), 2 ф.к. – у 101 (31,7%), 3 ф.к. – у 35 пациентов (11,0%). У 119 пациентов (37,4%) отсутствовали признаки сердечной недостаточности. Больные с тяжелой хронической сердечной недостаточностью (4 ф.к.) в исследование не включались.

Дислипидемию имели 302 пациента (95%) основной группы. В остальных 5% случаев (16 пациентов) проявления дислипидемии отсутствовали. Это были пациенты с изолированным поражением одного артериального бассейна: 8 пациентов с поражением АНК, 6 пациентов с поражением ЭКА и 2 пациента с поражением КА. Вероятно,

у этих пациентов в формировании атеросклеротического поражения ведущую роль играли другие факторы, такие как наследственность, артериальная гипертензия, нарушения углеводного обмена, особенности провоспалительного статуса и курение, которые присутствовали в 100% случаев.

Абсолютное большинство пациентов – 286 человек (89,9%) страдали артериальной гипертензией, 142 мужчины (44,7%) имели ожирение 1-2 ст. Из них ожирение 1 степени (ИМТ=30-34,9 кг/м²) было выявлено у 80 человек (56,3%), 2 степени (ИМТ=35-39,9 кг/м²) – у 62 (43,7%, таблица 17). Пациенты с морбидным ожирением (3 ст., ИМТ>35 кг/ м²) были исключены из исследования. Абдоминальное ожирение с нормальной массой тела имели 96 (30,2%) пациентов.

Таблица 17 - Клиническая характеристика обследованных лиц

	Основная группа n=318	Контрольная группа n=50	р
Возраст	52,1±4,1	52,3±4,4	нз
ОИМ в анамнезе	96 (30%)	0 (0%)	<0,001
ХСН	199 (62,6%)	0 (0%)	<0,001
Дислипидемия	302 (95%)	0 (0%)	<0,001
Ожирение 1-2 ст.	142 (44,7%)	0 (0%)	<0,001
Артериальная гипертензия	286 (89,9%)	0 (0%)	<0,001
Гипергликемия натощак	126 (39,6%)	0 (0%)	<0,001
Нарушение толерантности к глюкозе	103 (32,3%)	0 (0%)	0,003

Примечание: ОИМ – острый инфаркт миокарда; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; р – уровень статистической значимости различий при сравнении групп с атеросклеротическим поражением различных бассейнов и здоровых лиц по U-критерию Манна-Уитни, М – среднее арифметическое, m – стандартная ошибка средней, n – количество наблюдений, нз – различия статистически незначимы.

Скрининг контрольной группы пациентов без атеросклеротического поражения артерий был проведен среди 126 мужчин 44-60 лет, в результате чего для углубленного исследования была сформирована контрольная группа численностью 50 человек. Средний возраст пациентов в контрольной группе составил 52,3±4,4 года (48,6;57,8).

Основанием для включения пациентов в контрольную группу являлось отсутствие жалоб, артериальной гипертензии, изменений клинического и биохимического анализа крови, в том числе липидограммы, ишемических и рубцовых изменений ЭКГ, атеросклеротического поражения по данным ультразвукового обследования ЭКА, БА и АНК, нарушений сегментарной сократимости миокарда и снижения ЛПИ в покое и после физической нагрузки, а также исключение клинически значимой патологии со стороны других

органов и систем. В контрольной группе избыточную массу тела имели 5 пациентов (10%). Высокое нормальное АД регистрировалось у 8 человек (16%).

2.4. Дополнительные методы обследования

С целью исключения других заболеваний, имеющих сходную клиническую картину, проведены дополнительные следующие исследования. Для исключения заболеваний надпочечников всем пациентам было проведено ультразвуковое исследование надпочечников, а также при необходимости определение уровня экскреции свободного кортизола с мочой методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с помощью хроматографа HPP 4001 с ультрафиолетовым детектором LCD 2563 (Чехия). В случае обнаружения изменений пациенты направлялись на соответствующие функциональные пробы и компьютерную томографию надпочечников с последующей консультацией эндокринолога.

Наличие сахарного диабета исключали на основании критериев Всемирной Организации Здравоохранения (1999, 2006, табл. 2.4).

Нарушения функции щитовидной железы исключали на основании уровня тиреотропного гормона крови, а также концентрации свободного тироксина и трийодтиронина. Всем пациентам было проведено УЗИ щитовидной железы.

Заболевания органов дыхания, в том числе хроническую обструктивную болезнь легких, исключали на основании клинической картины, исследования функции внешнего дыхания (спирометрии), а также рентгенологического исследования и/или компьютерной томографии органов грудной полости.

При подозрении на наличие системных заболеваний соединительной ткани назначалась консультация ревматолога с последующим углубленным иммунологическим обследованием в случае необходимости.

Вторичный характер артериальной гипертензии исключали на основании ультразвукового исследования почек и почечных артерий, изменений анализа мочи, скорости клубочковой фильтрации, исследования электролитов крови, уровня альдостерона.

Из исследования были исключены все пациенты, имевшие, по данным УЗДС, гемодинамически значимые деформации артерий, наличие которых существенно затрудняет интерпретацию данных инструментальной диагностики стенозирующих поражений и суждение об их функциональной значимости.

Все пациенты были проконсультированы неврологом на предмет наличия дорсо- и артропатий. В случае отсутствия у них лабораторных и инструментальных признаков атеросклероза данные пациенты были исключены из настоящего исследования.

2.5. Статистический анализ

Обработка и анализ полученных в ходе исследования данных был проведен с помощью пакетов программ статистического анализа информации Statistica 10.0, SPSS Statistics 17.0 (США). При анализе данных использовались стандартные описательные статистики: для переменных с нормальным распределением – среднеарифметическая средняя (M), стандартное отклонение (σ), для переменных с распределением, отличающимся от нормального – медиана и квартили ($Me [LQ;UQ]$). Нормальность распределения оценивали по критерию Шапиро-Уилкса. Анализ качественных признаков проводился в абсолютных числах и процентах.

При соответствии распределения признака нормальному закону использовали одно- и многофакторный дисперсионный анализ. В связи с тем, что большинство полученных медико-биологических данных имели распределение, отличное от нормального, основными методами анализа служили методы непараметрической статистики. Для расчета и формирования заключений использовались только имеющиеся данные, пропущенные значения переменных исключали из анализа. Для сравнения групп по качественным признакам использовали критерий χ^2 , по количественным - U-критерий Манна-Уитни. Суммарное влияние факторов оценивали с помощью логистического регрессионного анализа. Уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным менее 0,05.

ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Клинико-анамнестические данные обследованных пациентов

3.1.1. Возраст

Средний возраст пациентов в основной группе составил $52,1 \pm 4,1$ года (48,3;56,5), в контрольной группе – $52,3 \pm 4,4$ года (48,6;57,8). Статистически значимых различий возраста пациентов основной и контрольной групп выявлено не было ($p=0,97$). Согласно, классификации ВОЗ, пациенты обеих исследуемых групп, относятся к категории среднего возраста (44-60 лет, рис. 3, 4).

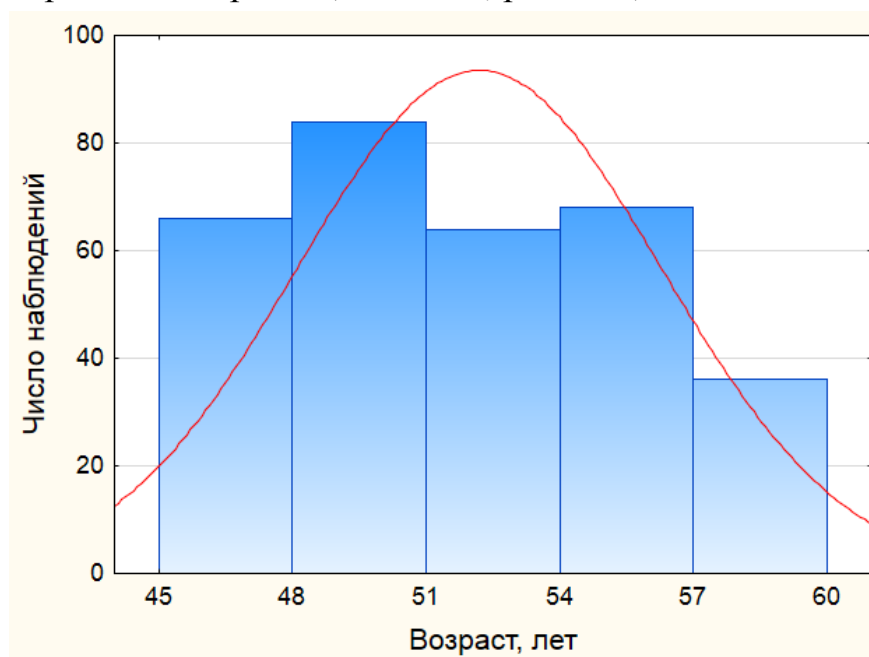


Рис. 3. Распределение пациентов основной группы по возрасту.

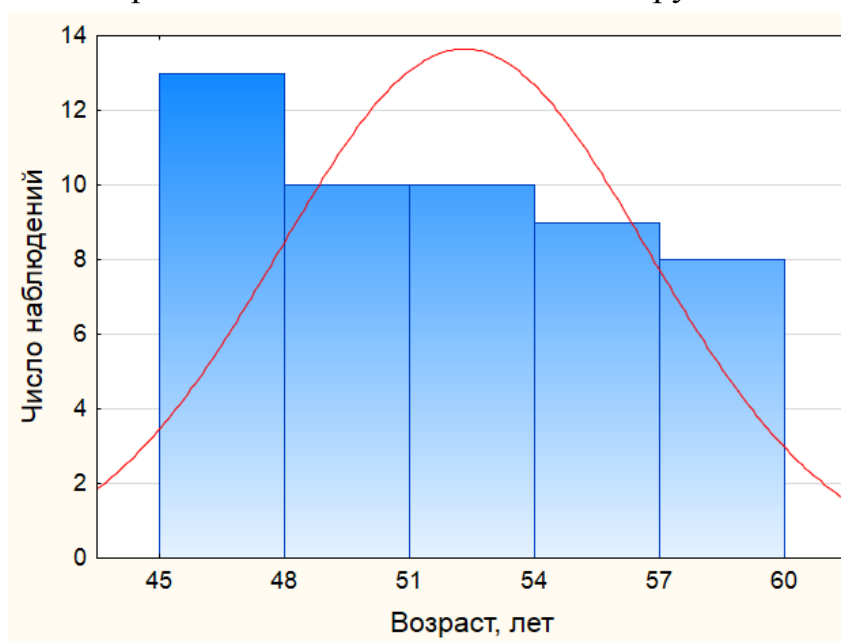


Рис. 4. Распределение пациентов контрольной группы по возрасту.

Исследование проблемы МФА именно у пациентов среднего возраста представляется особенно актуальным, вопреки традиционным представлениям об увеличении частоты встречаемости сочетанных артериальных поражений в старших возрастных группах [О.Л. Барбараш, В.В. Кашталап, 2012; K. Niby et al., 2011], в связи со значительным влиянием заболеваний, обусловленных атеросклерозом, не только на продолжительность и качество жизни, но и на трудоспособность пациентов. Вместе с тем пациенты среднего возраста, как правило, имеют более благоприятный общесоматический статус, что позволяет им лучше переносить консервативную терапию и хирургические вмешательства высокого риска по сравнению с лицами пожилого возраста [J.P. vanKuijk, 2010].

3.1.2. Данные семейного анамнеза

Данные последних генетических исследований, посвященных проблеме многососудистого атеросклероза, свидетельствуют о наличии наследственно обусловленных механизмов, предрасполагающих к формированию атеросклеротического поражения в определенных артериальных бассейнах, а также к генерализации атеросклеротического процесса [M. Traylor et al., 2015; C.L. Carty et al., 2015].

В настоящем исследовании проведен ретроспективный анализ наследственных факторов у пациентов основной и контрольной групп с целью выявления возможных механизмов развития мультифокального атеросклероза (МФА) с вовлечением тех или иных артериальных бассейнов.

Так, в основной группе указания на наличие СС заболеваний в анамнезе имели 139 (43,7%) мужчин. В контрольной группе отягощенную наследственность по СС заболеваниям имели 13 (26,0%) пациентов ($p=0,029$). Частота отдельных СС заболеваний, по данным семейного анамнеза пациентов основной и контрольной групп, приведены в таблице 18.

В основной группе отягощенную наследственность по артериальной гипертензии, по данным семейного анамнеза, имели 111 (34,9%) мужчин, из них 27 (24,3%) пациентов – с изолированным поражением сосудов одного из бассейнов и 84 (75,7%) – с сочетанным и мультифокальным поражением.

В том числе в группе пациентов с изолированным поражением КА наследственность по артериальной гипертензии имели 11 человек, с поражением ЭКА – 4 человека, брюшной аорты с бассейном АНК– 12 человек. При сочетанном поражении КА и ЭКА наследственность по гипертонии отмечалась у 14 человек, КА и АНК – у 10 пациентов, ЭКА и АНК – у 22 мужчин. При МФА гипертоническую болезнь в семейном анамнезе имели 38 пациентов.

Таблица 18 - Частота встречаемости сердечно-сосудистых заболеваний, по данным семейного анамнеза

Данные анамнеза по сердечно-сосудистым заболеваниям	Основная группа (n=318)		Контрольная группа (n=50)
	Изолированное поражение (n=89)	Сочетанное поражение и МФА (n=229)	
Артериальная гипертензия	27 (30%)	84 (37%)	8 (16%)
Ишемическая болезнь сердца	13 (15%)	45 (20%)	5 (10%)
Острый инфаркт миокарда	8 (9%)	27 (12%)	3 (6%)
Острое нарушение мозгового кровообращения	11 (12%)	77 (34%)	4 (8%)
Облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей	11 (12%)	59 (26%)	3 (6%)
Сахарный диабет 2-го типа	17 (19%)	61 (27%)	1 (2%)

Примечание: МФА – мультифокальный атеросклероз.

В контрольной группе о наличии артериальной гипертонии у ближайших родственников сообщили 8 (16%) пациентов.

В основной группе 88 (27,6%) человек отмечали инсульт в анамнезе у близких родственников, причем большинство из них (77 пациентов – 87,5%) имели сочетанное и мультифокальное поражение. В группе пациентов с изолированным поражением коронарных и церебральных артерий острое нарушение мозгового кровообращения в семейном анамнезе отмечали 4 и 5 человек, соответственно, в группе с поражением брюшной аорты с АНК – 2 мужчины. При сочетанном поражении КА и ЭКА, КА и АНК наследственность по нарушениям мозгового кровообращения отмечали 13 и 11 мужчин, соответственно, ЭКА и АНК – 19 мужчин. В группе пациентов с МФА выявлено наибольшее число пациентов с отягощенной наследственностью по нарушениям мозгового кровообращения – 34 человека.

В контрольной группе о наличии инсульта в семейном анамнезе сообщили 4 (8%) пациентов.

В основной группе наличие ИБС у близких родственников отмечали 58 (18,2%) человек, из них 22% пациентов относились к группе с изолированным поражением и 78% – к группе с сочетанным и мультифокальным атеросклерозом. В группе пациентов с изолированным коронарным атеросклерозом наследственность по ИБС (инфаркт миокарда, стенокардия) имели 5 человек, с экстракраниальным и периферическим атеросклерозом – 3 и 5 человек, соответственно. При сочетанном поражении КА и ЭКА наследственность по ИБС отмечали 9 мужчин, КА и АНК – 5 пациентов, ЭКА и АНК – 13 мужчин. В группе пациентов с МФА ишемическую болезнь сердца в семейном анамнезе имели 18 пациентов.

В контрольной группе о наличии ИБС в семейном анамнезе сообщили 5 (10%) пациентов.

В основной группе хроническую артериальную недостаточность нижних конечностей, по данным семейного анамнеза, имели 70 (22,0%) мужчин, из них 16% пациентов – с изолированным поражением сосудов одного из бассейнов и 84% от общего числа пациентов с сочетанным и мультифокальным поражением. В том числе в группе пациентов с изолированным поражением КА и ЭКА наследственность по ишемии нижних конечностей имели 2 и 4 человека, соответственно, с поражением брюшной аорты с АНК – 5 человек. При сочетанном поражении КА и ЭКА наследственность по периферической артериальной недостаточности отмечалась у 10 человек, КА и АНК – у 9 пациентов, ЭКА и АНК – у 24 мужчин. При МФА атеросклероз АНК в семейном анамнезе имели 16 пациентов.

В контрольной группе о наличии хронической артериальной недостаточности нижних конечностей у ближайших родственников сообщили 3 (6%) пациентов.

В основной группе наличие сахарного диабета (СД) 2-го типа у близких родственников отмечали 78 (24,5%) человек, из них 17 (21,8%) пациентов относились к группе с изолированным поражением и 61 (78,2%) – к группе с сочетанным и мультифокальным атеросклерозом. В группе пациентов с изолированным коронарным атеросклерозом наследственность по СД имели 7 человек, с церебральным и периферическим атеросклерозом – по 5 человек. При сочетанном поражении КА и ЭКА наследственность по СД отмечали 9 мужчин, КА и АНК – 7 пациентов, ЭКА и АНК – 12 мужчин. В группе пациентов с

МФА сахарный диабет 2-го типа в семейном анамнезе регистрировали у 33 пациентов.

В контрольной группе о наличии СД в семейном анамнезе сообщил 1 (2%) пациент.

Наследственность по СС заболеваниям сопровождалась:

В основной группе: увеличением окружности талии на 6,3 см ($p=0,012$), уровня САД на 16 мм рт.ст. ($p<0,001$) и ДАД на 12 мм рт.ст. ($p<0,001$), уровня общего ХС на 1,04 ммоль/л ($p=0,033$), ТГ на 0,5 ммоль/л ($p=0,001$), базального на 0,36 ммоль/л ($p=0,002$) и постнагрузочного на 0,84 ммоль/л ($p=0,01$) уровня глюкозы, концентрации гомоцистеина на 4,9 мкмоль/л ($p=0,021$) и СРБ на 1,9 мг/мл ($p=0,044$), толщины КИМ на 0,21 мм ($p<0,001$), а также снижением уровня ХС ЛПВП на 0,34 ммоль/л ($p=0,004$) и общей продолжительности нагрузочной пробы при стресс-ЭхоКГ на 3,7 мин ($p=0,002$).

В контрольной группе: увеличением индекса массы тела (ИМТ) на 2,3 кг/м² ($p=0,007$), САД на 8 мм рт.ст. ($p=0,037$) и ДАД на 7 мм рт.ст. ($p=0,042$), а также снижением уровня ХС ЛПВП на 0,25 ммоль/л ($p=0,032$).

Наличие СС заболеваний у близких родственников пациентов с атеросклерозом сопровождается рядом клиничко-лабораторных, структурных и функциональных нарушений. Среди пациентов с поражением одного артериального бассейна и наличием СС заболеваний у близких родственников, по сравнению с контрольной группой, значимо чаще встречались артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, гипоальфахолестеринемия. Среди лиц с отягощенным по СС заболеваниям анамнезом в основной и контрольной группах выявлены статистически значимые различия индекса массы тела и уровня СРБ (у пациентов с изолированным поражением КА и пациентов контрольной группы: $p=0,032$ и $0,002$, соответственно, у пациентов с поражением ЭКА и пациентов контрольной группы: $p=0,024$ и $0,004$, соответственно). Различия по гликемии отмечались у пациентов основной группы с поражением бассейна брюшной аорты и АНК ($p=0,007$) и коронарных артерий ($p=0,021$) по сравнению с контролем. Концентрация гомоцистеина значимо различалась среди лиц с поражением ЭКА ($p<0,001$), по сравнению с пациентами контрольной группы и отягощенным по СС заболеваниям семейным анамнезом, что

предполагает участие метаболических и воспалительных механизмов в реализации наследственной предрасположенности к атеросклерозу той или иной локализации (табл. 19).

Наличие отягощенной по СС заболеваниям наследственности у пациентов с сочетанным и мультифокальным атеросклерозом сопровождалось увеличением уровня САД и ДАД ($p < 0,01$), показателей липидограммы (общего ХС, ТГ, ХС ЛПВП, $p < 0,001$), глюкозы ($p = 0,012$), СРБ ($p = 0,009$) и гомоцистеина ($p < 0,001$) по сравнению с группой контроля. В то же время средние значения ИМТ в группе пациентов с сочетанным атеросклерозом и контрольной группе при наличии ССЗ в семейном анамнезе значимо не различались.

Вместе с тем показатели ОТ ($p = 0,004$) и ТГ были значимо выше у мужчин с периферическим и сочетанным атеросклерозом, что свидетельствует о роли метаболических нарушений в формировании поражения перечисленных локализаций и обуславливает необходимость выявления абдоминального ожирения с нормальной массой тела при обследовании пациентов.

В контрольной группе наследственность по СС заболеваниям сопровождалась увеличением массы тела и окружности талии в пределах нормальных значений и тенденцией к гипоальфахолестеринемии (табл. 19), что определяет необходимость динамического контроля данных показателей у здоровых лиц с отягощенным семейным анамнезом для наиболее раннего выявления составляющих метаболического синдрома.

Таким образом, среди пациентов с атеросклерозом в одном и более артериальных бассейнах при отягощенной наследственности по СС заболеваниям значимо чаще по сравнению с контрольной группой наблюдались состояния, связанные с метаболическим синдромом, что позволяет предположить генетический характер выявленных нарушений.

Таблица 19 - Средние значения клинико-лабораторных показателей у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в семейном анамнезе в основной и контрольной группах

Показатель	Основная группа (n=139)				Контрольная группа (n=50)		P
	Изолированное поражение (n=40)			Сочетанное поражение и МФА (n=99)	ССЗ в семейном анамнезе (n=13)	Без ССЗ в семейном анамнезе (n=37)	
	КА (n=17)	ЭКА (n=12)	АНК (n=11)				
САД, мм рт.ст.	151±13	154±16	148±10	167±18	122±13	117±9	p ₁ =0,022; p ₂ =0,019; p ₃ =0,024; p ₄ <0,001; p ₅ =0,062
Индекс массы тела, кг/м ²	29,4±5,3	29,2±6,1	26,2±2,9	26,3±2,8	24,4±3,1	21,5±2,5	p ₁ =0,032; p ₂ =0,024; p ₃ - нз; p ₄ - нз; p ₅ =0,041
Окружность талии, см	96,2±5,1	97,8±4,5	94,3±4,5	92,2±6,3	84,8±4,5	80,6±3,2	p ₁ =0,001; p ₂ =0,001; p ₃ =0,004; p ₄ =0,004; p ₅ =0,035
Общий холестерин, ммоль/л	6,3±1,1	5,8±1,6	6,2±1,3	6,6±1,1	4,4±0,4	4,5±0,3	p ₁ =0,002; p ₂ =0,003; p ₃ =0,002; p ₄ <0,001; p ₅ - нз
Триглицериды, ммоль/л	2,7±0,3	2,9±0,5	2,6±0,4	3,3±0,3	1,2±0,3	1,0±0,4	p ₁ =0,001; p ₂ =0,001; p ₃ =0,001; p ₄ <0,001; p ₅ - нз
ХС ЛПВП, ммоль/л	0,7±0,2	0,9±0,4	0,9±0,2	0,7±0,3	1,8±0,7	2,4±0,5	p ₁ <0,001; p ₂ <0,001; p ₃ <0,001; p ₄ <0,001; p ₅ =0,028
Глюкоза натощак, ммоль/л	6,5±0,9	5,6±0,5	6,8±0,7	6,6±1,1	5,2±0,7	5,0±0,6	p ₁ =0,021; p ₂ - нз; p ₃ =0,007; p ₄ =0,012; p ₅ нз
С-реактивный белок, мг/мл	6,6±3,2	6,9±3,6	4,3±1,5	7,2±1,9	3,6±0,7	3,4±0,8	p ₁ =0,002; p ₂ =0,004; p ₃ - нз; p ₄ =0,009; p ₅ =0,046
Гомоцистеин, мкмоль/л	14,5±4,7	17,3±7,1	12,7±4,9	18,6±5,4	6,6±4,3	5,8±6,2	p ₁ =0,002; p ₂ <0,001; p ₃ =0,025; p ₄ <0,001; p ₅ - нз

Примечание: ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; МФА – мультифокальный атеросклероз; КА – коронарные артерии; ЭКА – экстракраниальные артерии; АНК – артерии нижних конечностей; САД – систолическое артериальное давление; ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; p₁ – уровень статистической значимости различий в группе с поражением коронарных артерий и контрольной группе с отягощенным семейным анамнезом; p₂ – уровень статистической значимости различий в группе с поражением экстракраниальных артерий и контрольной группе с отягощенным семейным анамнезом; p₃ – уровень статистической значимости различий в группе с поражением периферических артерий и контрольной группе с отягощенным семейным анамнезом; p₄ – уровень статистической значимости различий в группе с сочетанным и мультифокальным поражением и контрольной группе с отягощенным семейным анамнезом; p₅ – уровень статистической значимости различий в контрольной группе у пациентов с отягощенным семейным анамнезом и без него; нз – различия незначимы (p>0,05).

3.1.3. Клиническая характеристика обследованных пациентов

Средние значения данных антропометрического, клинико-лабораторного и инструментального обследования пациентов основной и контрольной групп приведены в табл. 20.

Таблица 20 - Данные клинико-лабораторного и инструментального исследования пациентов основной и контрольной группы

Параметр	Изолированное поражение			Сочетанное поражение и МФА (n=229)	Контрольная группа (n=50)
	КА (n=38)	ЭКА (n=17)	АНК (n=34)		
ИМТ, кг/м ²	26,4±4,1	28,7±6,2	23,7±3,0	26,3±5,3	22,4 ±2,2
Окружность талии, см	91,4±9,0	95,1±15,5	83,0±7,4	90,7±13,5	72,1±5,6
САД, мм рт.ст	145,8±12,1	153,5±9	143,4 ±9,8	161,7±11,1	121,3±4,7
ДАД, мм рт.ст.	89,9 ±11,4	96,5 ±4,9	89,6 ±7,8	95,0 ±9,1	76,5±5,3
Общий ХС, ммоль/л	6,6 ±0,5	6,7 ±0,5	6,3 ±0,4	6,8 ±0,5	4,3±0,3
ХС ЛПВП, моль/л	1,2±0,4	1,1±0,3	1,2±0,3	1,1±0,5	2,2±0,7
Триглицериды, ммоль/л	3,5±1,0	3,3±1,1	3,4±0,9	4,0±1,2	1,6±0,5
Глюкоза натощак, ммоль/л	6,3 ±0,9	5,6 ±0,8	7,6 ±1,1	6,9 ±1,2	4,6±0,3
Глюкоза после глюкозотолерантного теста, ммоль/л	10,2±2,5	9,4±2,4	11,7±3,2	9,9±2,2	7,0±0,6
Гомоцистеин, мкмоль/л	12,7 ±4,9	18,4 ±8,3	16,3 ±8,3	24,6 ±11,5	7,2±3,2
С-реактивный белок, мг/мл	5,0 ±2,1	5,6 ±1,7	3,9 ±1,5	6,9 ±2,9	3,4±1,1
Фибриноген, г/л	6,6 ±2,1	6,5 ±2,4	6,2 ±2,6	6,1 ±4,7	3,3±0,4
Толщина комплекса интима-медиа ОСА, мм	1,3±0,3	1,3±0,2	1,1±0,2	1,4±0,2	0,82±0,1
Время нагрузки при стресс-ЭхоКГ, мин	4,7 ±2,7	9,8 ±2,6	8,3 ±2,1	4,0 ±1,6	10,8±0,7
Потребление кислорода при стресс-ЭхоКГ, МЕТ	4,6±1,5	6,5±1,6	5,7±1,8	4,1±1,5	9,4±1,2
Прирост фракции выброса при стресс-ЭхоКГ, %	5,1±1,9	7,4±3,6	7,3±2,8	2,3±2,1	10,6±1,6
Дистанция безболевого ходьбы, м	-	-	112±29	77±23	-
Лодыжечно-плечевой индекс	0,88 ±0,25	0,86 ±0,22	0,66 ±0,12	0,71 ±0,15	1,1±0,13

Примечание: КА – коронарные артерии; ЭКА – экстракраниальные артерии; АНК – артерии нижних конечностей, МФА – мультифокальный атеросклероз; ИМТ – индекс массы тела; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности ОСА – общая сонная артерия; стресс-ЭхоКГ – стресс-эхокардиография; МЕТ – метаболическая единица.

Частота встречаемости связанных с атеросклерозом патологических состояний у пациентов основной группы в целом, а также при изолированном и сочетанном поражении, приведена в табл. 21.

Таблица 21 - Клиническая характеристика пациентов основной группы

Клинические показатели, %	Число пораженных артериальных бассейнов			В целом (n=318)
	Изолированное поражение (n=89)	Сочетанное поражение и МФА (n=229)	p	
Артериальная гипертензия	75 (84%)	211 (92%)	нз	286 (90%)
Ожирение 1-2 ст.	41 (45%)	101 (44%)	нз	142 (45%)
Острый инфаркт миокарда в анамнезе	12 (13%)	84 (37%)	0,003	96 (30%)
Инсульт в анамнезе	1 (1%)	30 (13%)	<0,001	31 (10%)
Стенокардия напряжения II-III ФК	33 (37%)	89 (39%)	нз	122 (38%)
Транзиторные ишемические атаки	10 (11%)	41 (18%)	нз	51 (16%)
Перемежающаяся хромота	11 (12%)	27 (12%)	нз	38 (12%)

Примечание: МФА – мультифокальный атеросклероз; ФК – функциональный класс, p – статистическая значимость различий, нз – различия статистически незначимы (p>0,05)

3.1.4. Социальный анамнез

Курение

Курящими считали пациентов, выкуривающих более одной сигареты в сутки. При этом в основной группе курящие составили 60% (191 человек), в контрольной – 26% (13 человек). В основной группе у курящих пациентов по сравнению с некурящими были выше уровень САД на 11 мм рт.ст. (p=0,002), ДАД на 5 мм рт. ст. (p=0,005), ТГ на 0,21 ммоль/л (p=0,004), фибриногена на 1,6 г/л (p=0,009), СРБ на 1,4 мг/мл (p=0,05), толщина КИМ – на 0,22 мм (p=0,007) и ниже уровень ХС ЛПВП на 0,2 ммоль/л (p=0,002) и общее время нагрузки при стресс-ЭхоКГ на 2,8 мин (p=0,036).

При анализе влияния курения на количество вовлеченных в атеросклеротический процесс артериальных бассейнов (по U-критерию Манна-Уитни у некурящих лиц) статистически значимые различия у пациентов с изолированным и сочетанным атеросклерозом получены для уровня ТГ (p=0,001), ХС ЛПВП (p=0,003), СРБ (p=0,04), фибриногена (p=0,006) и толщины КИМ (p=0,001).

Следовательно, курение может способствовать вовлечению большего числа бассейнов в атеросклеротический процесс за счет ремоделирования сосудистой стенки (утолщения КИМ) вследствие

повышения уровня АД, усугубления нарушений липидного обмена (гипоальфахолестеринемия, гипертриглицеридемия), гемостаза (гиперфибриногенемия), воспалительных нарушений (увеличение уровня СРБ). Однако данный фактор нельзя считать ведущим, так как сочетанное и мультифокальное атеросклеротическое поражение сосудов сопровождается описанными нарушениями при отсутствии курения.

Пищевые привычки

В основной группе преобладание в составе пищевого рациона жирной пищи отмечали 127 (39,9%) пациентов, в контрольной группе – 6 (12%) лиц, что у последних сопровождалось увеличением ИМТ на 3,8 кг/м² (p=0,001), отношения талия-бедро (ОТБ) на 0,14 (p<0,001), концентрации общего ХС на 1,2 ммоль/л (p=0,003), ТГ на 0,44 ммоль/л (p=0,016), глюкозы натощак на 0,082 ммоль/л (p=0,024) и снижением уровня ХС ЛПВП на 0,18 ммоль/л (p=0,024).

Однако при анализе влияния характера питания на количество вовлеченных в атеросклеротический процесс артериальных бассейнов (по U-критерию Манна-Уитни у лиц, не отмечавших преобладания жирной пищи в своем рационе) статистически значимые различия у пациентов с изолированным и сочетанным атеросклерозом получены для тех же показателей, за исключением ИМТ и уровня ОХС. У лиц с сочетанным и мультифокальным поражением, не злоупотребляющих жирной пищей, были значимо выше ОТБ (p=0,002), уровень ТГ (p=0,03), глюкозы натощак (p=0,002) и ниже уровень ХС ЛПВП (p=0,022) по сравнению с лицами с изолированным атеросклерозом.

Статистически значимые различия между основной и контрольной группами также были получены по показателю регулярности приемов пищи за сутки. В основной группе нерегулярное питание (менее 3-х раз в день) отмечали 198 (62,3%) пациентов, в контрольной группе – 11 (20%) мужчин. Нерегулярное питание сопровождалось увеличением ИМТ на 2,5 кг/м² (p=0,008) и ОТБ на 0,12 (p=0,01), а также базального уровня глюкозы на 0,09 ммоль/л (p=0,032). При этом у пациентов с различным количеством пораженных артериальных бассейнов, питавшихся регулярно, значимых различий по антропометрическим данным выявлено не было. При сочетанном и мультифокальном атеросклерозе значимо чаще встречались дислипидемия и гипергликемия, независимо от регулярности приемов пищи. Данный анализ позволяет предположить, что отсутствие режима питания способствует формированию абдоминального ожирения и, возможно, служит дополнительным фактором формирования сочетанного и мультифокального поражения артериальной системы наряду с ведущим влиянием метаболических нарушений.

Таким образом, особенности пищевого поведения могут быть связаны с развитием гиперхолестеринемии, гипергликемии и абдоминального ожирения у обследованных пациентов. Однако нарушения липидного и углеводного обмена больше выражены при системном атеросклерозе независимо от характера питания.

Физическая активность

В основной группе малоподвижный образ жизни отмечали 214 (67,2%) человек, в контрольной – 29 (58%) мужчин ($p > 0,05$). В основной группе гиподинамия сопровождалась увеличением САД на 6 мм рт.ст. ($p = 0,001$), ДАД на 4 мм рт. ст. ($p = 0,003$), ИМТ на $3,8 \text{ кг/м}^2$ ($p = 0,005$) и ОТБ на 0,12 ($p = 0,001$), тогда как в контрольной группе у лиц с малоподвижным образом жизни отмечалась только тенденция к увеличению ИМТ на $0,08 \text{ кг/м}^2$ ($p = 0,04$).

В то же время при наличии достаточной физической нагрузки между группами с изолированным и множественным атеросклеротическим поражением наблюдались различия по уровню САД ($p = 0,003$), ДАД ($p = 0,036$), ИМТ ($p = 0,001$), общего ХС ($p = 0,005$), ТГ ($p = 0,002$), фибриногена ($p = 0,02$) и толщине КИМ ($p = 0,047$), что позволяет судить об уровне физической активности как о дополнительном, но не ведущем факторе развития как изолированного, так и мультифокального атеросклероза, реализующем свое влияние посредством метаболических и гемодинамических механизмов.

Таким образом, у пациентов с сочетанным и мультифокальным атеросклерозом и отягощенной наследственностью по ССЗ значимо чаще регистрировался полный кластер метаболического синдрома, включая такие дополнительные факторы, как увеличение концентрации СРБ, гипергомоцистеинемию и гиперфибриногенемию, что позволяет предположить наличие общих наследственно обусловленных механизмов формирования МС и генерализованного атеросклероза. В то же время такие факторы, как диета, уровень физической активности и курение оказывают несомненное влияние на формирование ассоциированных с атеросклерозом гемодинамических и метаболических нарушений, но напрямую не связаны с количеством пораженных артериальных бассейнов, так как были зарегистрированы и у некурящих пациентов со сбалансированным регулярным питанием и достаточным уровнем физической активности.

3.2. Частота сочетанного и мультифокального атеросклеротического поражения

В настоящем исследовании оценка частоты встречаемости изолированного, сочетанного и мультифокального атеросклероза

проводилась с учетом как клинико-anamнестических данных, так и результатов лабораторного и инструментального исследования (рис. 4).

Учитывались как гемодинамически значимые (занимающие >50% площади просвета сосуда), так и незначимые (занимающие <50% площади просвета сосуда), а также субклинические (нестенозирующие) поражения.

Установлено, что частота сочетанного поражения КА в 4,6 раза, ЭКА в 4,8 раза превышает частоту выявления их изолированного поражения. Атеросклероз АНК при отсутствии поражения других бассейнов встречался реже всего (5%), тогда как в составе генерализованного поражения – в 2/3 случаях (рис. 4).

В целом, частота встречаемости сочетанного атеросклероза в 2,6 раз превышает частоту изолированных поражений во всех артериальных бассейнах.

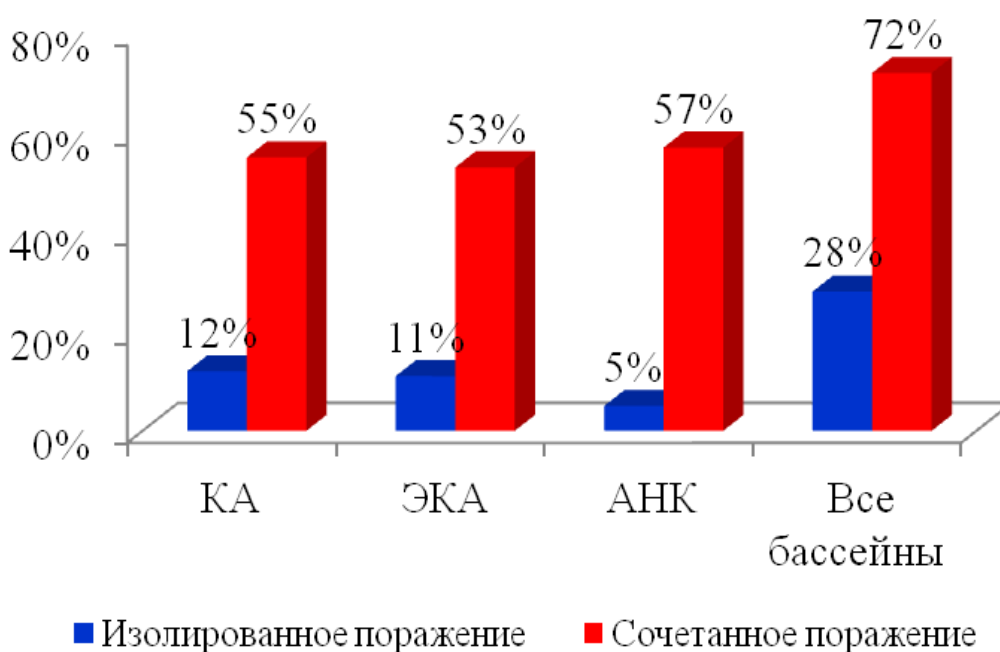


Рис. 4. Частота встречаемости изолированного и сочетанного атеросклеротического поражения различных бассейнов. КА – коронарные артерии; ЭКА – экстракраниальные артерии; АНК – артерии нижних конечностей.

Таким образом, в настоящем исследовании комплексное использование клинических, анамнестических, лабораторных и ультразвуковых критериев позволило в 72% случаев подтвердить многососудистый характер атеросклеротического поражения с распространением на несколько артериальных бассейнов.

3.3. Предикторы субклинического атеросклероза

3.3.1. Определение предикторов мультифокального атеросклероза на субклинической стадии

Для отбора пациентов с субклиническим атеросклерозом использовались следующие критерии: отсутствие клинических симптомов атеросклеротического поражения всех артериальных бассейнов, наличие факторов риска СС заболеваний (отягощенная наследственность, абдоминальное ожирение, артериальная гипертензия, дислипидемия и пр.), наличие инструментального (ультразвукового, ангиографического) подтверждения атеросклеротического процесса, в результате чего сформирована подгруппа из 194 мужчин, из которых 40 пациентов имели изолированное поражение одного артериального бассейна, 154 человека – сочетанное поражение и МФА.

Ангиография коронарных артерий была проведена у 136 пациентов, в том числе 17 мужчин (12,5%) с изолированным поражением коронарного бассейна и 119 человек (87,5%) с поражением 2-х и более бассейнов. В каждом случае показания к проведению исследования определялись лечащим врачом индивидуально с учетом современных рекомендаций Европейского кардиологического общества по стратификации коронарного риска (ESC, 2016) на основании одного и/или более из представленных критериев: наличие депрессии сегмента ST ишемического типа на ЭКГ покоя, а также по данным суточного мониторирования ЭКГ, в сочетании с отрицательным результатом стресс-ЭхоКГ и факторами сердечно-сосудистого риска (44 пациента, 32%); сомнительный результат стресс-ЭхоКГ (выявление нарушений локальной сократимости в 1-2 сегментах); в случае затрудненной визуализации при проведении стресс-ЭхоКГ у пациентов высокого СС риска (8 пациентов, 6%); наличие всех составляющих метаболического синдрома, как важнейшего кластера факторов риска СС заболеваний, в сочетании с неспецифическими изменениями сегмента ST на ЭКГ покоя (102 пациента, 75%) Наряду с перечисленными показаниями дополнительным основанием для проведения КАГ в ряде случаев служили отягощенный наследственный анамнез (раннее начало ИБС у ближайших родственников: инфаркт миокарда или внезапная смерть у мужчин < 55 лет, у женщин < 65 лет; 112 человек, 82%); собственное желание пациента получить объективную информацию о состоянии своего здоровья и прогнозе (19 пациентов, 14%); занятость пациента в сферах деятельности, в которых ухудшение состояния здоровья может повлиять на общественную безопасность (24 пациента, 18%).

При отсутствии перечисленных показаний ангиографическая верификация субклинического атеросклероза коронарных артерий не проводилась. В соответствии с целью настоящей работы при определении наиболее специфических предикторов субклинического

атеросклероза у таких пациентов коронарный бассейн считали интактным. Таким образом, основная группа мужчин была разделена на следующие подгруппы: 1 – с изолированным поражением коронарных артерий (КА), подтвержденным ангиографически (n=17); 2 – с изолированным поражением ЭКА (n=9); 3 – с изолированным поражением АНК (n=14); 4 – с поражением двух и/или более бассейнов (n=154), в том числе 42 человека с поражением КА и ЭКА, 38 человек с поражением КА и АНК, 35 человек с поражением ЭКА и АНК, 39 человек с поражением всех трех рассматриваемых бассейнов.

С целью наиболее раннего выявления МФА был проанализирован ряд факторов, по данным других исследователей, имевших ассоциативную связь с системным атеросклеротическим процессом [D.L. Bhatt et al., 2009; A. Meizels et al., 2010; J.P. vanKuijk et al., 2010; K. Nibi et al., 2011]. В качестве предполагаемых предикторов субклинического атеросклероза в модели логистической регрессии были проанализированы следующие показатели: уровень САД и ДАД, общий ХС, ХС ЛПВП, ТГ, базальная концентрация глюкозы и результаты перорального глюкозотолерантного теста, уровень гомоцистеина, фибриногена, СРБ, ИМТ, наличие курения в анамнезе, а также сердечно-сосудистых катастроф у близких родственников, толщина КИМ, общее время нагрузки при стресс-ЭхоКГ, величина потребления кислорода в МЕТ и прирост ФВ на высоте нагрузки, а также изменение ЛПИ в ходе тредмилтестирования. Полученные средние значения исследованных показателей отражены в табл. 22. Пациенты с перенесенными острым инфарктом миокарда и инсультом в данный анализ не включались.

В настоящем исследовании с наличием изолированного поражения всех рассматриваемых артериальных бассейнов были ассоциированы уровень САД (коэффициент регрессии, В – 0,014, p=0,004), ДАД (В – 0,18, p<0,001), общего ХС (В – 0,046, p=0,033), ХС ЛПВП (В – 0,075, p=0,002), ТГ (В – 0,32, p=0,001), наличие курения в анамнезе (В – 0,08, p=0,044) и толщина КИМ (В – 0,23, p=0,007).

Для пациентов с атеросклерозом ЭКА, а также для лиц с МФА было характерно наибольшее количество СС катастроф в семейном анамнезе (78% и 68%, соответственно). Обращает внимание взаимосвязь гипертриглицеридемии с изолированным коронарным атеросклерозом, в то время как даже при МФА уровень ТГ был ниже (p=0,047). Однако во всех рассматриваемых группах концентрация ТГ может быть классифицирована как высокая (ВНОК, 2009). Это определяет тактику ведения пациентов с атеросклерозом указанных локализаций и свидетельствует в пользу участия генетических факторов в патогенезе основного заболевания (в частности, наследственно обусловленная гипертриглицеридемия при поражении КА).

Помимо перечисленных показателей изолированный субклинический атеросклероз КА и ЭКА был ассоциирован с уровнем СРБ ($B = 0,22$, $p < 0,001$), поражение только КА – со временем нагрузки при проведении стресс-ЭхоКГ ($B = 0,24$, $p = 0,035$; пороговое значение показателя составило 5 мин) и потреблением кислорода в МЕТ, соответственно (с пороговым значением 6 МЕТ, $B = 0,18$, $p = 0,029$), а также величиной прироста ФВ на высоте нагрузки ($B = 0,14$, $p = 0,033$), поражение АНК – с гипергликемией ($B = 0,27$, $p = 0,002$), нарушением толерантности к глюкозе ($B = 0,19$, $p = 0,026$) и снижением прироста ЛПИ при тредмилтестировании (коэффициент регрессии $-0,023$, $p = 0,006$). Необходимо отметить, что средняя величина прироста ФВ на высоте нагрузки была закономерно ниже при изолированном поражении КА, однако превышала 5%, тогда как при МФА наблюдался значимо более низкий прирост глобальной сократимости ($p = 0,001$).

На рис. 5, наряду с артериальной гипертензией и дислипидемией приведены дополнительные предикторы сочетанного и мультифокального субклинического атеросклероза: отягощенный по СС заболеваниям семейный анамнез ($B = 0,31$, $p = 0,001$), ГГЦ ($B = 0,092$, $p = 0,004$), увеличение уровня СРБ ($B = 0,093$, $p = 0,008$), снижение общего времени физической нагрузки ($B = 0,29$, $p = 0,001$), потребления кислорода ($B = 0,21$, $p = 0,002$), прироста глобальной сократимости ($B = 0,15$, $p = 0,024$) и ЛПИ (коэффициент регрессии $-0,023$, $p = 0,015$) при проведении нагрузочных тестов.

Таким образом, помимо ранее выявленных ассоциативных связей субклинического атеросклероза с АГ, дислипидемией и курением, в настоящей работе определены следующие предикторы: для поражения КА – наличие сердечно-сосудистых катастроф у близких родственников, увеличение уровня СРБ, снижение толерантности к физической нагрузке и прироста глобальной сократимости при проведении стресс-ЭхоКГ, для ЭКА – наличие сердечно-сосудистых катастроф в семейном анамнезе, увеличение уровня СРБ, для АНК – гипергликемия и снижение прироста ЛПИ при нагрузке. Предикторами сочетанного и мультифокального атеросклероза на субклинической стадии, по полученным результатам, могут служить отягощенный по ССЗ семейный анамнез, гипергомоцистеинемия, увеличение уровня СРБ, снижение толерантности к физической нагрузке, а также снижение/отсутствие прироста глобальной сократимости миокарда и периферического кровотока на высоте нагрузки.

Таблица 22 - Средние значения клинико-функциональных параметров в группах

Независимый фактор	Изолированное поражение			Сочетанное поражение (n=154)	Контроль (n=50)	Статистическая значимость, p
	КА (n=17)	ЭКА (n=9)	АНК (n=14)			
Курение, %	46	52	76	35	16	p ₁₂ нз; p ₁₃ <0,001; p ₁₄ нз; p ₁₅ <0,001; p ₂₃ <0,001; p ₂₄ =0,021; p ₂₅ <0,001; p ₃₄ <0,001; p ₃₅ <0,001; p ₄₅ =0,016
ССК у родственников, %	41	78	36	68	0	p ₁₂ <0,001; p ₁₃ нз; p ₁₄ =0,019; p ₁₅ <0,001; p ₂₃ <0,001; p ₂₄ нз; p ₂₅ <0,001; p ₃₄ <0,001; p ₃₅ <0,001; p ₄₅ =0,016
Систолическое АД, мм рт.ст	145 [141; 156]	154 [144; 165]	143 [140; 153]	148 [144; 166]	122 [118; 128]	p ₁₂ нз; p ₁₃ нз; p ₁₄ нз; p ₁₅ =0,011; p ₂₃ нз; p ₂₄ нз; p ₂₅ =0,009; p ₃₄ нз; p ₃₅ =0,012; p ₄₅ =0,011
Диастолическое АД, мм рт.ст.	92 [84; 97]	97 [89; 102]	79 [73; 92]	95 [89; 108]	74 [66; 76]	p ₁₂ нз; p ₁₃ =0,035; p ₁₄ нз; p ₁₅ =0,031; p ₂₃ =0,032; p ₂₄ нз; p ₂₅ =0,002; p ₃₄ =0,028; p ₃₅ =0,042; p ₄₅ =0,002
Индекс массы тела, кг/м ²	29,1 [24,2; 34,1]	28,3 [26,1; 34,2]	25,8 [23,9; 26,3]	26,2 [22,9; 27,2]	22,3 [20,5; 24,6]	p ₁₂ нз; p ₁₃ =0,027; p ₁₄ =0,033; p ₁₅ <0,001; p ₂₃ =0,035; p ₂₄ =0,036; p ₂₅ <0,001; p ₃₄ нз; p ₃₅ =0,046; p ₄₅ =0,042
Общий холестерин, ммоль/л	6,6 [5,9; 8,2]	6,9 [6,0; 7,9]	6,8 [6,1; 7,5]	7,8 [6,6; 8,2]	4,5 [4,2; 4,7]	p ₁₂ нз; p ₁₃ =0,047; p ₁₄ нз; p ₁₅ <0,001; p ₂₃ нз; p ₂₄ =0,048; p ₂₅ <0,001; p ₃₄ нз; p ₃₅ <0,001; p ₄₅ <0,001
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	1,22 [1,01; 1,29]	1,15 [0,92; 1,32]	1,24 [1,06; 1,29]	1,21 [0,88; 1,26]	2,23 [1,74; 2,66]	p ₁₂ нз; p ₁₃ нз; p ₁₄ нз; p ₁₅ <0,001; p ₂₃ нз; p ₂₄ нз; p ₂₅ <0,001; p ₃₄ нз; p ₃₅ <0,001; p ₄₅ <0,001
Триглицериды, ммоль/л	3,46 [3,23; 4,02]	2,91 [2,67; 3,81]	2,39 [2,19; 3,42]	3,02 [2,96; 4,01]	1,34 [1,11; 1,62]	p ₁₂ =0,003; p ₁₃ =0,002; p ₁₄ нз; p ₁₅ <0,001; p ₂₃ нз; p ₂₄ нз; p ₂₅ <0,001; p ₃₄ =0,007; p ₃₅ <0,001; p ₄₅ <0,001
Глюкоза натощак, ммоль/л	5,9 [5,5; 6,6]	5,2 [4,7; 6,6]	6,3 [6,0; 6,9]	5,9 [5,4; 6,9]	5,1 [4,4; 5,6]	p ₁₂ нз; p ₁₃ =0,022; p ₁₄ нз; p ₁₅ <0,001; p ₂₃ =0,001; p ₂₄ нз; p ₂₅ =0,031; p ₃₄ нз; p ₃₅ <0,001; p ₄₅ <0,001

Примечание: КА – коронарные артерии; ЭКА – экстракраниальные артерии; АНК – артерии нижних конечностей, ССК – сердечно-сосудистые катастрофы; АД – артериальное давление; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; ТГ – триглицериды; p₁₂ – статистическая значимость при сравнении пациентов с поражением КА и ЭКА; p₁₃ – статистическая значимость при сравнении пациентов с поражением КА и АНК; p₁₄ – статистическая значимость при сравнении пациентов с поражением КА и сочетанным поражением; p₁₅ – статистическая значимость при сравнении пациентов с поражением КА и контрольной группой; p₂₃ – статистическая значимость при сравнении пациентов с поражением ЭКА и АНК; p₂₄ – статистическая значимость при сравнении пациентов с поражением ЭКА и сочетанным поражением; p₂₅ – статистическая значимость при сравнении пациентов с поражением ЭКА и контрольной группой; p₃₄ – статистическая значимость при сравнении пациентов с поражением АНК и сочетанным поражением; p₃₅ – статистическая значимость при сравнении пациентов с поражением АНК и контрольной группой; p₄₅ – статистическая значимость при сравнении пациентов с сочетанным поражением и контрольной группой; нз – различия статистически незначимы.

Таблица 22 - Средние значения клинико-функциональных параметров в группах (Продолжение)

Независимый фактор	Изолированное поражение			Сочетанное поражение (n=154)	Контроль (n=50)	Статистическая значимость, р
	КА (n=17)	ЭКА (n=9)	АНК (n=14)			
Глюкоза после глюкозо-толерантного теста, ммоль/л	8,5 [7,2; 9,9]	8,6 [7,1; 10,2]	9,7 [8,5; 10,9]	8,9 [7,1; 9,1]	7,3 [6,9; 7,6]	p ₁₂ нз; p ₁₃ =0,033; p ₁₄ нз; p ₁₅ <0,001; p ₂₃ =0,029; p ₂₄ нз; p ₂₅ <0,001; p ₃₄ =0,004; p ₃₅ <0,001; p ₄₅ =0,041
Гомоцистеин, мкмоль/л	12,5 [8,2; 19,9]	14,2 [8,9; 22,9]	14,5 [9,2; 20,6]	18,6 [10,0; 26,9]	8,1 [6,2; 9,7]	p ₁₂ нз; p ₁₃ нз; p ₁₄ =0,006; p ₁₅ <0,001; p ₂₃ нз; p ₂₄ =0,007; p ₂₅ <0,001; p ₃₄ =0,007; p ₃₅ <0,001; p ₄₅ <0,001
С-реактивный белок, мг/мл	4,8 [3,5; 6,1]	5,2 [4,0; 6,5]	3,6 [3,0; 5,8]	6,4 [5,2; 9,9]	2,7 [1,2; 2,9]	p ₁₂ нз; p ₁₃ нз; p ₁₄ =0,022; p ₁₅ <0,001; p ₂₃ нз; p ₂₄ =0,027; p ₂₅ <0,001; p ₃₄ =0,009; p ₃₅ <0,001; p ₄₅ <0,001
Фибриноген, г/л	2,8 [1,6; 3,9]	2,5 [1,4; 3,9]	3,2 [1,6; 3,8]	4,1 [3,2; 4,9]	2,7 [1,3; 3,2]	p ₁₂ нз; p ₁₃ нз; p ₁₄ =0,034; p ₁₅ нз; p ₂₃ нз; p ₂₄ =0,032; p ₂₅ нз; p ₃₄ =0,039; p ₃₅ нз; p ₄₅ <0,001
Толщина комплекса интима-медиа общей сонной артерии, мм	1,2 [1,03; 1,39]	1,2 [1,14; 1,27]	1,1 [0,96; 1,29]	1,2 [1,06; 1,38]	0,86 [0,82; 0,89]	p ₁₂ нз; p ₁₃ нз; p ₁₄ нз; p ₁₅ <0,001; p ₂₃ нз; p ₂₄ нз; p ₂₅ <0,001; p ₃₄ нз; p ₃₅ <0,001; p ₄₅ <0,001
Время нагрузки при стресс-ЭхоКГ, мин	5,9 [4,2; 7,6]	9,5 [6,2; 9,9]	7,3 [5,5; 8,5]	6,0 [4,1; 6,9]	12,3 [9,2; 15,8]	p ₁₂ =0,002; p ₁₃ =0,044; p ₁₄ нз; p ₁₅ <0,001; p ₂₃ нз; p ₂₄ <0,001; p ₂₅ <0,001; p ₃₄ =0,022; p ₃₅ <0,001; p ₄₅ <0,001
Потребление кислорода при стресс-ЭхоКГ, МЕТ	4,8 [3,1; 6,2]	7,1 [5,2; 7,9]	5,9 [4,2; 7,8]	4,2 [2,9; 6,0]	8,4 [7,2; 11,9]	p ₁₂ =0,001; p ₁₃ =0,036; p ₁₄ нз; p ₁₅ <0,001; p ₂₃ нз; p ₂₄ <0,001; p ₂₅ <0,001; p ₃₄ =0,011; p ₃₅ <0,001; p ₄₅ <0,001
Прирост фракции выброса при стресс-ЭхоКГ, %	5,6 [3,3; 9,8]	9,4 [7,2; 9,9]	7,9 [6,8; 9,5]	2,7 [-0,7; 4,7]	12,8 [9,2; 18,9]	p ₁₂ <0,001; p ₁₃ =0,028; p ₁₄ =0,003; p ₁₅ <0,001; p ₂₃ нз; p ₂₄ <0,001; p ₂₅ <0,001; p ₃₄ <0,001; p ₃₅ <0,001; p ₄₅ <0,001
Прирост лодыжечно-плечевого индекса, %	18,6 [13,3; 25,8]	19,4 [14,2; 24,9]	5,9 [2,8; 9,3]	3,6 [-1,3; 4,9]	24,8 [20,2; 28,3]	p ₁₂ нз; p ₁₃ =0,004; p ₁₄ <0,001; p ₁₅ =0,018; p ₂₃ <0,001; p ₂₄ <0,001; p ₂₅ =0,021; p ₃₄ <0,001; p ₃₅ <0,001; p ₄₅ <0,001

Примечание: КА – коронарные артерии; ЭКА – экстракраниальные артерии; АНК – артерии нижних конечностей; p₁₂ – статистическая значимость при сравнении пациентов с поражением КА и ЭКА; p₁₃ – статистическая значимость при сравнении пациентов с поражением КА и АНК; p₁₄ – статистическая значимость при сравнении пациентов с поражением КА и сочетанным поражением; p₁₅ – статистическая значимость при сравнении пациентов с поражением КА и контрольной группой; p₂₃ – статистическая значимость при сравнении пациентов с поражением ЭКА и АНК; p₂₄ – статистическая значимость при сравнении пациентов с поражением ЭКА и сочетанным поражением; p₂₅ – статистическая значимость при сравнении пациентов с поражением ЭКА и контрольной группой; p₃₄ – статистическая значимость при сравнении пациентов с поражением АНК и сочетанным поражением; p₃₅ – статистическая значимость при сравнении пациентов с поражением АНК и контрольной группой; p₄₅ – статистическая значимость при сравнении пациентов с сочетанным поражением и контрольной группой; нз – различия статистически незначимы.

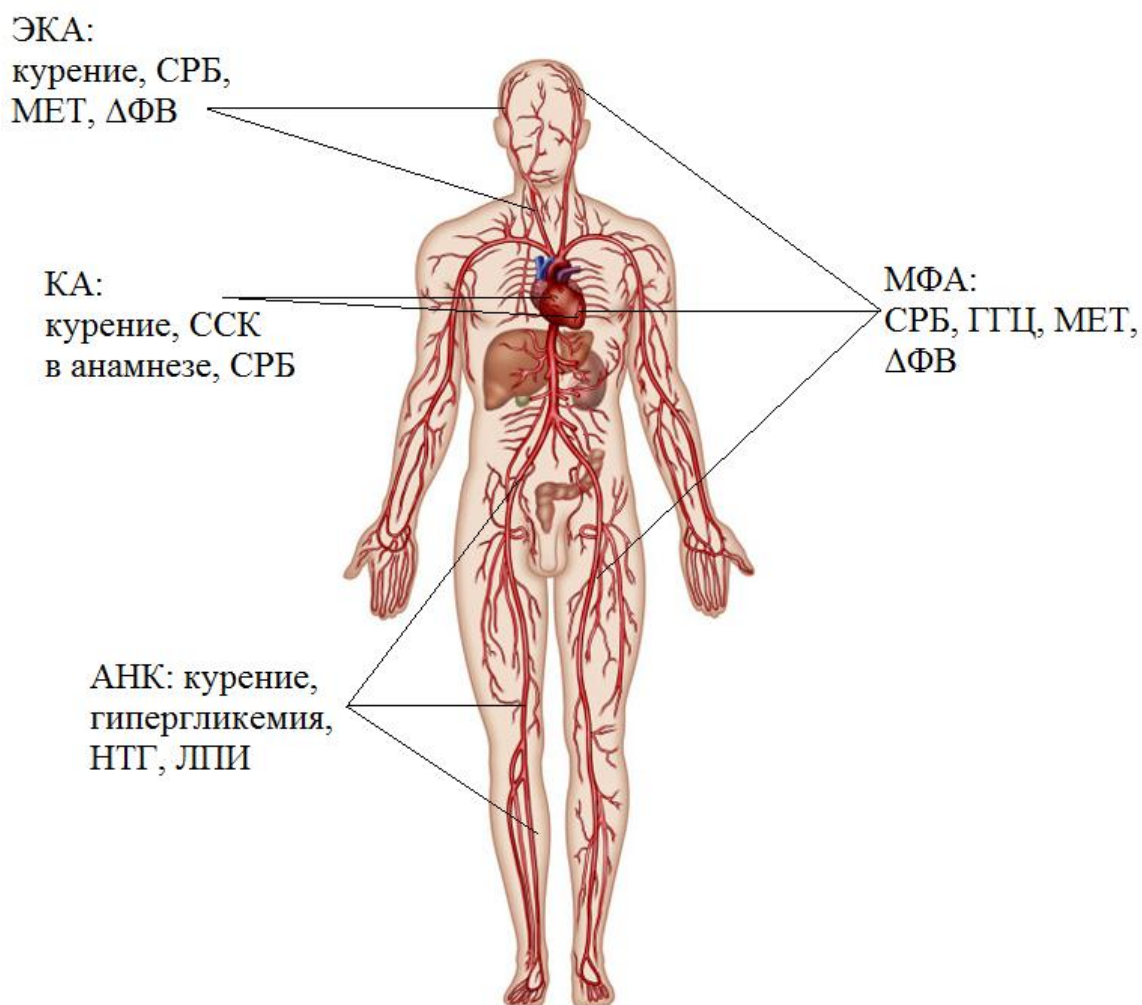


Рис. 5. Дополнительные предикторы субклинического атеросклеротического поражения различных отделов артериальной системы. ССК – сердечно-сосудистые катастрофы; ГГЦ – гипергомоцистеинемия; СРБ – С-реактивный белок; НТГ – нарушение толерантности к глюкозе; ΔФВ – прирост фракции выброса; МЕТ – метаболическая единица; ЛПИ – лодыжечно-плечевой индекс.

3.4. Взаимосвязь атеросклероза и метаболического синдрома

В настоящем исследовании с целью определения прогностических факторов развития многососудистого атеросклероза и методов ранней диагностики мы рассмотрели связь наличия полного МС или его отдельных компонентов с количеством вовлеченных артериальных бассейнов.

3.4.1. Критерии метаболического синдрома

Несмотря на то, что концепция оценки СС риска в рамках МС имеет значительную доказательную базу, единые критерии МС до настоящего времени не разработаны. Соответствующие критерии МС, предложенные перечисленными выше ассоциациями, существенно различаются, а в ряде положений противоречат друг другу. В настоящем

исследовании были использованы критерии IDF 2009 г., подвергшиеся пересмотру без существенных изменений в 2014 г. (см. табл. 2.6).

3.4.3. Частота встречаемости метаболического синдрома при атеросклерозе

В основной группе метаболический синдром, согласно критериям IDF (2014) имели 188 человек. Как следует из табл. 23, наибольшая частота встречаемости МС зарегистрирована у пациентов с сочетанным (60%) и мультифокальным (78%) атеросклеротическим поражением. Частота МС, согласно критериям IDF (2014), в группе пациентов с изолированным поражением была значимо ниже, чем в группе с сочетанным поражением 2-х артериальных бассейнов ($p=0,032$) и мультифокальным атеросклерозом ($p=0,002$).

Таблица 23 - Распределение пациентов с метаболическим синдромом в соответствии с числом пораженных артериальных бассейнов

	Изолированное поражение(n=89)	Сочетанное поражение (n=162)	МФА (n=67)
Частота МС	39(44%)	97(60%)	52(78%)

Примечание: МС – метаболический синдром; МФА – мультифокальный атеросклероз.

3.4.4. Связь наличия компонентов метаболического синдрома с поражением различных артериальных бассейнов

В табл. 24 и 25 представлена частота встречаемости отдельных компонентов и полного кластера МС при изолированном, а также сочетанном и мультифокальном атеросклерозе. Как при изолированном, так и при сочетанном атеросклеротическом поражении любой локализации наиболее часто встречалась атерогенная дислипидемия. Коронарный и церебральный атеросклероз достаточно часто сопровождался полным МС (ОШ=5,32 и 4,42, соответственно, $p=0,021$ и $0,017$, соответственно), а также абдоминальным ожирением (ОШ=4,37 и 4,34, $p=0,003$ и $0,029$, соответственно). Атеросклерозу ЭКА чаще всего сопутствовала также артериальная гипертензия (ОШ=7,67, $p=0,001$), а периферическому атеросклерозу – нарушенная гликемия натощак (ОШ=5,44, $p=0,022$, табл. 24).

Сочетанное поражение КА и ЭКА чаще сопровождалось абдоминальным ожирением и артериальная гипертензия (ОШ=5,19 и 9,24, соответственно, $p=0,003$ и $0,004$, соответственно).

Таблица 24 - Связь наличия компонентов метаболического синдрома с изолированным поражением различных артериальных бассейнов

Компонент метаболического синдрома	Отношение шансов		
	КА (n=15)	ЭКА (n=13)	АНК (n=11)
Абдоминальное ожирение	4,37	4,34	1,35
Артериальная гипертензия	3,12	7,67	1,03
Нарушенная гликемия натощак	2,17	0,89	5,44
Атерогенная дислипидемия	8,44	5,55	5,49
Абдоминальное ожирение с нормальной массой тела	1,35	0,83	4,26
Все компоненты (n=13)	5,32	4,42	0,93

Примечание: КА – коронарные артерии; ЭКА – экстракраниальные артерии; АНК – артерии нижних конечностей.

При сочетании поражения КА и АНК висцеральное ожирение характеризовалось нормальной массой тела (ОШ=5,81; $p=0,001$). Одновременное поражение АНК и ЭКА, как и МФА, сопровождались артериальной гипертензией (ОШ=4,19 и 4,73, соответственно, $p=0,002$ и $0,044$, соответственно), нарушенной гликемией натощак (ОШ=5,18 и 7,83, соответственно, $p=0,056$ и $0,034$, соответственно). Для МФА также была характерна высокая частота встречаемости полного МС (ОШ=4,88, соответственно, $p=0,006$, табл. 25).

По данным различных исследований роли компонентов МС при вовлечении в атеросклеротический процесс различных артериальных бассейнов, установлено, что при МФА с поражением КА и ЭКА наиболее часто встречается артериальная гипертензия, ожирение и гиперхолестеринемия; КА и АНК, ЭКА и АНК – гипертриглицеридемия без ожирения; при поражении всех трех сосудистых бассейнов полный кластер МС встречается в 60% случаев [З.Р. Хайбуллина с соавт., 2014; G. Redon, R. Cifkova, 2010; G. Boden, G.I. Shulman, 2012]. В настоящей работе выявлена различной силы корреляционная связь поражения каждого артериального бассейна с компонентами МС (рис. 6).

Таблица 25 - Связь компонентов метаболического синдрома с поражением различных артериальных бассейнов

Компонент метаболического синдрома	Отношение шансов			
	КА + ЭКА (n=37)	КА + АНК (n=35)	ЭКА + АНК (n=25)	МФА (n=52)
Абдоминальное ожирение	5,19	1,07	2,76	1,54
Артериальная гипертензия	9,24	3,21	4,19	4,73
Нарушенная гликемия натощак	3,24	3,62	5,18	7,83
Атерогенная дислипидемия	6,97	5,27	5,63	7,13
Абдоминальное ожирение с нормальной массой тела	4,69	5,81	1,38	3,12
Все компоненты (n=174)	4,18	1,27	3,45	4,88

Примечание: КА – коронарные артерии; ЭКА – экстракраниальные артерии; БА – брюшная аорта; АНК – артерии нижних конечностей; МФА – мультифокальный атеросклероз.

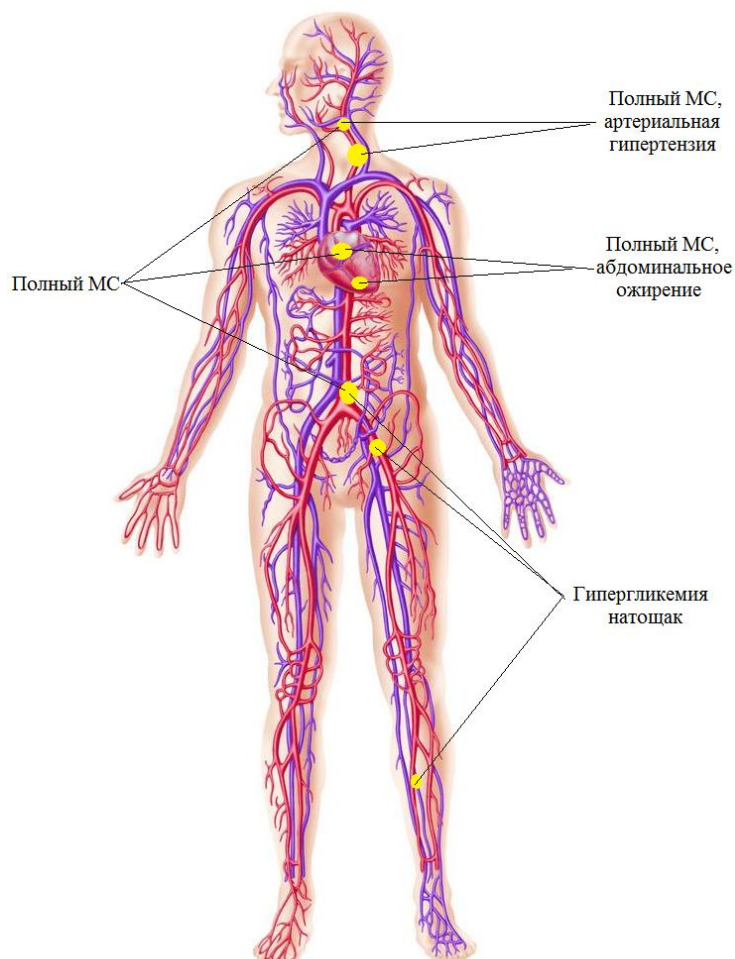


Рис. 6. Состояния, связанные с метаболическим синдромом, при атеросклерозе различных артериальных бассейнов. МС – метаболический синдром.

Наиболее часто как при изолированном, так и при сочетанном атеросклерозе любой локализации встречалась атерогенная дислипидемия. Атеросклероз КА и ЭКА наряду с МФА часто сопровождался полным МС, из отдельных составляющих чаще всего регистрировалось абдоминальное ожирение. Изолированный атеросклероз ЭКА чаще был ассоциирован с артериальной гипертензией, изолированное поражение периферических артерий – с нарушенной гликемией натощак.

3.4.5. Дополнительные компоненты метаболического синдрома

По мнению исследователей Национальной липидной ассоциации США (National Lipid Association, 2012), в определение МС не входят некоторые факторы риска, которым, по современным представлениям, отводится важная роль в патогенезе атеросклероза и ассоциированных с ним заболеваний. В настоящей работе были проанализированы уровень гомоцистеина, маркеры повреждения эндотелия и воспаления (в том числе, уровень СРБ), а также прокоагулянтные факторы (фибриноген).

Согласно ряду исследований, ГГЦ является независимым фактором инсулинорезистентности и сердечно-сосудистых осложнений и по прогностической ценности не уступает компонентам, входящим в структуру МС [J.K. Hanson, 2004; K. Koskimas, 2009; H. Koukkunen et al., 2010]. Так, в исследовании A. Vaya et al. (2011) доказана роль ГГЦ в увеличении кардиоваскулярного риска, однако не выявлено связи уровня гомоцистеина с компонентами МС. Экспериментальным путем установлены механизмы данных влияний, связанные с повреждением сосудистой стенки, нарушением эндотелий-зависимых процессов вазодилатации, а также гемостаза [K.S. Woo et al., 1997; A. Tawakol et al., 2002; A. Majors et al., 2010]. В работе A. Guven, F. Inanc (2004) выявлена более высокая частота встречаемости ГГЦ у пациентов с МС по сравнению со здоровыми лицами, однако наличие взаимосвязи уровня гомоцистеина с компонентами МС не было подтверждено. Отрицательная корреляционная связь установлена для концентрации гомоцистеина и витамина В₁₂, которую авторы отнесли за счет пищевых привычек пациентов. В другом исследовании отрицательная прогностическая роль ГГЦ в отношении сердечно-сосудистого риска не была подтверждена [E. Valentine et al., 2015]. Данные о частоте встречаемости ГГЦ при атеросклерозе представлены на рис. 7.

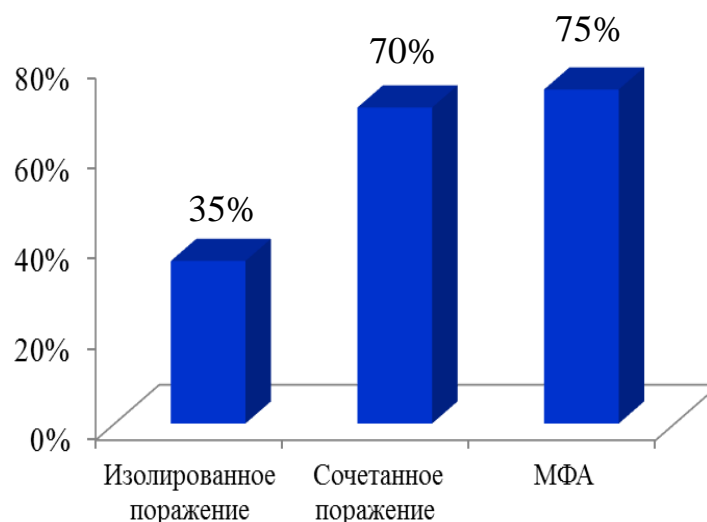


Рис. 7. Частота встречаемости гипергомоцистеинемии у пациентов основной группы. *Примечание:* МФА – мультифокальный атеросклероз

Согласно ряду исследований, ГГЦ, эндотелиальная дисфункция и воспаление являются независимыми факторами инсулинорезистентности и сердечно-сосудистых осложнений и по прогностической ценности не уступают компонентам, входящим в структуру МС. В настоящем исследовании, по данным регрессионного анализа, ГГЦ не была ассоциирована с наличием традиционных компонентов МС (табл. 26), тогда как в результате корреляционного анализа выявлена сильная взаимосвязь с уровнем СРБ ($r=0,73$) и частотой выявления нестабильных АСБ ($r=0,81$).

Таблица 26 - Взаимосвязь уровня гомоцистеина с наличием компонентов метаболического синдрома (регрессионный анализ)

Независимые показатели	ОШ (95% ДИ)	p
Абдоминальное ожирение	0,96 (0,94;0,99)	0,0007
Артериальная гипертензия	0,94 (0,89;0,99)	0,01
Гипергликемия натощак	0,96 (0,93;0,99)	0,02
Атерогенная дислипидемия	1,05 (1,03;1,08)	<0,0001

С целью усовершенствования алгоритма обследования пациентов с атеросклерозом в рамках настоящего исследования в моновариантный регрессионный анализ включены уровни гомоцистеина, СРБ, фибриногена и частота выявления нестабильных АСБ, которые, по данным литературы, продемонстрировали статистически значимую прогностическую способность в отношении наличия субклинического

атеросклероза (табл. 27). Все приведенные факторы рассмотрены по отдельности на предмет их влияния на наличие субклинического атеросклероза, по данным комплексного лабораторно-инструментального исследования. С целью исключения взаимного влияния рассматриваемых предикторов и, как следствие, снижения прогностической ценности модели, проведен многофакторный анализ.

Таблица 27 - Взаимосвязь воспалительных, метаболических факторов и параметров гемостаза у пациентов с изолированным, сочетанным и мультифокальным атеросклерозом

Независимый показатель	Изолированное поражение (n=89)	Сочетанное поражение (n=162)	МФА (n=67)	p ₁	p ₂	p ₃
СРБ, мг/мл	2,6 (2,3;4,9)	6,4 (3,2;7,6)	7,2 (3,8;8,1)	0,033	0,001	0,046
Гомоцистеин, мкмоль/л	13,2 (11,2;14,2)	18,6 (15,8;26,8)	23,4 (16,1;31,1)	0,004	0,002	0,056
Фибриноген, г/л	3,6 (3,1;4,2)	4,1 (3,2;4,9)	4,9 (4,5; 5,6)	0,007	0,011	0,062
Нестабильные АСБ, %	15,7	23,5	46,3	<0,001	<0,001	0,034

Примечание: СРБ – С-реактивный белок; АСБ – атеросклеротические бляшки, МФА – мультифокальный атеросклероз; p₁ – уровень статистической значимости различий между группой с изолированным и сочетанным атеросклерозом, p₂ – уровень статистической значимости различий между группами с изолированным и мультифокальным атеросклерозом, p₃ – уровень статистической значимости различий между группами с сочетанным и мультифокальным атеросклерозом.

В результате для мультивариантной модели отобран ряд факторов, продемонстрировавших высокую чувствительность и специфичность, по данным регрессионного анализа: уровень САД (p=0,004), ХС ЛПВП (p=0,002), ИМТ (p<0,001), уровень глюкозы (p<0,001), уровень гомоцистеина, дихотомизированный разделительным значением 12 мкмоль/л (p=0,013), а также уровень СРБ с точкой разделения 5 мг/мл (p<0,001).

Как следует из данных таблицы 28, наибольшее прогностическое значение в качестве независимых предикторов субклинического атеросклероза различных артериальных бассейнов принадлежало наличию нарушений углеводного обмена и гипергомоцистеинемии.

Таблица 28 - Факторы риска наличия сочетанного субклинического атеросклероза

Фактор риска	Коэффициент В	Статистика Wald	р	ОШ (95% ДИ)
Компоненты метаболического синдрома				
Артериальная гипертензия	1,27	12,62	0,004	1,12
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,45	13,18	0,002	1,82
ОТ	1,87	11,81	<0,001	1,63
Гликемия натощак, ммоль/л	1,69	9,87	<0,001	2,13
Концентрация гомоцистеина, мкмоль/л				
<12	2,12	5,64	0,013	0,85
>12	2,48	6,88		2,34
Концентрация С-реактивного белка, мг/мл				
<5	1,98	3,96	<0,001	1,26
>5	2,66	5,19		1,54

Примечание: ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; р – уровень статистической значимости, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал (объяснения в тексте).

Для учета различного вклада рассматриваемых предикторов в дискриминационную способность созданной модели каждому фактору было присвоено количество баллов, соответствующее ОШ в мультивариантной модели, округленному до целых значений. Так, наличие артериальной гипертензии оценивается в 1 балл, наличие дислипидемии, абдоминального ожирения и нарушения углеводного обмена – в 2 балла, превышение концентрации СРБ более 5 мг/мл и гомоцистеина более 12 мкмоль/л, соответственно, оценивается также по 2 балла. Следовательно, 0 баллов означает отсутствие у пациента компонентов МС, а также значения СРБ и гомоцистеина в пределах нормативного диапазона. Тогда как, 11 баллов получится у пациента с полным кластером МС, ГГЦ и увеличением уровня СРБ.

Для практического применения потребовалось определить, какое значение данной шкалы разделяет пациентов на группы низкого и высокого риска наличия субклинического системного атеросклероза.

В результате ROC-анализа установлено, что чувствительность и специфичность превышали 50%, что является обязательным

требованием к прогностическому тесту, для оценок ≥ 5 и ≥ 6 баллов, тогда как максимальные чувствительность и специфичность обеспечивает оценка ≥ 5 баллов (площадь под ROC-кривой для данной модели составила 0,86, значение χ^2 составило 29,4). На рис. 8 проиллюстрирована зависимость частоты выявления системного субклинического атеросклероза в зависимости от количества баллов по предложенной шкале.

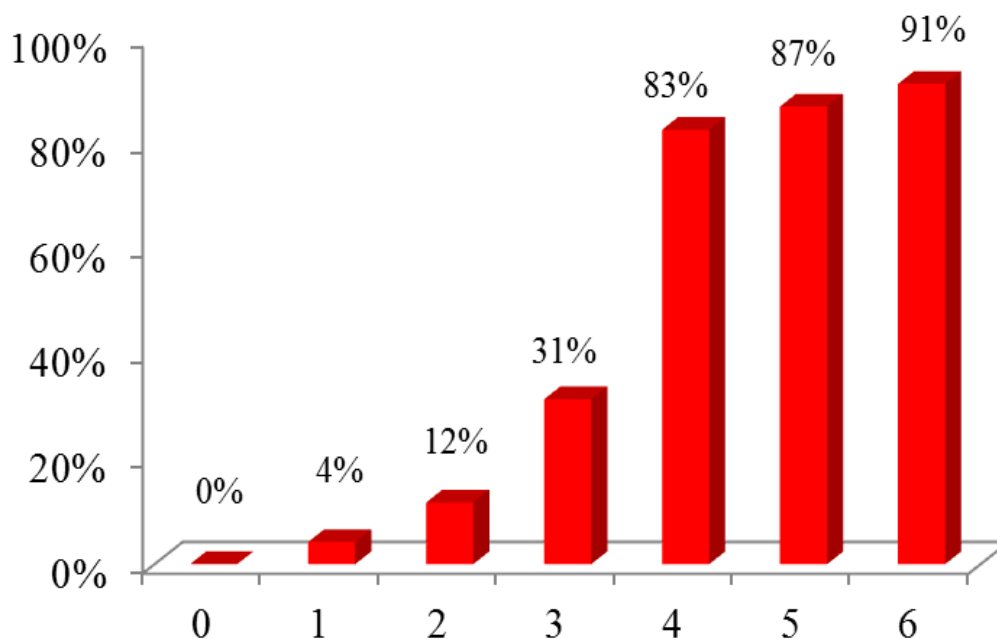


Рис. 8. Частота выявления сочетанного субклинического атеросклероза в зависимости от количества баллов (объяснения в тексте).

3.5. Инструментальная оценка атеросклеротического поражения различных артериальных бассейнов

Согласно данным последних руководств по стеноокклюдизирующим заболеваниям артериальной системы, ангиографическое исследование остается методом «золотого стандарта» для верификации поражений, определения их локализации, степени и протяженности, а также для определения показаний к хирургическому лечению [M. Tendera, 2012]. В отдельных современных публикациях приводятся результаты исследований по сравнению диагностической ценности инвазивной ангиографии с методами неинвазивной сосудистой визуализации [M.R. Back et al., 2006; D.S. Berman et al., 2006; K.H. Schuleri, 2009; O.V. Pinchuk et al., 2012). Ультразвуковой метод, как один из наиболее доступных в клинической практике, обладающий неограниченной

воспроизводимостью, представляет наибольший интерес в отношении пациентов с системным поражением артериальной системы. С целью усовершенствования тактики обследования пациентов с атеросклерозом была проведена оценка возможностей ультразвукового дуплексного сканирования (УЗДС) и ангиографии (АГ) для диагностики атеросклеротических поражений ЭКА и АНК. В качестве референтного метода использовались данные интраоперационных наблюдений и макроскопической оценки атеросклеротических бляшек.

Ультразвуковое дуплексное сканирование экстракраниальных артерий и брюшной аорты с артериями нижних конечностей выполнено всем пациентам основной (318) и контрольной (50) групп. Ангиографическое исследование проводилось в соответствии с показаниями, предусмотренными последними рекомендациями по заболеваниям периферических артерий [M. Tendera et al., 2012] и реваскуляризации миокарда [S. Windecker et al., 2014] пациентам с выраженной клинической симптоматикой со стороны каждого из бассейнов, а также при наличии признаков значимых (>50%) сужений артерий, по данным неинвазивных методов (УЗДС, стресс-ЭхоКГ) или при сомнительных результатах неинвазивных тестов.

Всего инвазивная ангиография артерий различных бассейнов была выполнена у 216 пациентов. Ангиография коронарных артерий была выполнена у 142 пациентов (67,0% пациентов с поражением КА), сонных артерий – у 114 пациентов (57,3% пациентов с поражением ЭКА), артерий нижних конечностей - у 86 пациентов (42,4% пациентов с периферическим атеросклерозом). Из этого числа пациентов инвазивное исследование артерий 2-х и более бассейнов одновременно проведено у 70 (32,4%) человек.

Необходимо отметить, что у части (25%) пациентов верификация степени тяжести и локализации атеросклеротических поражений проводилась с помощью неинвазивной ангиографии (магнитно-резонансной и компьютерной ангиографии), однако оценка результатов применения данных методов не входила в задачи настоящего исследования.

3.5.1. Диагностическая ценность ультразвуковой и ангиографической оценки атеросклеротического поражения экстракраниальных и периферических артерий

Всего при обследовании артерий каротидного бассейна с помощью УЗДС поражение различной степени имели 199 (63%) пациентов. Из них стеноз в зоне бифуркации ОСА, а также в стволе ВСА 50-69% выявлен у 34 пациентов (17%), 70-99% - у 54 человек (27%, рис. 9, 10), окклюзирующее поражение – у 50 (25%) больных. У 61-го пациента (31%) с субклиническим атеросклерозом поражение, по данным дуплексного сканирования, определено как незначимое (<50%, рис. 11 а, 12). У пациентов контрольной группы в 100% случаев поражения ЭКА не было выявлено (рис. 11, б).

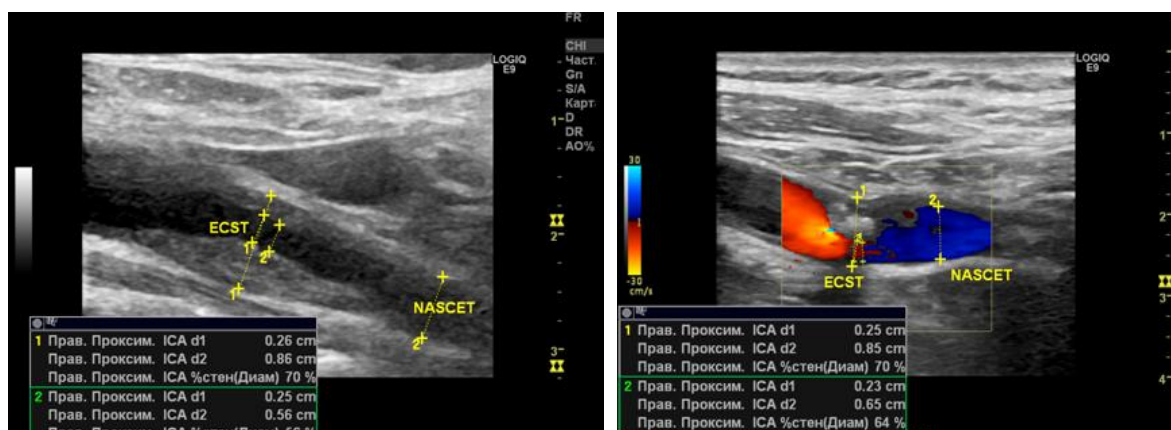


Рис. 9. Эхограммы пациента С., 48 лет: стенозирование правой внутренней сонной артерии (ICA) по диаметру 70% (ESCT – European Carotid Stenosis Trial)/ 60% (NASCET – North American Carotid Stenosis Trial).

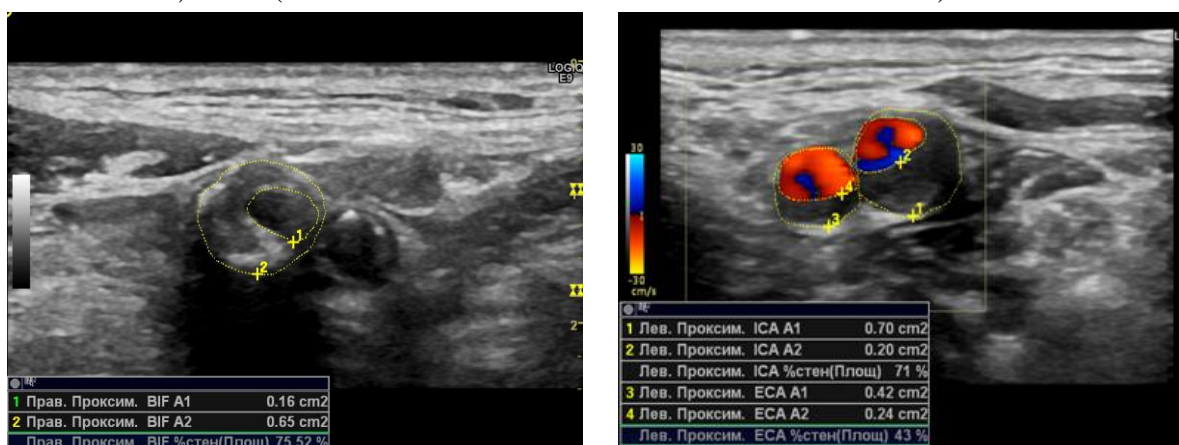


Рис. 10. Эхограммы пациента С., 48 лет: стенозирование бифуркации общей сонной артерии (Bif) 75% по площади, правой внутренней сонной артерии (ICA) >70%, правой наружной сонной артерии (ECA) – до 50%.

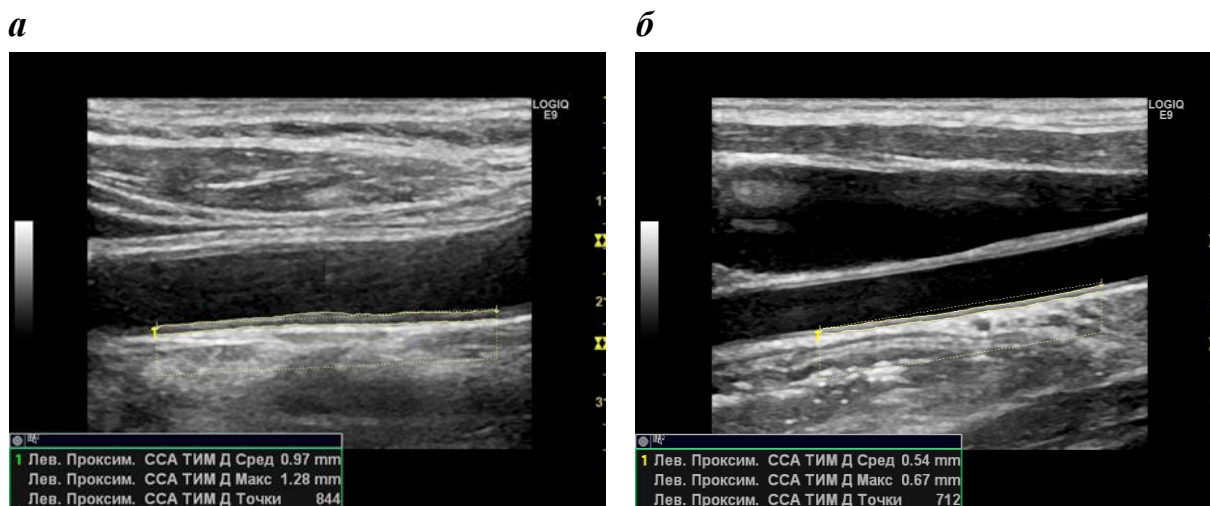


Рис. 11. Эхограммы пациента Н. 46 лет основной группы (а) и пациента К., 47 лет контрольной группы (б): а - увеличение толщины комплекса интима-медиа общей сонной артерии (ССА ТИМ), б – неизменный комплекс интима-медиа общей сонной артерии (ССА ТИМ).

С помощью ангиографии ветвей дуги аорты, выполненной у 114-ти (35,8%) пациентов, стеноз 50-69% выявлен у 24 пациентов (21%), 70-99% - у 44 человек (39%), окклюзирующее поражение – у 46 (40%). По данным 92 интраоперационных наблюдений, стеноз сонных артерий 50-69% определен у 6 (7%) больных, 70-99% - у 40 человек (43%), у 46 пациентов (50%) выявлено окклюзирующее поражение.



Рис. 12. Эхограмма пациента П. 56 лет основной группы: утолщение комплекса интима-медиа общей сонной артерии (синяя стрелка); локальная гомогенная гиперэхогенная атеросклеротическая бляшка в области бифуркации общей сонной артерии (красная стрелка).

Результаты УЗДС и ангиографии в отношении степени стенозирования ЭКА были сопоставимы в 92% случаев при их окклюзии (у 46 пациентов); при выраженном стенозе ЭКА (70-99%) соответствие данных регистрировалось в 82% случаев (45 пациентов); при стенозе 50-69% - в 84% случаев (26 пациентов). Результаты УЗДС и интраоперационной оценки поражения ЭКА (n=92) совпадали в 86% случаев, соответствие данных ангиографии и интраоперационной верификации регистрировалось у 96% прооперированных больных ($p>0,05$).

Из общего числа пациентов с поражением ЭКА, атеросклеротические бляшки гетерогенной структуры, в том числе с признаками кровоизлияния или изъязвления поверхности, так называемые нестабильные, по данным дуплексного сканирования ЭКА, определялись у 17 пациентов (9%) с незначимым атеросклерозом и у 9 больных (5%) со значимым поражением ЭКА, тогда как при ангиографии – только у 6 человек (3%). Признаки нестабильности присутствовали независимо от степени стенозирования, всегда в сочетании с гетерогенной структурой бляшек (табл. 29, рис. 13), за исключением окклюзирующего поражения, при котором все бляшки расценены как стабильные (рис. 14), что согласуется с наблюдениями других авторов [R.J. Doonan, 2013; M.K. Salem et al., 2014].

a

б

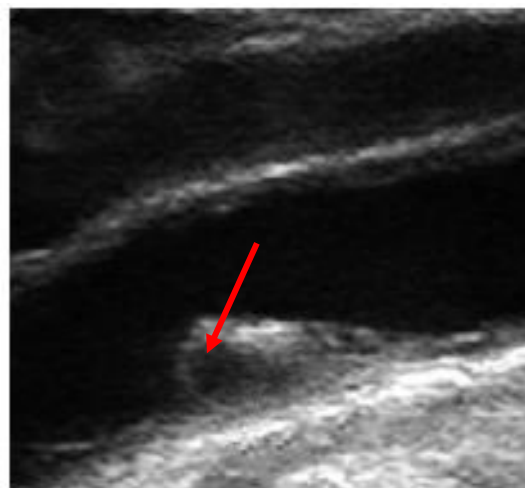
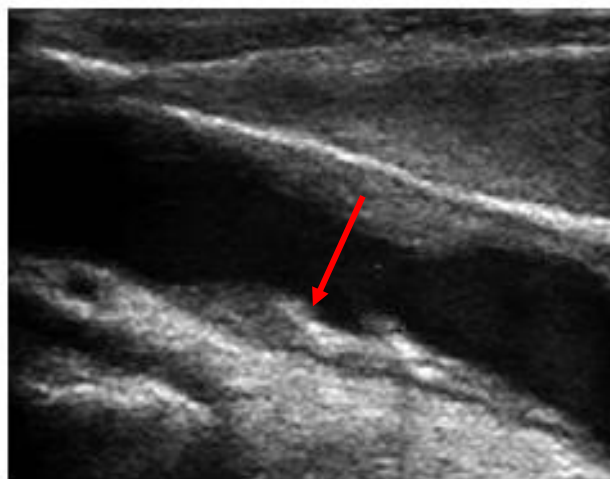


Рис. 13. Эхограммы пациента А. 52 лет (а) и пациента Р. 50 лет основной группы с нестабильными атеросклеротическими бляшками сонных артерий: *a* - бляшка с изъязвлением; *б* – бляшка с кровоизлиянием.

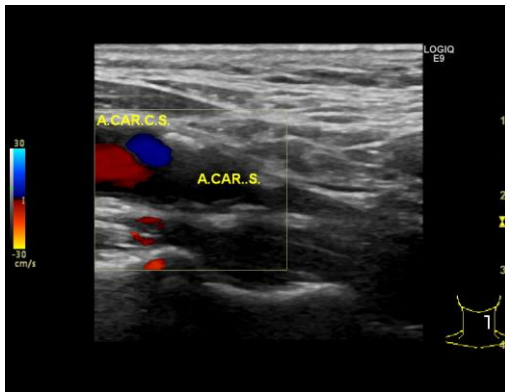
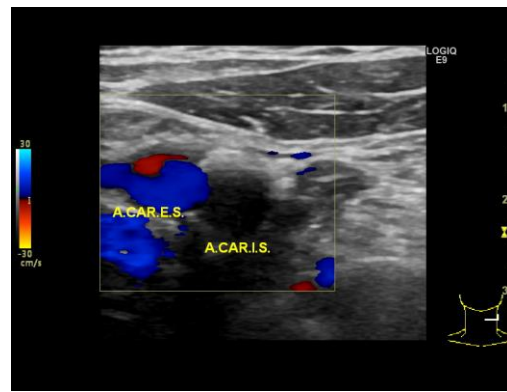
a*б*

Рис. 14. Эхограммы пациента В. 57 лет основной группы: окклюзия внутренней сонной артерии за счет однородной атеросклеротической бляшки без признаков нестабильности. А.САР.С.С. – левая общая сонная артерия; А.САР.Е.С. – левая наружная сонная артерия; А.САР.И.С. – левая внутренняя сонная артерия.

Гомогенные и кальцинированные бляшки во всех случаях были стабильными (рис. 15).

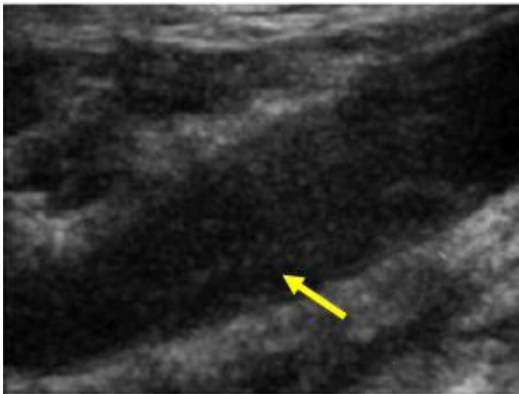
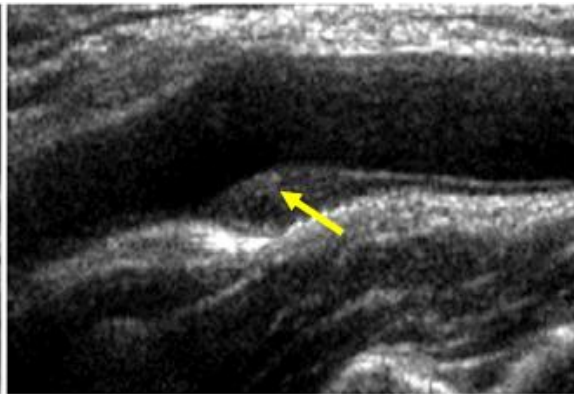
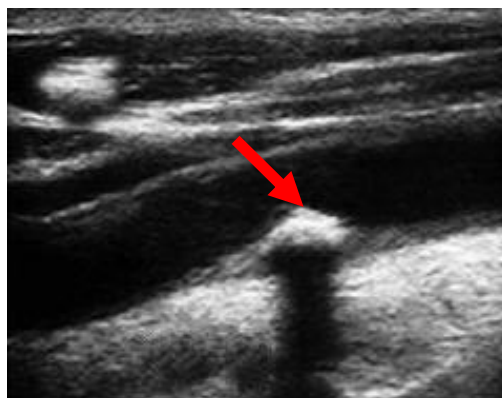
a*б**в*

Рис. 15. Эхограммы пациентов основной группы со стабильными атеросклеротическими бляшками сонных артерий: *a* – гомогенная гипозоногенная атеросклеротическая бляшка; *б* – гомогенная гиперэхогенная атеросклеротическая бляшка; *в* – кальцинированная бляшка.

Всего при обследовании периферических артерий с помощью УЗДС поражение различной степени имели 203 (64%) пациентов. Из них стеноз 50-69% определен у 39 человек (19%), 70-99% - у 43 человек (21%), окклюзия – у 46 пациентов (23%). У 75 пациентов (37%) поражение, по данным УЗДС, определено как незначимое (<50%). Применение аортоартериографии нижних конечностей (n=86) позволило выявить стеноз 50-69% у 3 мужчин (3%), 70-99% - у 40 пациентов (47%), окклюдизирующее поражение – у 41 человека (48%), у двух мужчин (2%) поражение было расценено как незначимое (<50%). Интраоперационно (n=90) стеноз периферических артерий 70-99% имели 46 пациентов (51%), тотальную окклюзию – 44 пациента (49%).

Сопоставимость результатов дуплексного сканирования и аортоартериографии АНК отмечена при окклюдизирующем поражении – в 89% (46 пациентов, $\kappa=0,82$), при стенозе 70-99% - в 84% ($\kappa=0,81$), при стенозе 50-69% - в 75% случаев ($\kappa=0,75$).

Результаты УЗДС периферических артерий и интраоперационной ревизии совпадали в 93% случаев, тогда как число совпадений с данными ангиографии составило только 81% случаев.

С помощью УЗДС было выявлено 11 случаев (5%) аневризмы аорты атеросклеротического происхождения наряду со стеноокклюдизирующими поражениями в рассматриваемом бассейне. По результатам ангиографии, было выявлено 5 случаев аневризмы брюшной аорты. Таким образом, чувствительность двух методов (УЗДС и ангиография) в диагностике аневризм брюшной аорты составила 100% и 40% соответственно, специфичность – 100% в обоих случаях. Более того, применение УЗДС обеспечивало ценную информацию о состоянии стенки аневризматического мешка, структуре тромба, что позволяло рационально планировать ход оперативного вмешательства. Данные о диагностических возможностях УЗДС и АГ экстракраниальных артерий головного мозга и АНК приведены в табл. 29.

Показатели чувствительности и специфичности двух рассматриваемых диагностических методов, рассчитанные для каждого из сегментов артериального русла нижних конечностей, представлены в табл. 30. По нашим данным, результаты УЗДС и ангиографии в отношении степени стенозирования ЭКА были сопоставимы в 80-90% случаев при разной степени стенозирования. Наибольшая сопоставимость данных (90%) достигнута при окклюдизирующих поражениях. Сопоставимость данных УЗДС и ангиографии с данными

интраоперационной верификации значимо не различалась и составила 86% и 96% ($p>0,05$), соответственно, от общего числа прооперированных больных. Результаты, полученные А.А. Фокиным с соавт. (2006), напротив, свидетельствуют о большей сопоставимости данных УЗДС (90%), нежели АГ (64%), с данными интраоперационной оценки [А.А. Фокин с соавт., 2006].

Таблица 29 - Возможности дуплексного сканирования и ангиографии в оценке атеросклеротического поражения экстракраниальных и периферических артерий по сравнению с интраоперационными данными

Артериальный бассейн	Экстракраниальные артерии (n=92)				Брюшная аорта и артерии нижних конечностей (n=90)			
	Оценка степени стеноза		Оценка морфологии бляшки		Оценка степени стеноза		Диагностика аневризм	
Метод диагностики	УЗДС	АГ	УЗДС	АГ	УЗДС	АГ	УЗДС	АГ
Se, %	86	97	88	35	90	75	100	40
Sp, %	71	86	100	37	90	95	100	100

Примечание: ДС – дуплексное сканирование; АГ – ангиография; АСБ – атеросклеротическая бляшка; Se – чувствительность; Sp – специфичность.

Таблица 30 - Сравнение результатов дуплексного сканирования и ангиографии периферических артерий на различных уровнях

Сегменты нижних конечностей	Дуплексное сканирование				Ангиография			
	Гипер-диагностика степени пораж.	Гипо-диагностика степени пораж.	Se, %	Sp, %	Гипер-диагностика степени пораж.	Гипо-диагностика степени пораж.	Se, %	Sp, %
Аорто-подвздошный сегмент	8	4	83	67	3	13	33	83
Бедренно-подколенный сегмент	2	4	92	94	-	-	100	100
Голень	4	4	93	93	5	11	83	93
Стопа	-	-	100	100	-	10	83	100

Примечание: Se – чувствительность, Sp – специфичность

Таким образом, чувствительность ультразвукового метода в отношении выявления нестабильных АСБ была выше по сравнению с ангиографией, причем признаки нестабильности присутствовали независимо от степени стенозирования, всегда в сочетании с гетерогенной структурой бляшек, что согласуется с наблюдениями других авторов [R.J. Doonan, 2013; M.K. Salem et al., 2014]. Гомогенные и кальцинированные бляшки во всех случаях были стабильными.

Данные ультразвуковой оценки морфологии бляшек в ЭКА были во всех случаях подтверждены в ходе операции.

Наличие нестабильных АСБ в ЭКА в абсолютном большинстве случаев сопровождалось неврологической симптоматикой (100% пациентов имели инсульт или транзиторные ишемические атаки в анамнезе), что позволяет рассматривать данный признак в качестве возможного показания к оперативному лечению ввиду опасности СС осложнений в бассейне ЭКА.

Недооценка степени стеноза при дуплексном сканировании в большинстве случаев наблюдалась при аномалиях расположения устья ВСА (8 пациентов), а также вследствие экранирующего эффекта, создаваемого включениями кальция (у 9 пациентов). При наличии признаков нестабильности атеросклеротической бляшки, повреждения ее покрышки, кровоизлияний в структуре АСБ, трактовка результатов дуплексного сканирования оказалась ошибочной в 10,4% случаев в сторону увеличения степени стеноза, что не следует расценивать как ограничение метода, так как выявление нестабильных АСБ само по себе свидетельствует о значимости поражения.

Визуализация поражения при ангиографии оказывалась недостаточной при наличии гипоэхогенного компонента в структуре бляшки, тромботических масс на ее поверхности, во всех случаях - при умеренных стенозах (50-69%), что приводило к гиподиагностике данных поражений. В 4-х случаях имела место переоценка степени поражения при ангиографии. Выраженное стенозирование (70-99%), выявленное при дуплексном сканировании и верифицированное в ходе операции, по данным ангиографии, было охарактеризовано как окклюзия, возможно, в связи с грубой атеросклеротической деформацией артерии и низкой скоростью постстенотического кровотока.

При обследовании брюшной аорты с бассейном артерий нижних конечностей анализ согласованности результатов УЗДС и ангиографии

проводился с использованием коэффициента k . При величине k от 0,8 до 1,0 отмечали отличную согласованность результатов тестов, от 0,6 до 0,79 – хорошую согласованность, от 0,4 до 0,59 – умеренную, от 0,2 до 0,39 – плохую согласованность и от 0 до 0,19 – отсутствие согласованности. Сопоставимость результатов дуплексного сканирования и аортоартериографии АНК была отличной при окклюзиях ($k=0,84$) и при стенозе 70-99% ($k=0,81$), при стенозе 50-69% - хорошей ($k=0,75$).

Результаты УЗДС периферических артерий и интраоперационной ревизии совпадали в 93% случаев, тогда как число совпадений с данными АГ составило только 81% случаев. Таким образом, ангиографический метод в диагностике поражений артерий нижних конечностей уступает дуплексному сканированию.

Наилучшая согласованность данных УЗДС и ангиографии (98%) регистрировалась при исследовании проксимального и среднего сегментов поверхностной бедренной артерии. В дистальной трети сосуда это соответствие было ниже (88%), возможно, в связи с техническими трудностями ультразвуковой визуализации сосуда в гунтеровом канале. Умеренное число расхождений было получено при обследовании аорто-подвздошного сегмента, что может быть связано с техническими трудностями, как при проведении дуплексного сканирования, так и ангиографического исследования. Для ультразвуковой оценки имело значение глубокое расположение артерий таза, извитость их анатомического хода, наличие газа в кишечнике, а также абдоминальное ожирение.

С помощью УЗДС брюшную аорту не удалось визуализировать лишь в 3,5% случаев, общую подвздошную артерию - в 11,3%, тогда как качество визуализации подвздошных артерий при ангиографии было неудовлетворительным у 20,0% больных вследствие наличия двигательных артефактов (кишечная перистальтика).

Одной из причин неудовлетворительной оценки проходимости малоберцовой артерии, а также задних и передних большеберцовых артерий с помощью УЗДС может быть их глубокое анатомическое расположение и наличие множественных фасциальных мышечных влагалищ. В целом, визуализация всего артериального русла берцовых артерий с помощью УЗДС была ограничена вследствие его большой протяженности. С другой стороны, при проведении АГ

контрастирование дистальных по отношению к зоне окклюзии участков сосудистого русла отсутствовало в 19,8% случаев, тогда как полученные при ультразвуковом исследовании функциональные параметры кровотока позволяли косвенно, но достоверно судить о наличии препятствий кровотоку в невизуализируемых участках. Это объясняет высокий процент расхождения результатов УЗДС с данными АГ при оценке поражения на данном уровне (до 46%).

С помощью УЗДС было выявлено 11 случаев (5,4%) аневризмы аорты атеросклеротического происхождения наряду со стеноокклюзирующими поражениями в рассматриваемом бассейне. По результатам ангиографии, было выявлено 5 случаев аневризмы брюшной аорты. В остальных 6-ти случаях диаметр брюшной аорты, контрастируемый при АГ, не превышал нормальных значений в связи с наличием заполняющих просвет пристеночных тромботических масс. Итак, чувствительность двух методов (УЗДС и АГ) в диагностике аневризм брюшной аорты составила 100% и 40% соответственно, специфичность – 100% в обоих случаях. Более того, применение УЗДС обеспечивало ценную информацию о состоянии стенки аневризматического мешка, структуре тромба, что позволяло рационально планировать ход оперативного вмешательства.

Таким образом, ультразвуковое дуплексное сканирование может служить доступным, неинвазивным и информативным диагностическим методом не только скрининговой, но и предоперационной оценки экстракраниальных и периферических артерий у пациентов с изолированным и сочетанным атеросклерозом. Необходимо принимать во внимание возможные трудности ультразвуковой диагностики атеросклеротических поражений и в определенных (но не во всех) ситуациях использовать преимущества ангиографического исследования.

3.5.2. Функциональная характеристика значимых поражений экстракраниальных артерий

Для разграничения поражения ЭКА, подлежащих консервативному лечению и хирургической коррекции, в литературе приводятся различные способы неинвазивной оценки степени атеросклеротического

сужения. В исследовании В.Б. Стародубцева (2009) для выявления гемодинамически значимых поражений ЭКА использовали доплерографическое определение линейных и объемных скоростных показателей кровотока, а также измерение диаметров ЭКА с помощью КТ-ангиографии. Однако, при распространенных атеросклеротических поражениях возможные взаимные влияния множественных, протяженных и двусторонних стенозов закономерно приводят к снижению диагностической ценности скоростных параметров кровотока, так как экстракраниальный отдел церебрального бассейна в случае МФА будет являться престенотическим по отношению к интракраниальному руслу и вместо ожидаемого нарастания скорости кровотока фактически будет наблюдаться ее снижение. В работе L. Soinne et al. (2013) значимость поражения ЭКА оценивалась по показателям интракраниальной гемодинамики: было выявлено значимое снижение пульсаторного индекса ($<0,8$) в средней мозговой артерии при стенозировании ипсилатеральной ВСА более 70%. С целью определения гемодинамических показателей, наиболее точно характеризующих значимые, подлежащие хирургической коррекции ($>70\%$) поражения артерий церебрального бассейна на экстракраниальном уровне, была проведена сравнительная оценка данных УЗДС с данными АГ ($n=90$). Для этого с помощью ROC анализа (receiver operating characteristics analysis) в пакете программ SPSS 22.0 было произведено вычисление оптимальных пороговых доплерографических показателей кровотока в экстракраниальных артериях. В дальнейшем были построены ROC-кривые и рассчитана прогностическая ценность площади под ROC-кривой (ППК), на основании которой были определены оптимальные пороговые значения, соответствующие максимальной сумме чувствительности и специфичности.

При проведении УЗДС определяли следующие показатели гемодинамики в ЭКА: пиковую (ПСС) и усредненную ПСС на стенозированном участке и дистальнее стенозированного участка, резистивный индекс, пульсационный индекс (Gosling, ПИ) и систоло-диастолическое отношение (S/D). Полученные значения для тяжелого ($>70\%$) поражения, по данным ангиографии, представлены в таблице 31.

**Таблица 31 - Пороговые параметры гемодинамики
в экстракраниальных артериях при их значимом (>70%)
стенозировании (результаты ROC-анализа)**

Параметр	Пороговая ПСС в области стеноза, см/с	Усредненная ПСС в области стеноза, см/с	Пороговая ПСС дистальнее стеноза, см/с	Усредненная ПСС дистальнее стеноза, см/с	ПИ	S/D
Значение	198	152	38	29	2,89	2,45
Se, %	69	83	72	77	88	78
Sp, %	75	82	65	70	80	84

Примечание: ПСС – пиковая систолическая скорость, ПИ – пульсаторный индекс; S/D – систоло-диастолическое отношение; Se – чувствительность; Sp – специфичность.

Из данных таблицы следует, что при стенозировании ЭКА более 70%, по результатам ангиографии, увеличение пиковой и усредненной систолической скоростей в зоне сужения и снижение скоростных показателей на дистальном участке имеют меньшее диагностические значение по сравнению с индексами сосудистого сопротивления (ПИ, S/D). При стенозировании ЭКА более 70% пороговые значения максимальной и усредненной ПСС в области сужения составили 198 и 152 см/с (по данным литературы, значимому стенозированию соответствуют значения >230 и >330 см/с, соответственно) [B. Silver et al., 2015]. В то же время определялось значимое увеличение индекса пульсации и систоло-диастолического отношения, для резистивного индекса подобной закономерности выявлено не было (ОШ=0,97; $p>0,05$). Полученные результаты можно объяснить суммарным влиянием стенотического процесса и сосудистого ремоделирования ЭКА вследствие артериальной гипертензии, зарегистрированной у абсолютного большинства (90%) пациентов основной группы. Так, в работах А.Ю. Возженникова и Т.А. Мидленко (2014, 2015) сообщается об увеличении ПИ во внутренней сонной артерии у лиц с гипертонической болезнью по сравнению со здоровыми (1,15 против 0,98, $p=0,037$), а также об увеличении показателей сосудистого сопротивления (в том числе, ПИ) у мужчин среднего возраста по сравнению с женщинами [А.Ю. Возженникова, Т.А. Мидленко, 2015].

На рис. 16 представлены характеристические кривые для наиболее информативных гемодинамических параметров поражения ЭКА. Прогностическая ценность площади под кривой была наибольшей для ПИ и S/D и составила 87,7% (ППК - 0,877; 95% ДИ 0,801-1,013; $p < 0,001$) и 77,6 (ППК – 0,776; 95% ДИ 0,625-1,083; $p < 0,001$, рис. 3.15).

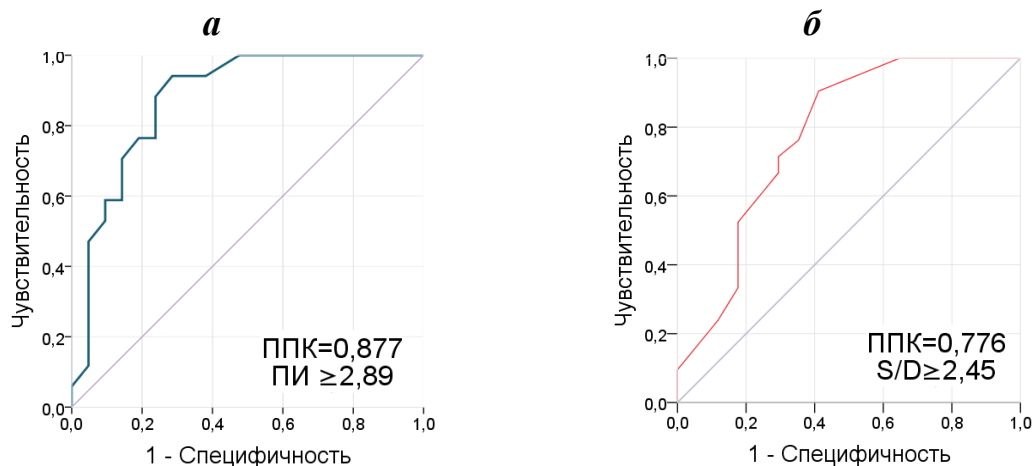


Рис. 16. Характеристические кривые диагностической ценности индексов сосудистого сопротивления в экстракраниальных артериях: а – пульсаторного индекса; б – систоло-диастолического отношения (объяснения в тексте).

После проведения ROC-анализа полученных показателей были определены оптимальные пороговые значения с максимальными чувствительностью и специфичностью:

- ПИ $\geq 2,89$ (чувствительность 96%, специфичность 80%);
- S/D $\geq 2,45$ (чувствительность 88%, специфичность 84%).

3.5.3. Гемодинамические критерии оценки значимости поражения периферических артерий

При проведении УЗДС артерий нижних конечностей значимые ($>70\%$) поражения регистрировались в 44% случаев (89 пациентов), при этом у большинства из них (95%) имелись многоуровневые стенозирующие поражения бедренно-подколенного сегмента, голени и стопы при относительно интактных подвздошных артериях. Значимое поражение аорты и подвздошных артерий наряду с дистальными сегментами выявлено у 12 больных (13,5%). Было отмечено преобладание протяженных окклюзий обследованных артерий над стенозирующими поражениями у пациентов с МФА. В связи с этим при мультифокальном атеросклерозе снижалась информативность традиционных гемодинамических критериев оценки значимости

поражения, таких как максимальная ПСС, усредненная ПСС на стенозированном участке и дистальнее стенозированного участка, пульсаторный индекс (ПИ) и систоло-диастолическое отношение (S/D). Наибольшей чувствительностью и специфичностью в определении степени стенозирования на уровне аорто-подвздошного и бедренно-подколенного сегментов обладала оценка по площади (NASCET) в В-режиме, ЦДК и режиме В-flow (чувствительность 88%, специфичность 85%), а также отсутствие физиологического нарастания ПИ в дистальном направлении.

Полученные значения для тяжелого (>70%) поражения, диагностированного по данным ангиографии (в бедренно-подколенном сегменте и артериях голени) и интраоперационной оценки (в аорто-подвздошном, бедренно-подколенном сегментах и артериях голени), представлены в таблице 32.

Таблица 32 - Пороговые параметры гемодинамики в артериях нижних конечностей при их значимом (>70%) стенозировании
(результаты ROC-анализа)

Параметр	Аорто-подвздошный сегмент	Бедренно-подколенный сегмент	Суральные артерии	Артерии стопы
ПИ	2,19	1,65	0,96	0,62
Se, %	71	73	66	55
Sp, %	72	80	60	55

Примечание: ПИ – пульсаторный индекс; Se – чувствительность; Sp – специфичность

На рис. 17 пороговые значения пульсаторного индекса в бедренно-подколенном сегменте, для которого прогностическая ценность площади под кривой была наибольшей и составила 73,1 (ППК – 0,731; 95% ДИ 0,714-1,033; $p < 0,001$, рис. 17).

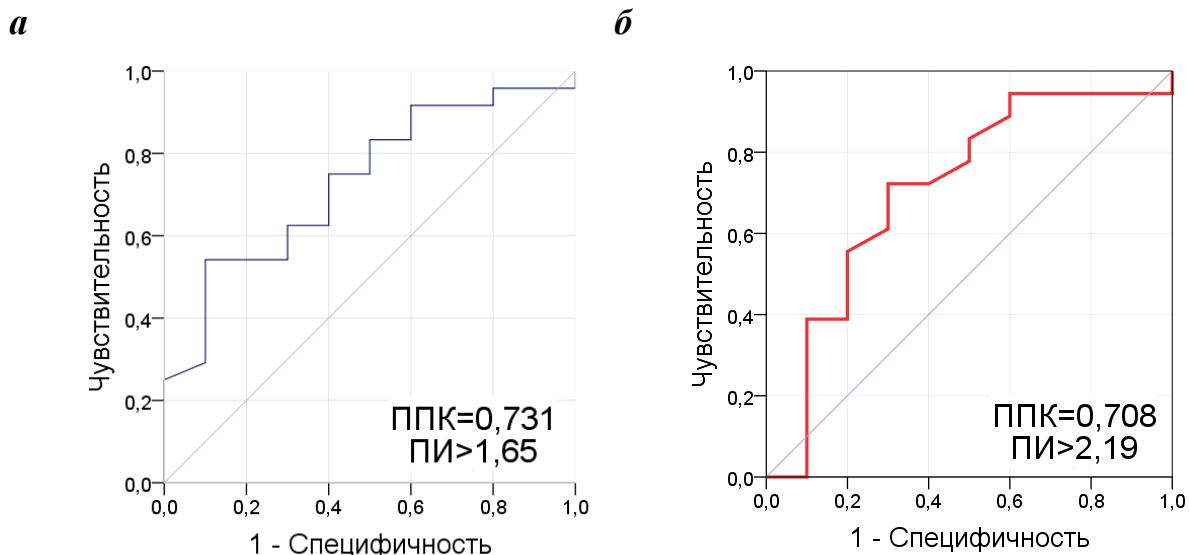


Рис. 17. Характеристические кривые диагностической ценности пульсаторного индекса в бедренно-подколенном (а) и аорто-подвздошном (б) сегментах артерий нижних конечностей (объяснения в тексте).

3.5.4. Характеристика поражения коронарных артерий

Всем пациентам основной группы проводилось эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ) в покое. Средние значения ЭхоКГ-показателей в группах с изолированным коронарным и сочетанным атеросклерозом, а также группе контроля представлены в таблице 33.

При сравнении объемных показателей левого желудочка (ЛЖ) выявлены статистически значимые различия в основной и контрольной группах, причем в основной группе, как с изолированным, так и с сочетанным поражением КА. При сопоставлении групп пациентов с изолированным и сочетанным поражением КА линейные показатели ЛЖ значимо не различались, тогда как конечно-диастолический и конечно-систолический объемы и их индексные показатели были значимо выше у лиц с сочетанным атеросклерозом. Показатели гипертрофии миокарда (толщина стенок ЛЖ, масса миокарда и индекс массы миокарда) были значимо выше в основной группе, максимальные средние значения данных показателей получены в группе с сочетанным поражением КА. Средние показатели фракции выброса ЛЖ были значимо ниже в основной группе пациентов, причем наименьшие значения получены у

пациентов с сочетанным поражением КА. По результатам полуколичественной оценки локальной сократимости миокарда ЛЖ в покое среди пациентов с сочетанным и изолированным атеросклерозом КА средние значения индекса локальной сократимости (ИЛС) соответствовали средней степени тяжести и легким нарушениям, соответственно (табл. 33).

Таблица 33 - Средние значения эхокардиографических показателей у пациентов с изолированным и сочетанным поражением коронарных артерий и здоровых лиц в покое

Показатели	Изолированное поражение (n=38)	Сочетанное поражение (n=174)	Контрольная группа (n=50)	p ₁	p ₂	p ₃
КДО, мл	129,2±18,6	147,8±22,3	102,4±17,9	0,022	0,017	0,031
ИКДО, мл/м ²	60,5±13,8	69,7±12,2	53,8±6,9	0,031	0,002	0,027
КСО, мл	46,4±18,1	55,5±15,2	34,5±7,7	0,034	0,036	0,041
ИКСО, мл/м ²	25,1±8,8	28,2±8,3	15,8±3,9	0,041	0,038	0,036
ФВ, %	59,3±7,3	52,5±5,9	68,8±6,4	0,016	0,039	0,024
ИЛС	1,26±0,12	1,52±0,18	1,0±0,0	<0,001	<0,001	0,002
КДР, мм	49,0±5,3	50,0±7,2	47,6±4,3	нз	нз	нз
ИКДР, мм/м ²	24,4±2,5	25,2±3,5	25,0±3,1	нз	нз	нз
КСР, мм	29,3±5,3	31,3±6,2	28,8±3,4	нз	нз	нз
ТМЖП, мм	10,7±1,8	11,2±2,4	8,3±1,1	0,025	0,011	0,029
ТЗС, мм	10,3±1,7	10,9±2,3	8,2±1,1	0,034	0,012	0,032
ОТС	0,44±0,11	0,44±0,22	0,40±0,08	0,006	0,006	нз
ММЛЖ, г	215,3±26,2	266,4±34,2	166,7±28,9	<0,001	<0,001	0,022
ИММЛЖ, г/м ²	109,8±12,6	132,1±13,2	70,5±14,8	<0,001	<0,001	0,027

Примечание: КДО – конечно-диастолический объем, ИКДО – индекс конечно-диастолического объема; КСО – конечно-систолический объем; ФВ – фракция выброса; КДР – конечно-диастолический размер; ИКДР – индекс конечно-диастолического размера; КСР – конечно-систолический размер; ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки; ТЗС – толщина задней стенки; ОТС – относительная толщина стенки; ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка; ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; нз – различия статистически незначимы; p₁ – уровень статистической значимости различий между группой с изолированным поражением коронарных артерий и контрольной группой, p₂ – уровень статистической значимости различий между группами с сочетанным поражением коронарных артерий и контрольной группой, p₃ – уровень статистической значимости различий между группами с изолированным и сочетанным поражением коронарных артерий.

Таким образом, данные Эхо-КГ в покое продемонстрировали увеличение объемных показателей, массы миокарда и снижение локальной и глобальной сократимости в основной группе пациентов по сравнению с группой контроля. Значимые различия внутри основной группы получены для показателей гипертрофии миокарда и объемных показателей ЛЖ с существенным преобладанием средних значений в группе с сочетанным поражением КА. Значимое снижение параметров, характеризующих глобальную сократимость ЛЖ в покое (ФВ) и ее изменение на высоте физической нагрузки (Δ ФВ), в группе с сочетанным атеросклерозом КА и других бассейнов можно объяснить большей частотой встречаемости постинфарктного кардиосклероза в данной группе по сравнению с группой с изолированным поражением коронарных артерий (13% против 37%, $p=0,003$).

Следующим этапом оценки явилось проведение стресс-эхокардиографии (стресс-ЭхоКГ), в ходе которого на высоте физической нагрузки определялись объемные параметры, показатели локальной и глобальной сократимости ЛЖ, а также изменение последней по сравнению с показателями в покое (табл. 34).

Таблица 34 - Средние значения эхокардиографических показателей у пациентов со значимым и незначимым поражением коронарного русла и здоровых лиц на высоте нагрузки

Показатели	Изолированное поражение (n=38)	Сочетанное поражение (n=174)	Контрольная группа (n=50)	P ₁	P ₂	P ₃
КДО, мл	118,3±24,4	133,7±18,2	99,6±20,3	0,001	<0,001	0,025
Δ КДО, мл	3,7±9,3	3,1±9,1	3,0±9,2	нз	нз	нз
КСО, мл	45,2±14,6	45,1±14,9	32,8±8,2	0,002	0,002	нз
Δ КСО, мл	2,4 ±6,7	0,45±5,9	2,9±6,6	нз	нз	нз
ФВ, %	59,8±3,8	55,2±4,9	74,4±3,2	0,003	0,002	0,028
Δ ФВ, %	5,8±6,2	-1,12±3,2	8,1±6,9	нз	0,013	0,037
ИЛС	1,32±0,20	1,58±0,28	1,0±0,0	<0,001	<0,001	нз

Примечание: КДО – конечно-диастолический объем; КСО – конечно-систолический объем; Δ КДО/КСО – изменение КДО/КСО на фоне нагрузки; ФВ – фракция выброса; Δ ФВ – изменение фракции выброса на фоне нагрузки; ИЛС – индекс локальной сократимости. Показатели p_1 , p_2 , p_3 представлены в таблице 3.16.

На фоне нагрузки у пациентов с сочетанным атеросклерозом КА определялось увеличение КДО ЛЖ по сравнению с пациентами с изолированным поражением и здоровыми лицами. Значимые изменения объемных показателей на фоне нагрузки не были зафиксированы.

Фракция выброса на высоте физической нагрузки была значимо ниже в основной группе пациентов с сочетанным поражением КА. В данной группе отмечен наименьший прирост глобальной сократимости на фоне физической нагрузки (табл. 34).

Таким образом, метод стресс-ЭхоКГ позволил выявить увеличение объемных показателей ЛЖ и снижение как локальной, так и глобальной сократимости миокарда на фоне физической нагрузки, наиболее выраженное в группе пациентов с сочетанным поражением КА.

Коронароангиография (КАГ) была выполнена у 142 (67%) пациентов основной группы. Из их числа у 107 пациентов (75%) выявлено значимое (более 50%) поражение коронарных артерий, в том числе, вовлечение передней межжелудочковой артерии (ПМЖА) выявлено у 101 человека (94%), правой коронарной артерии (ПКА) – у 91 (64%), огибающей артерии (ОА) – у 77 (54%). Трехсосудистое поражение коронарных артерий зарегистрировано у 82 человек (58%) пациентов. Следовательно, более половины пациентов со значимым поражением КА, по данным коронарографии, имели многососудистое поражение КА с преобладающим вовлечением ПМЖА.

Многососудистое поражение КА при сочетанном и мультифокальном атеросклерозе встречалось соответственно в 3 и 4,5 раза чаще, чем при изолированном поражении (рис. 18).

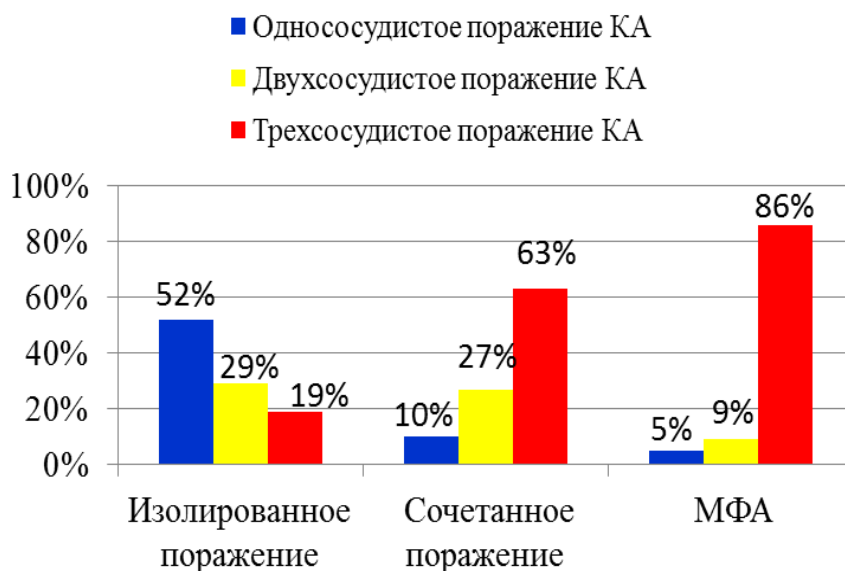


Рис. 18. Частота одно-, двух- и трехсосудистого поражения коронарных артерий у пациентов с изолированным и сочетанным поражением коронарных артерий (КА – коронарные артерии, МФА – мультифокальный атеросклероз).

Различия были статистически значимыми (при сравнении группы с изолированным и сочетанным поражением КА: $p=0,001$; при сравнении

группы с сочетанным и мультифокальным поражением, а также группы с изолированным и мультифокальным поражением: $p < 0,001$).

В литературе приводятся различные предикторы многососудистого коронарного атеросклероза [А.П. Савченко А.П., 2010; К.Л. Козлов с соавт., 2015; A.S. Cordeiro da Rocha, 2013], такие как наличие острых сосудистых катастроф в анамнезе, снижение глобальной сократимости, положительный результат нагрузочной пробы, толщина комплекса интима-медиа (КИМ) сонных артерий.

В качестве факторов, ассоциированных с многососудистым поражением КА, для множественного логистического регрессионного анализа были отобраны параметры, для которых критерий статистической значимости при однофакторном анализе составлял меньше 0,1 (табл. 35).

Таблица 35 - Предикторы многососудистого поражения коронарных артерий

Показатель	ОШ (95% ДИ)	р
Однофакторный анализ		
ПИКС в анамнезе	1,04 (1,02; 1,07)	0,009
ОНМК в анамнезе	1,42 (0,97; 1,88)	0,062
ЛПИ <0,9	6,54 (4,23; 13,54)	0,002
Артериальная гипертензия	1,02 (0,92; 1,12)	0,003
ХС ЛПВП	0,34 (0,78; 0,97)	0,043
ТГ	1,12 (0,94; 1,58)	0,046
Глюкоза натощак	1,16 (0,84; 1,57)	0,038
ФВ ЛЖ	0,46 (0,65; 0,85)	0,036
Толщина КИМ ОСА	1,65 (1,32; 4,61)	<0,001
Толщина КИМ ОБА	1,44 (1,22; 6,76)	<0,001
Общее время нагрузки при стресс-ЭхоКГ	2,16 (1,97; 5,64)	0,001
ИЛС при стресс-ЭхоКГ	1,16 (0,98; 1,27)	0,043
Снижение прироста ФВ ЛЖ при стресс-ЭхоКГ	5,42 (3,71; 7,12)	<0,001
Многофакторный анализ		
ЛПИ <0,9	1,06 (1,00; 1,18)	0,045
ХС ЛПВП	6,64 (1,92; 25,85)	0,001
Толщина КИМ ОСА	12,13 (2,63; 114,22)	<0,001
Толщина КИМ ОБА	10,52 (2,12; 88,96)	0,007
Общее время нагрузки при стресс-ЭхоКГ	0,52 (0,42; 0,71)	0,003
ΔФВ ЛЖ при стресс-ЭхоКГ	4,51 (2,92; 12,41)	<0,001

Примечание: ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ЛПИ – лодыжечно-плечевой индекс; ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; ТГ – триглицериды; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; КДО – конечно-диастолический объем; КСО – конечно-систолический объем; КИМ – комплекс интима-медиа; ОСА – общая сонная артерия; ОБА – общая бедренная артерия; стресс-ЭхоКГ – стресс-эхокардиография; ИЛС – индекс локальной сократимости; ОШ – отношение шансов; ΔФВ ЛЖ – прирост фракции выброса левого желудочка.

В целом, в основной группе пациентов, у которых по данным АГ установлено многососудистое поражение КА, при однофакторном

анализе выявлена ассоциация с наличием в анамнезе постинфарктного кардиосклероза, инсульта, хронической ишемии нижних конечностей, уровнем ХС ЛПНП, ТГ и глюкозы натощак, величиной фракции выброса ЛЖ, конечно-диастолического и конечно-систолического объемов ЛЖ, толщиной КИМ в ОСА и ОБА, общим временем нагрузки при стресс-ЭхоКГ, увеличением индекса локальной сократимости (ИЛС) миокарда, снижением прироста глобальной сократимости в ответ на физическую нагрузку. В табл. 35 представлены результаты множественного логистического регрессионного анализа методом пошагового включения.

Таким образом, с многососудистым поражением КА были связаны наличие хронической ишемии нижних конечностей в анамнезе, снижение уровня ХС ЛПВП, толщина КИМ общей сонной и общей бедренной артерий, а также общее время нагрузки при проведении стресс-ЭхоКГ и снижение прироста ФВ левого желудочка.

3.5.5. Алгоритм обследования пациентов с атеросклеротическим поражением артериального русла

По результатам настоящего исследования, был разработан алгоритм (рис. 19) обследования пациентов с атеросклеротическим поражением артерий различных бассейнов. Целесообразно выделить два этапа диагностического поиска, на каждом из которых решаются определенные диагностические и прогностические задачи:

- I этап **первичного** клинико-лабораторного и инструментального обследования с выявлением симптомов, факторов риска и предикторов мультифокального атеросклеротического поражения;
- II этап **целенаправленного** выявления и структурно-функциональной оценки атеросклеротического поражения всех артериальных бассейнов.

На I этапе основной целью клинициста, встречающегося с пациентом мужского пола среднего возраста, является активное выявление жалоб и симптомов ишемии во всех анатомо-функциональных бассейнах, а также определение факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе наличия СС катастроф в семейном анамнезе.

При подозрении на наличие атеросклеротического поражения артерий одного и более бассейнов необходимо провести обследование на предмет выявления субклинического атеросклероза во всех анатомо-функциональных бассейнах. Наличие более 5 баллов у пациента связано с высокой вероятностью (97%) обнаружения субклинического атеросклероза.

На II этапе производится комплексное неинвазивное инструментальное обследование для определения локализации, протяженности и степени поражения в каждом артериальном бассейне. Ультразвуковые методы позволяют также охарактеризовать морфологию атеросклеротических изменений, выявить аневризматическое расширение и, главным образом, определить гемодинамическую значимость поражения. «Золотым стандартом» диагностики стеноокклюзирующих поражений по-прежнему остается ангиография, однако параметры гемодинамики, определяемые при УЗДС, можно с успехом использовать для диагностики значимых, подлежащих хирургической коррекции поражений. Использование нагрузочных тестов обеспечивает не только неинвазивную оценку функциональной значимости атеросклеротических поражений, но также позволяет предполагать их мультифокальный характер на более ранних (субклинических) стадиях и, соответственно, вовремя корректировать терапию. В отдельных случаях (сомнительный результат УЗДС, отказ пациента от инвазивного исследования) целесообразно рассмотреть вопрос применения неинвазивной ангиографии (магнитно-резонансной и/или компьютерной ангиографии). В дальнейшем все перечисленные неинвазивные методы должны быть использованы для динамического наблюдения и контроля функционального состояния артериального русла, результатов проводимого лечения.

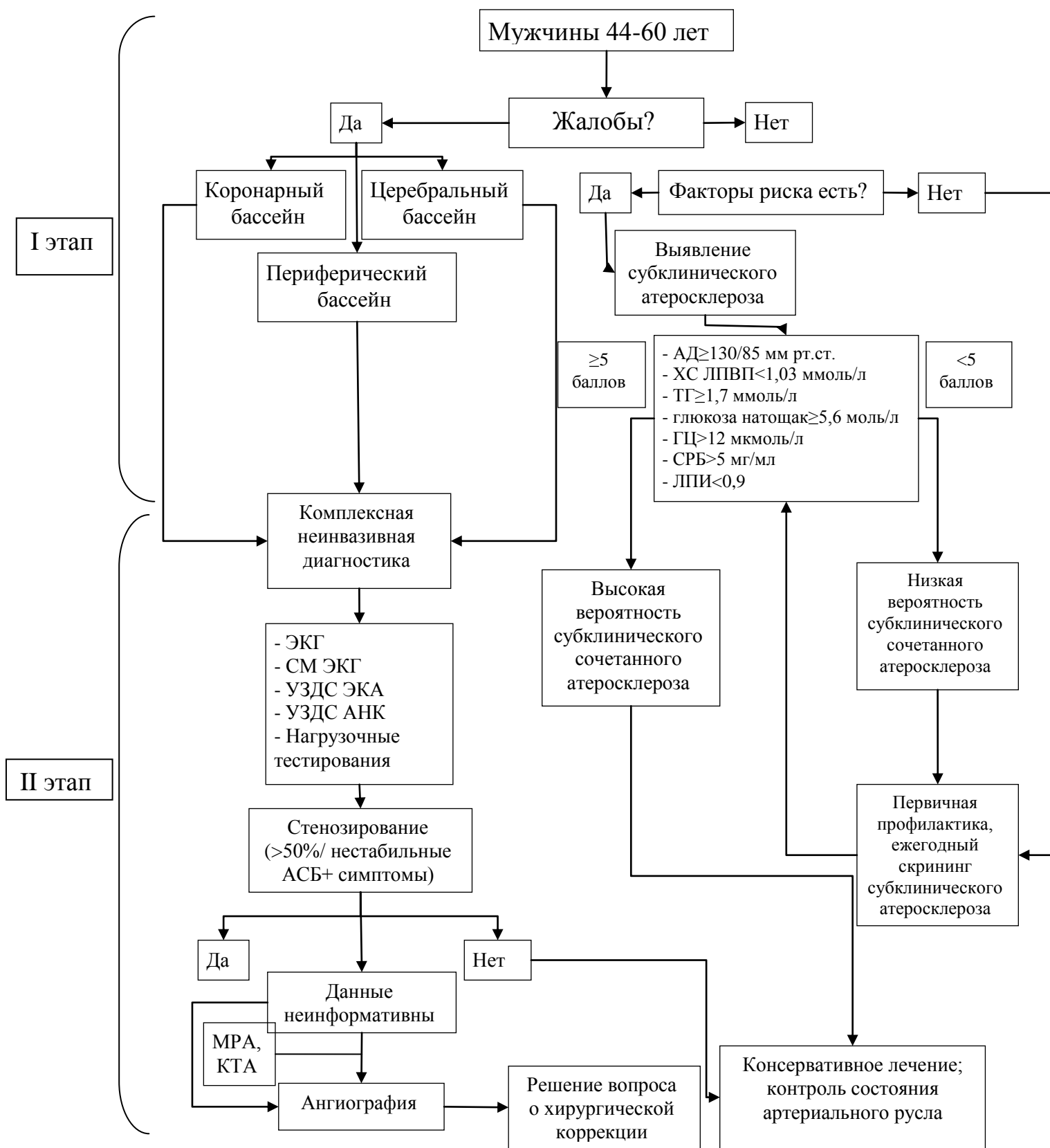


Рис. 19. Алгоритм обследования пациентов с атеросклеротическим поражением артериального русла.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В настоящем исследовании оценивалась частота встречаемости изолированных и сочетанных атеросклеротических поражений артерий различных анатомо-функциональных бассейнов. Применение автором комплексных клинико-лабораторных и неинвазивных инструментальных критериев диагностики позволило выявить более чем 2-х кратное преобладание частоты сочетанного и мультифокального атеросклероза над изолированными поражениями.

Проведен ретроспективный анализ наследственных факторов у пациентов основной и контрольной групп, в результате которого установлено, что уже на этапе сбора семейного анамнеза целесообразно выделять в группу риска мультифокального атеросклероза пациентов, родственники которых имели ишемическую болезнь сердца и/или нарушения мозгового кровообращения. Значимые различия по частоте выявления данных заболеваний у родственников обследованных лиц получены не только при сравнении основной и контрольной групп ($p=0,014$ и $0,008$, соответственно), но и внутри основной группы при сравнении пациентов с изолированным и сочетанным атеросклеротическим поражением ($p<0,001$ для острого инфаркта миокарда и острого нарушения мозгового кровообращения). В то же время в литературе встречаются указания на наличие взаимосвязи поражения определенных артериальных бассейнов с отдельными СС заболеваниями в семейном анамнезе: коронарного атеросклероза – с ИБС и артериальной гипертензией, церебральной ишемии – с артериальной гипертензией и сахарным диабетом (СД), периферического атеросклероза – с сахарным диабетом [Е.И. Чазов с соавт., 2007; М.А. Bethman et al., 2004; Т.А. Gaziano et al., 2008], что в целом соответствует полученным данным. Это обосновывает необходимость целенаправленного выявления атеросклеротического поражения во всех отделах артериальной системы у лиц с отягощенным по сердечно-сосудистой патологии семейным анамнезом.

Наличие сердечно-сосудистых заболеваний у близких родственников пациентов с атеросклерозом сопровождается рядом клинико-лабораторных нарушений (артериальная гипертензия, абдоминальное ожирение, гипертриглицеридемия, гипоальфахолестеринемия, гипергомоцистеинемия, увеличение концентрации С-реактивного белка), тогда как в контрольной группе наследственность по СС заболеваниям сопровождалась увеличением массы тела и артериального давления в пределах нормальных значений и тенденцией к гипоальфахолестеринемии. Таким образом, среди пациентов с атеросклерозом в одном и более

артериальных бассейнах и отягощенной наследственностью по СС патологии значительно чаще встречались состояния, связанные с метаболическим синдромом, включая такие дополнительные факторы, как увеличение уровня С-реактивного белка и гипергомоцистеинемия, что позволяет предположить наличие общих, в том числе наследственно обусловленных механизмов формирования МС и мультифокального атеросклероза. В этом отношении обращают внимание результаты генетических исследований взаимосвязи определенных аллелей генов аполипопротеинов, липопротеиновых рецепторов и ферментов липопротеинового обмена с риском развития атеросклероза определенной локализации, в том числе сочетанных вариантов [В.И. Скворцова с соавт., 2003; P.K. Shah, 1998; A.D. Hingorani et al, 1999; B.D. Chiodini et al., 2003; S. Elmariah, 2013].

В связи с этим представляется целесообразным проведение скрининга лиц мужского пола, близкие родственники которых имели СС патологию, на предмет наличия компонентов МС, а при обнаружении полного кластера МС – комплексная структурно-функциональная оценка всех артериальных бассейнов ввиду риска многососудистого поражения и связанного с этим ухудшения прогноза.

Помимо наследственности, такие факторы, как диета, уровень физической активности и курение оказывают несомненное влияние на формирование ассоциированных с атеросклерозом гемодинамических и метаболических нарушений [W.B. Kannel et al., 2004; J. Hippisley-Cox et al., 2007; P. Greenland et al., 2010]. По результатам проведенного исследования, перечисленные факторы не были напрямую связаны с количеством пораженных артериальных бассейнов, так как были зарегистрированы и у некурящих пациентов со сбалансированным регулярным питанием и достаточным уровнем физической активности. Вместе с тем подтверждено бассейн-специфичное влияние факта курения в анамнезе на преимущественное поражение бассейна артерий нижних конечностей, что согласуется с данными Т.А. Pearson et al. (2002), М. Tendera et al., (2012).

При анализе частоты связанных с атеросклерозом патологических состояний и заболеваний (артериальная гипертензия, ожирение 1-2 ст., стенокардия напряжения II-III функционального класса, транзиторные ишемические атаки, перемежающаяся хромота, острые нарушения кровообращения в коронарном и церебральном бассейнах) пациентов с сочетанным и мультифокальным атеросклерозом отличало частое отсутствие типичных клинических проявлений ишемии в каждом из пораженных артериальных бассейнов наряду с увеличением частоты острых сосудистых катастроф в анамнезе. Данное явление, вероятно,

объясняется различием механизмов развития сердечно-сосудистых осложнений при изолированном и мультифокальном атеросклерозе. Если при изолированном атеросклерозе ведущее значение имеет постепенное нарастание степени поражения, то при системном процессе в результате взаимного влияния мультифокальных поражений увеличивается степень их функциональной (гемодинамической) значимости и нестабильности бляшки [P. Libby et al., 2002; W.Jr. Insull, 2009; K. Koskimas et al., 2009].

В ходе настоящего исследования подтверждена целесообразность учета как гемодинамически значимых (занимающих >50% площади просвета сосуда), так и незначимых (занимающих <50% площади просвета сосуда), а также субклинических поражений. Установлено, что коронарный и церебральный атеросклероз в 80% случаев протекает в сочетании с вовлечением других артериальных бассейнов. Системный характер периферического атеросклероза отмечался более чем в 90% случаев. Использование клинических, анамнестических, лабораторных и ультразвуковых критериев в подавляющем большинстве случаев позволяло подтвердить системный характер атеросклеротического поражения с распространением на несколько артериальных бассейнов. Эти данные соответствуют результатам, полученным Суминым А.Н. с соавт. (2013), A. Meizels et al. (2010), T. Miura et al. (2012) с тем существенным различием, что объектом приведенных исследований, как правило, являлись лица старше 60 лет. В настоящем исследовании выявлена высокая частота встречаемости сочетанного и мультифокального атеросклероза у лиц среднего возраста. Следовательно, активное выявление МФА на возможно более ранних стадиях целесообразно в данной возрастной категории с целью повышения эффективности вторичной профилактики и лечения заболевания.

Клиническое значение выявления пациентов с мультифокальным атеросклерозом на субклинической стадии определяется высокой частотой встречаемости данных поражений, увеличением риска развития СС осложнений и сложностью ведения данной группы пациентов. Контроль над факторами риска в данной группе требует более серьезного медикаментозного лечения, гиполипидемическая терапия реже имеет положительные результаты [S. Yakubov, 2009; О.Л. Барбараш О.Л., В.В. Кашталап В.В.; K. Hibietal., 2011].

В работах зарубежных авторов установлено наличие ассоциативной связи субклинического атеросклероза с артериальной гипертензией, дислипидемией, нарушенной гликемией, ожирением и

курением [D.L. Bhatt et al., 2009; P. Songetal., 2011]. В настоящем исследовании подтверждена роль артериальной гипертензии, курения и дислипидемии, а также определены специфические предикторы для каждого артериального бассейна (для КА это гипертриглицеридемия, снижение общего времени нагрузки и потребления кислорода, для ЭКА - повышение уровня СРБ, для АНК – курение, гипергликемия и снижение лодыжечно-плечевого индекса; предикторами МФА на субклинической стадии наряду с артериальной гипертензией и дислипидемией служат ГГЦ, увеличение уровня СРБ и снижение толерантности к физической нагрузке). Выявленные связи метаболических нарушений и воспалительных механизмов с наличием мультифокального субклинического атеросклероза соответствуют современным концепциям атерогенеза [G. Sirico, 2009; J.A. Paramo, 2014].

В настоящей работе установлен бассейн-специфичный характер влияния компонентов МС на сочетанное поражение различных бассейнов. Можно предположить, что в патогенезе атеросклероза в каждом артериальном бассейне роль различных механизмов неодинакова: атерогенная дислипидемия на фоне абдоминального типа ожирения может быть основным механизмом формирования коронарного и церебрального атеросклероза [Т. Tillin et al., 2008], наличие артериальной гипертензии при церебральном атеросклерозе может быть первично по отношению к развитию метаболических нарушений, тогда как при периферическом атеросклерозе – напротив, на первый план выходят нарушения углеводного обмена [G. Redon, R. Cifkova, 2010]. В этой связи представляется логичным присутствие полного кластера МС при сочетанном и мультифокальном поражении. По мнению некоторых исследователей, выявление полного МС имеет наибольшее прогностическое значение среди пациентов до 65 лет, тогда как в старшем возрасте ведущую роль играют отдельные его компоненты [N. Thomas et al., 2010; H. Pohjantahti-Maaroos et al., 2011].

Заслуживает внимания факт преобладания висцерального ожирения при нормальной массе тела у пациентов с сочетанным поражением КА и АНК, а также у лиц с изолированным коронарным и периферическим атеросклерозом. При этом в литературе взаимосвязь данного патологического состояния с вовлечением в атеросклеротический процесс различных артериальных бассейнов ранее не рассматривалась и представляет собой поле для дальнейших научных исследований.

При рассмотрении дополнительных компонентов МС было установлено, что гипергомоцистеинемия при сочетанном и

мультифокальном атеросклерозе встречается в 2 раза чаще, чем при изолированном поражении, и ассоциирована с активностью атеротромботических и воспалительных процессов, но не связана с наличием основных компонентов метаболического синдрома, что согласуется с данными последних исследований [M. McEvoy et al., 2015]. Следовательно, определение данного маркера наряду с другими провоспалительными и протромботическими факторами целесообразно для наиболее полной оценки атеросклеротического процесса.

В качестве показателей, характеризующих активность воспалительных процессов в артериальной системе, рассмотрены уровень СРБ, фибриногена и частота выявления нестабильных АСБ. У пациентов с изолированным и мультифокальным атеросклерозом выявлены значимые различия всех перечисленных показателей, что может свидетельствовать о важной роли системного воспаления в патогенезе МФА и его осложнений. Важная роль процессов субклинического воспаления, способствующих возникновению атеротромботических осложнений, при атеросклерозе рассматривалась в литературе неоднократно [Lawes C.M. et al., 2004; Ridker P.M. et al., 2005]. Столов С.В. с соавт. (2006) предположили существование специфических маркеров воспаления, ассоциированных как с МФА, так и с метаболическим синдромом. В другом отечественном исследовании были определены предикторы тяжести коронарного и мультифокального атеросклероза, такие как уровень СРБ, интерлейкина-6 и 12, а также фактора некроза опухолей- α [Барбараш О.Л., Кашталап В.В., 2012].

В ходе настоящего исследования были выявлены функциональные особенности мультифокальных атеросклеротических поражений артериального русла, которые необходимо учитывать в процессе инструментальной диагностики. В том числе были определены гемодинамические показатели, с наибольшей точностью характеризующие значимые поражения артерий церебрального и периферического бассейнов и рассчитаны их оптимальные пороговые значения, с помощью которых возможно разграничение пациентов, подлежащих хирургическому лечению и консервативной терапии.

У пациентов с сочетанным и мультифокальным поражением при стенозировании экстракраниальных артерий (ЭКА) более 70%, по результатам ангиографии, увеличение пиковой и усредненной систолической скоростей в зоне сужения и снижение скоростных показателей на дистальном участке оказались менее чувствительными по сравнению с увеличением индексов сосудистого сопротивления (в частности, ПИ, S/D). Это феномен может объясняться особенностями

гемодинамики при распространенном атеросклеротическом поражении, которое характерно для пациентов с МФА. Зона, где определяется выраженное стенозирование, может являться прстенотической для другого сосудистого сегмента, что приведет к меньшему нарастанию линейных скоростных показателей, тогда как индексы сосудистого сопротивления в большей степени характеризуют объемный кровоток в артерии. При стенозировании ЭКА более 70% определялось значимое увеличение индекса пульсации и систоло-диастолического отношения. На современном этапе не существует исследований, посвященных поиску дополнительных гемодинамических критериев значимости поражений ЭКА в условиях генерализованного атеросклероза, тогда как в литературе присутствуют упоминания об увеличении ПИ во внутренней сонной артерии у лиц с гипертонической болезнью по сравнению со здоровыми, а также об увеличении показателей сосудистого сопротивления (в том числе, ПИ) у мужчин среднего возраста по сравнению с женщинами [А.Ю. Возженникова, Т.А. Мидленко, 2015].

При проведении УЗДС артерий нижних конечностей было отмечено преобладание протяженных окклюзий обследованных артерий над стенозирующими поражениями у пациентов с МФА, что согласуется с данными других авторов [Акберов Р.Ф. с соавт., 2008; Hueb W., 2014]. В связи с этим при мультифокальном атеросклерозе снижалась информативность традиционных скоростных критериев оценки значимости поражения. Наибольшей чувствительностью и специфичностью в определении степени стенозирования на уровне аорто-подвздошного и бедренно-подколенного сегментов обладала оценка по площади (NASCET, 2002) в В-режиме, режиме цветового картирования и режиме В-flow (чувствительность 88%, специфичность 85%), а также отсутствие нарастания пульсаторного индекса (ПИ) от проксимальных к дистальным сегментам нижних конечностей. В настоящей работе получены пороговые значения ПИ для тяжелого (>70%) поражения в аорто-подвздошном и бедренно-подколенном сегментах, диагностированного по данным ангиографии и интраоперационной оценки. При обследовании дистальных сегментов АНК выявлено существенное снижение чувствительности абсолютного значения ПИ, в связи с чем основным информативным параметром на данном уровне, по результатам настоящего исследования, является отсутствие нарастания ПИ по сравнению с проксимальными отделами.

Методом «золотого стандарта» диагностики степени поражения коронарных артерий служит ангиографическое исследование [Windecker S. et al., 2014]. В то же время комплексное использование методов

неинвазивной оценки состояния артериального русла в покое и при физической нагрузке позволяет не только выявить увеличение объемных показателей и снижение сократительной функции миокарда левого желудочка при поражении коронарных артерий, но и предположить наличие многососудистого поражения в коронарном бассейне. В литературе приводятся различные предикторы многососудистого коронарного атеросклероза, такие как наличие острых сосудистых катастроф в анамнезе, снижение глобальной сократимости, положительный результат нагрузочной пробы, толщина КИМ сонных артерий [А.П. Савченко А.П., 2010; К.Л. Козлов с соавт., 2015; A.S. Cordeiro da Rocha, 2013]. В настоящей работе наряду с традиционными факторами риска (наличие хронической ишемии нижних конечностей в анамнезе, гипоальфахолестеринемия, увеличение толщины КИМ), с многососудистым поражением коронарного русла были связаны снижение толерантности к физической нагрузке и прироста глобальной сократимости при проведении стресс-ЭхоКГ. Результаты стресс-ЭхоКГ необходимо учитывать как для формирования тактики консервативного лечения и вторичной профилактики факторов риска, так и для определения показаний, объема и характера оперативного лечения стенозирующих поражений КА при МФА.

Таким образом, сочетанное и мультифокальное атеросклеротическое поражение встречается более чем в 2 раза чаще по сравнению с изолированным и подлежит активному выявлению на ранних стадиях с использованием как традиционных, так и дополнительных специфических предикторов. Пациенты с МФА той или иной степени выраженности должны получать комплексное, в первую очередь, неинвазивное обследование с учетом взаимовлияния поражений различных артериальных бассейнов, как с целью своевременной коррекции тактики терапевтического лечения и определения показаний к реваскуляризации, так и с целью стратификации риска.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам настоящего исследования, у мужчин среднего возраста атеросклеротическое поражение двух и более артериальных бассейнов встречается в 2,6 раза чаще по сравнению с изолированным поражением (в большинстве случаев – сочетание коронарного и экстракраниального атеросклероза), что обосновывает необходимость активного выявления данного патологического процесса во всех артериальных бассейнах на ранних стадиях.

В ходе настоящей работы для достижения основной цели исследования был определен ряд наиболее простых и информативных показателей, позволяющих на ранних стадиях выявить сочетанное и мультифокальное атеросклеротическое поражение артериального русла. Полученные результаты позволили выявить наряду с общими факторами риска атеросклероза (артериальной гипертензией, курением и дислипидемией) специфические предикторы для каждого артериального бассейна. Так, субклиническое поражение коронарных артерий было ассоциировано с гипертриглицеридемией, снижением общего времени нагрузки и потребления кислорода в МЕТ, экстракраниальных артерий головного мозга – с увеличением концентрации С-реактивного белка, артерий нижних конечностей – с курением, гипергликемией и снижением лодыжечно-плечевого индекса. Определены возможные предикторы сочетанного и мультифокального атеросклероза на субклинической стадии, а именно артериальная гипертензия, дислипидемия, гипергомоцистеинемия, увеличение концентрации С-реактивного белка и снижение толерантности к физической нагрузке. Полученные данные использованы для построения алгоритма обследования пациентов с атеросклерозом и разработки шкалы риска мультифокального субклинического атеросклероза (табл. 28, рис. 8).

В настоящем исследовании выявлена различной силы корреляционная связь поражения каждого артериального бассейна с компонентами метаболического синдрома. Наиболее часто как при изолированном, так и при сочетанном атеросклеротическом поражении любой локализации встречалась атерогенная дислипидемия. Коронарный и церебральный атеросклероз часто сопровождался полным кластером метаболического синдрома, из отдельных составляющих чаще всего регистрировалось абдоминальное ожирение. Изолированный атеросклероз экстракраниальных артерий головного мозга чаще был ассоциирован с артериальной гипертензией, изолированное поражение

периферических артерий – с нарушенной гликемией натощак. Мультифокальный атеросклероз чаще сопровождался наличием всех компонентов метаболического синдрома, что, с одной стороны, свидетельствует о многофакторной природе генерализованного поражения артерий, а с другой стороны, может служить основой для проведения превентивного лечения.

Следующий раздел настоящей работы был посвящен определению количественных параметров, позволяющих разграничить атеросклеротические поражения, подлежащие консервативному ведению, и значимые поражения, требующие хирургической коррекции. В церебральном и периферическом артериальных бассейнах были определены гемодинамические показатели, с наибольшей точностью характеризующие данные поражения и рассчитаны оптимальные пороговые их значения.

Так, у пациентов с сочетанным и мультифокальным поражением увеличение пиковой и усредненной систолической скоростей (>198 и 152 см/с, соответственно) в зоне сужения и снижение скоростных показателей на дистальном участке (<38 и 29 см/с, соответственно) имели меньшую чувствительность для диагностики значимого ($>70\%$) стенозирования ($69-82\%$), по сравнению с индексами сосудистого сопротивления, в частности пульсаторным индексом и систоло-диастолическим отношением. При определении значений пульсаторного индекса $\geq 2,89$ и систоло-диастолического отношения $\geq 2,45$ можно с высокой степенью вероятности предполагать значимое стенозирование церебральных артерий на экстракраниальном уровне (чувствительность и специфичность составляют 96 и 80% для ПИ и 88 и 84% для S/D, соответственно).

При обследовании артерий нижних конечностей у пациентов с мультифокальным атеросклерозом установлена высокая частота многоуровневых протяженных, в том числе окклюзирующих поражений. Данный факт в сочетании с трудностями ультразвуковой визуализации артерий аорто-подвздошного сегмента и артерий голени, обуславливает необходимость комплексной оценки степени стенозирования, как по площади в В-режиме (чувствительность и специфичность составляют 88 и 85% , соответственно), так и с учетом значения индекса пульсации, который при наличии значимых протяженных поражений не только не нарастает в дистальном направлении, но, напротив, снижается. Снижение индекса пульсации менее $2,19$ в аорто-подвздошном сегменте,

менее 1,65 в бедренно-подколенном сегменте; менее 0,96 в артериях голени и менее 0,62 в артериях стопы может свидетельствовать о наличии значимого протяженного стенозирования (чувствительность и специфичность на разных уровнях конечности составляют 55-80%).

Установлена взаимосвязь и выявлены предикторы многососудистого поражения коронарных артерий у пациентов с мультифокальным атеросклерозом. Так, снижение лодыжечно-плечевого индекса, уровня холестерина липопротеидов высокой плотности, прироста глобальной сократимости в ответ на физическую нагрузку и общего времени нагрузки при проведении стресс-эхокардиографии, а также увеличения толщины комплекса интима-медиа общей сонной и общей бедренной артерий позволяет с высокой степенью вероятности предполагать наличие многососудистого коронарного атеросклероза. Это необходимо учитывать как для формирования тактики консервативного лечения, так и для определения показаний, объема и характера реваскуляризации миокарда.

Таким образом, в настоящем исследовании определены клиничко-лабораторные и инструментальные параметры изолированных и мультифокальных атеросклеротических поражений, выделены предикторы субклинического атеросклероза в каждом артериальном бассейне и при сочетанном их поражении, определены пороговые значения гемодинамических параметров для разграничения поражений, подлежащих консервативному и хирургическому лечению, а также рассмотрены возможности диагностики многососудистого коронарного атеросклероза с помощью стресс-эхокардиографии, предложен алгоритм обследования пациентов с атеросклерозом различных артериальных бассейнов (рис. 19).

ВЫВОДЫ

1. У мужчин среднего возраста частота встречаемости сочетанного и мультифокального атеросклеротического поражения в 2,6 раза превышает частоту встречаемости изолированного поражения различных бассейнов, при этом с наибольшей частотой встречается МФА (21%), сочетанное поражение КА и ЭКА (19%), с наименьшей – изолированное поражение АНК (5%).
2. Предикторами субклинического атеросклероза при изолированном поражении коронарных артерий являлись гипертриглицеридемия, снижение общего времени нагрузки и потребления кислорода в MET; экстракраниальных артерий – артериальная гипертензия и повышение уровня СРБ; артерий нижних конечностей – курение, гипергликемия и снижение ЛПИ. Предикторами МФА на субклинической стадии наряду с артериальной гипертензией и дислипидемией служат гипергомоцистеинемия, увеличение уровня СРБ и снижение толерантности к физической нагрузке.
3. Частота встречаемости метаболического синдрома у мужчин среднего возраста при изолированном поражении артериального русла составляет 46%, при сочетанном – 60%, при МФА – 82%, при этом взаимосвязь компонентов метаболического синдрома носит бассейн-специфичный характер: поражение коронарных и экстракраниальных артерий помимо дислипидемии ассоциировано с абдоминальным ожирением, поражение артерий нижних конечностей – с нарушенной гликемией натощак, тогда как при МФА в 76% случаев регистрировался полный метаболический синдром.
4. При поражении ЭКА результаты ультразвукового и ангиографического исследования были сопоставимы в 92% случаев при окклюзии, в 82% случаев - при выраженном стенозе (70-99%); в 84% случаев - при стенозе 50-69%. Сопоставимость результатов УЗДС и интраоперационной оценки была ниже по сравнению с ангиографией (86% и 96%, соответственно), в то время, как частота выявления нестабильных АСБ была выше при использовании ультразвукового метода (38% против 18%).

5. Сопоставимость результатов УЗДС и ангиографии АНК отмечалась в 75-89% случаев, при этом данные ультразвукового метода чаще соответствовали результатам интраоперационной оценки степени стенозирования (93% и 81%, соответственно) и обеспечивали большую чувствительность для диагностики аневризм по сравнению с ангиографией (100% и 40%, соответственно).
6. Многососудистое поражение КА при сочетанном и мультифокальном атеросклерозе встречалось в 3-4,5 раза чаще, чем при их изолированном поражении и было ассоциировано с наличием хронической ишемии нижних конечностей, гипоальфахолестеринемией, увеличением толщины КИМ, снижением общего времени нагрузки и снижением/ отсутствием прироста ФВ при проведении стресс-эхокардиографии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У мужчин среднего возраста с атеросклеротическим поражением одного артериального бассейна необходимо провести комплексную клинико-лабораторную и инструментальную оценку всех анатомо-функциональных бассейнов с целью выявления сочетанных поражений и коррекции тактики лечения.
2. При увеличении уровня триглицеридов и снижении толерантности к физической нагрузке (снижении общего времени нагрузки <5 мин и потребления кислорода <6 MET) следует подозревать наличие субклинического изолированного поражения КА, при сочетании артериальной гипертензии и увеличения концентрации СРБ – субклинический атеросклероз ЭКА, в то время как у курящих мужчин с гипергликемией и снижением ЛПИ – субклинический атеросклероз артерий нижних конечностей, что должно служить основанием для усиления мер вторичной профилактики и коррекции проводимого лечения.
3. Повышение уровня гомоцистеина, СРБ и снижение толерантности к физической нагрузке, наряду с дислипидемией и артериальной гипертензией, являются независимыми предикторами субклинического мультифокального атеросклероза и подлежат активному выявлению в широкой клинической практике.
4. Для количественной оценки значимых изолированных поражений экстракраниальных артерий ключевое значение имеют скоростные параметры кровотока, тогда как при сочетанном и мультифокальном поражении ведущую роль играет нарастание показателей сопротивления: для пульсаторного индекса $>2,89$ (с чувствительностью 88% и специфичностью 80%), для систоло-диастолического отношения $>2,45$ (с чувствительностью 78% и специфичностью 84%).
5. При ультразвуковом исследовании артерий нижних конечностей у пациентов с МФА определение степени поражения должно проводиться с учетом значений ПИ (ПИ $<2,19$ в аорто-подвздошном сегменте, $<1,65$ в бедренно-подколенном сегменте; $<0,96$ и $<0,62$ в артериях голени и стопы), которые

свидетельствуют о наличии значимого протяженного стенозирования.

- б. Выявление у пациентов с МФА гипоальфахолестеринемии, снижения толерантности к физической нагрузке и снижения/отсутствия прироста ФВ (<5%) при стресс-ЭхоКГ свидетельствует о наличии многососудистого поражения коронарных артерий и служит для отнесения данных пациентов в группу высокого сердечно-сосудистого риска.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – ангиография
АНК – артерии нижних конечностей
АСБ – атеросклеротическая бляшка
ВНОК – Всероссийское научное общество кардиологов
ВСА – внутренняя сонная артерия
ГГЦ – гипергомоцистеинемия
ДАД – диастолическое артериальное давление
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИЛС – индекс локальной сократимости
ИМТ – индекс массы тела
КА – коронарные артерии
КИМ – комплекс интима-медиа
КТ – компьютерная томография
ЛЖ – левый желудочек
ЛПВП – липопротеиды высокой плотности
ЛПИ – лодыжечно-плечевой индекс
МРТ – магнитно-резонансная томография
МС – метаболический синдром
МФА – мультифокальный атеросклероз
НСА – наружная сонная артерия
НТГ – нарушение толерантности к глюкозе
ОБ – окружность бедер
ОСА – общая сонная артерия
ОТ – окружность талии
ОТБ – отношение окружности талии к окружности бедер
ПИ – пульсаторный индекс
ПСС – пиковая систолическая скорость
САД – систолическое артериальное давление
СД – сахарный диабет
СМ ЭКГ – суточное мониторирование элетрокардиограммы
СС – сердечно-сосудистый
ТГ - триглицериды
УЗДС – ультразвуковое дуплексное сканирование
ФВ – фракция выброса
ФР – фактор риска
ХС –холестерин
ЭКА – экстракраниальные артерии
ЭКГ – электрокардиография
ЭхоКГ – эхокардиография
ACC – American Colledge of Cardiology – Американская коллегия кардиологов
AACE – American Assosiation of clinical endocrinologists – Американская ассоциация клинических эндокринологов
AHA – American Heart Association – Американская ассоциация сердца
ASE – American Society of Echocardiography – Американское общество эокардиографии
АТР III – Adult Treatment Panel III
СРБ – С-реактивный белок
EACTS – European Association of Cardio-Thoracic Surgery – Европейская ассоциация кардио-торакальных хирургов
EGIR – European Group of insulin resistence – Европейская группа по изучению инсулинорезистентности
ESC – European Society of Cardiology – Европейское общество кардиологов
ESH – European Society of Hypertension – Европеефское общество по гипертонии
IDF – International Diabetes Federation – Международная федерация диабета
S/D – систоло-диастолическое отношение
ТАМАХ - усредненная по времени максимальная скорость кровотока

ЛИТЕРАТУРА

1. Абугов С.А. Результаты эндоваскулярного стентирования бифуркационных стенозов у больных ишемической болезнью сердца / С.А. Абугов, М.В. Пурецкий, Ю.А. Саакян и др. // Кардиология. 1998. – №8. – С. 917.
2. Авалиани В.М. Особенности аортокоронарного шунтирования у больных системным атеросклерозом / В. М. Авалиани. – Архангельск, 2007. 223 с.
3. Акберов Р.Ф., Шарафеев А.З., Михайлов М.К. Прогрессирующий мультифокальный атеросклероз: этиология, клинико-лучевая диагностика, современные аспекты лечения – Казань: Идел-Пресс, 2008. – 214 с.
4. Араблинский А.В. Транслуминальная баллонная ангиопластика у больных с многососудистыми поражениями коронарного русла / А.В. Араблинский // Клиническая медицина. - 2001. - №1. - С. 4-8.
5. Аракелян В.С., Барбараш О.Л., Болотова Е.В. и др. Национальные рекомендации по ведению пациентов с соудистой артериальной патологией (Российский согласительный документ). Часть 1. Периферические артерии – М.: Изд-во НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2013. – 176 с.
6. Аронов Д.М., Лупанов В.П. Атеросклероз и коронарная болезнь сердца. Издание второе, переработанное. Москва, «Триада-Х», 2009. – 248 с.
7. Астатнина И.А., Дудко В.А., Ворожцова И.Н. Частота выявления каротидного атеросклероза у больных ишемической болезнью сердца и артериальной гипертонией. Тер. Арх., 2004: с. 36-39.
8. Балахонова Т.В., Гаман С.А., Синицин В.Е. и др. Атеросклеротические изменения сонных артерий у больных ишемической болезнью сердца. Визуализация в клинике. 2003; 21: 8–12.
9. Бахритдинов Ф.Ш. Хирургическая тактика при сочетанном поражении ветвей дуги аорты, брюшной аорты и артерий нижних конечностей /Ф.Ш. Бахритдинов, З.З. Каримов, Б.Г. Умаров и др. // Бюлл. НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН., Сердечно-сосудистые заболевания, прил. -2007. - Т.8. - №3. - С. 69.
- 10.Беленков Ю.Н., Сергиенко В.Б. Роль неинвазивных методов исследования в диагностике атеросклероза. Кардиология. 2007; 47 (10): 37–44.
- 11.Белов Ю.В. Хирургия вазоренальной гипертензии / Ю.В. Белов, А.Б. Степаненко, А.Н. Косенков. -М., 2007. 95 с.
- 12.Белов Ю.В., Гаджиев Н.А., Салганов А.В. Сочетанное атеросклеротическое поражение коронарных и брахиоцефальных артерий. Кардиология, 1991; (4): с. 89 – 91.
- 13.Боголепов Н.К. Церебральные кризы и инсульт, с. 254, М., Медицина, 1971.
- 14.Бокерия Л.А. Эндоваскулярные методы лечения больных мультифокальным атеросклерозом / Л.А. Бокерия, Б.Г. Алесян, Ю.И. Бузиашвили и др. // Анналы хирургии. - 2002. - №1. - С. 11-17.

15. Бокерия Л.А., Спиридонов А.А., Бузиашвили Ю.И. и др. Кардиальные осложнения у больных с атеросклеротическим сочетанным поражением брахицефальных артерий и брюшной аорты. *Анналы хир.*, 2004: С. 8-14.
16. Брагина Л.К. Компенсаторные возможности Виллизиева круга при патологии магистральных артерий головы. В кн.: *Сосудистая патология головного мозга*. М., 1966.
17. Брагина Л.К. О закономерностях коллатерального кровообращения при окклюзирующих поражениях магистральных сосудов головы в зависимости от состояния Виллизиева круга. *Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*, 1967; 67(9): с. 1293 – 1300.
18. Верещагин Н.В. Актуальные проблемы кардионеврологии / Н.В. Верещагин, Т.С. Гулевская, Ю.К. Миловидов // *Клин, медицина*. – 1991. – № 3. – с. 3 – 6.
19. Гапченко Н.Д. Диагностика стенозов почечных артерий по данным ультразвуковых методов исследования / Н.Д. Гапченко, С.Д. Минкин, Г.В. Харлап, Р.С. Акчурин // *Терапевтический архив*. - 2007. - Т.62, №8. - С. 124-127.
20. Гуревич В.С. Современные представления о патогенезе атеросклероза / В.С. Гуревич // *Болезни сердца и сосудов*. - 2014. - №4. - С. 4 - 8.;
21. Давыдовский И.В. Геронтология / И.В. Давыдовский. - М.: Медицина, 1966.-246 с.; Чеботарев Д.Ф. Атеросклероз и возраст / Д.Ф. Чеботарева, О.В. Коркушко, Н.Б. Маньковский, А.Я. Минц. - Л.: Медицина. Ленингр. отд-ние, 1982.-296 с.
22. Дзизинский. А.А. Толерантность к физической нагрузке у больных ишемической болезнью сердца с сопутствующим церебральным атеросклерозом / А.А. Дзизинский, Б.А. Черняк // *Терапевт, архив*. – 1984. – № 12 – с. 28–32.
23. Дуданов И.П. Ишемическая болезнь головного мозга при стенозирующих поражениях сонных артерий: Методические рекомендации для хирургов и неврологов учреждений здравоохранения / И.П. Дуданов, А.А. Скоромец, Н.С. Субботина, В.А. Гусев. - Петрозаводск, 2012. - 35 с.
24. Дуданов И.П. Клинико-патогенетические аспекты ранних нарушений мозгового кровообращения при стенозе сонных артерий атеросклеротического генеза / И.П. Дуданов, М.М. Буркин, Н.С. Субботина, В.А. Теревников // *Ж. Вестник хирургии*. - 2013. - Т. 162, № 1. - С. 11-16.
25. Европейские рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике. Рациональная фармакотерапия в кардиологии, 2012; (1): с. 57 – 65.
26. Зайцев А.Ю. Стентирование сонных артерий у больных с поражением ветвей дуги аорты / А.Ю. Зайцев, В.С. Кикевич, В.Е. Смирнов и др. // *Ангиология и сосудистая хирургия*. - 2011 - Т.6, №2. - С. 89-96.

27. Иоселиани Д.Г., Сельцовский А.П. Раннее поэтапное восстановление нарушенного кровоснабжения сердца и улучшение ближайшего и средне-отдаленного прогноза у больных острым инфарктом миокарда (клинико-патофизиологические аспекты). М.: 2009; 130 с.
28. Казанчян П.О. Клинико-морфологические аспекты каротидных бляшек и информативность цветного дуплексного сканирования / П.О. Казанчян, И.А. Казанцева, О.А. Алуханян [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия. - 2010. - Т.6, №1. - С. 22-33.
29. Капустенская Ж.И. Особенности клинического течения и лечения сочетанных форм атеросклероза у мужчин пожилого и старческого возраста с хронической церебральной ишемией: автореф. Дис. канд. мед. наук / Ж.И. Капустенская. – Иркутск, 2006. – 24 с.
30. Кашталап В.В., Зыков М.В., Зыкова Д.С. и др. Прогнозирование осложнений инфаркта миокарда в течение одного года наблюдений. Сибирский медицинский журнал. 2011, Т.26, №4(1); с. 41 – 45.
31. Конкина Е.А. Патоморфология артерий головного мозга при сочетанном церебральном и коронарном атеросклерозе / Е.А. Конкина, Е.М. Бурцев // Журн. Неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2012. – №7. – с. 41 – 44.
32. Константинов Б.А., Белов Ю.В. Клинико-функциональная классификация сочетанных поражений артериальной системы. Хирургия 1995: С. 50-53.
33. Кузнецов М.С. Выбор тактики хирургического лечения сочетанного атеросклероза коронарных и сонных артерий: автореф. дис. канд. мед. наук / М.С. Кузнецов. - Томск, 2008 - 23 с.
34. Кунцевич Г.И. Диагностика раннего атеросклеротического поражения сонных артерий у лиц с факторами риска по данным УЗ исследования и показателей крови / Г.И. Кунцевич, А.Н. Орехов, И.В. Шутихина и др. // Материалы 4-го Симпозиума «Клинико-инструментальная диагностика в хирургии». - М., 1996.-С. 5-9.
35. Кухарчук В.В. Липидно-инфильтрационная теория. Действительно ли меняется сценарий? Кардиологический вестник, 2009, том I (XVI), №3, с.63-66.
36. Кухарчук В.В., Тарарак Э.М. Атеросклероз: от А.Л. Мясникова до наших дней. Кардиологический вестник, 2010; 13. – с. 12 – 20.
37. Кухтина Н.Б., Арефьева Т.И., Арефьева А.М. и др. Экспрессия хемокинов и цитокинов в атеросклеротических бляшках и внутренней оболочке артерий у больных ИБС. Тер. архив, 2008, №4: с. 63 – 68.
38. Ланкин В.З. О роли свободных радикалов в атерогенезе. Кардиологический вестник, 2009, том I (XVI), №3. – с.61-62.
39. Лелюк В.В. Ультразвуковая ангиология / В.В. Лелюк, С.Э. Лелюк. -М.: Реальное время, 2009. - 336 с.

40. Лелюк С.Э. Состояние цереброваскулярного резерва у больных с сочетанной атеросклеротической патологией магистральных артерий головного мозга: автореф. дис.канд. мед. наук / С.Э. Лелюк. -М., 1996. – 30 с.
41. Мамедов М.Н. Школа по диагностике и лечению гиперлипидемии. М.: изд-во Медиа Медика. 2013: с. 4-7.
42. Мухин Н.А., Фомин В.В., Моисеев С.В. и др. Кардиоренальный синдром при ишемической болезни почек (атеросклеротической реноваскулярной гипертонии). Тер. арх., 2008 (8): 30 – 8.
43. Оганов Р.Г. Концепция факторов риска как основа профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Врач. 2011; 7: с. 3-6.
44. Партигулова А.С., Наумов В.Г. Воспаление при атеросклерозе: роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и ее блокады. Кардиология, 2010; №10: с. 50 – 55.
45. Покровский А.В. Клиническая ангиология: Руководство / А.В. Покровский. - М., Медицина, 2004. - 808 с.
46. Покровский А.В. Что показывает опыт 1000 операций на брахиоцефальных артериях // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН (Тезисы докладов 6-го Всероссийского съезда сердечнососудистых хирургов). 2010. - № 2. — С. 101;
47. Рагино Ю.И. Активность воспалительно-деструктивных изменений в процессе формирования нестабильной атеросклеротической бляшки / Ю.И. Рагино, А.М. Чернявская, Я.В. Чернявская, Я.В. Полонская // Кардиол. - 2007. - Т. 47. - №9. - С. 62-67.
48. Ройтман Е.В., Азизова О.А., Морозов Ю.А. и др. Влияние окисленных форм фибриногена на свертывание крови. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2014; 138(9): с. 277 – 279.
49. Руководство по атеросклерозу и ишемической болезни сердца под ред. акад. Е.И. Чазова, чл.-корр. РАМН В.В. Кухарчука, проф. С.А. Бойцова, М.: Медиа-Медика, 2007 – 736 с.
50. Сергиенко В.Б. Радионуклидные исследования при атеросклерозе. Кардиол. вестн. 2009; IV (2): 78–83.
51. Скворцова В.И., Лимборская С.А., Сломинский П.А. и др. Роль полиморфных вариантов генов ренин-ангиотензиновой системы, эндотелиальной NO-синтазы и гена р53 в развитии основных факторов риска сосудистой патологии головного мозга и в формировании инфаркта мозга. Cons. Med. 2013; 5(5): с. 8 – 11.
52. Спиридонов А.А. Синдром «обкрадывания» у больных с облитерирующими поражениями аорты и подвздошных артерий / А.А. Спиридонов, М.Л. Клячкин, Ю.А. Буров // Клин. хирургия. – 2012. – №7. – с. 4 – 7.

53. Сусеков А.В. Холестерин липопротеинов низкой плотности. Стоим на своем. Кардиологический вестник, 2009, том I (XVI), №3, с.56-59.
54. Татарина М.Б. Варианты клинического течения и дифференцированное лечение цереброваскулярной патологии у больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей: дис. канд. мед. наук / М.Б. Татарина. – Иркутск, 1998. – 176 с.
55. Тер-Акопян А.В. Эндovasкулярные методы в лечении больных мультифокальным атеросклерозом / А.В. Тер-Акопян // Анналы хирургии. - 2012. -№1. - С. 11-17.
56. Терновой С.К., Сеницын В.Е., Гагарина Н.В. Неинвазивная диагностика атеросклероза и кальциноза коронарных артерий. Москва, 2013.
57. Титов В.Н. Все дело в дефиците полиеновых жирных кислот. Кардиологический вестник, 2009, том I, №3. – с. 60-61.
58. Фокин А.А. Хирургическая тактика при множественных поражениях ветвей дуги аорты /А.А. Фокин, Д.И. Алехин, И.В. Вардугин и др. // Грудная и сердечно-сосуд. хир. - 1997. - №2. - С. 119.
59. Фуркало С.Н. Эндovasкулярные мультидисциплинарные вмешательства при распространенном атеросклерозе венечных, сонных и позвоночных артерий / С.Н. Фуркало, В.А. Кондратюк, И.В. Альтман // Юишчна хір. - 2014. -№4-5. -С. 61-62.
60. Хатыпов М.Г. Состояние мозговой гемодинамики у больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей с сочетанным стенозом внутренней сонной артерии и ее значение для определения хирургической тактики: автореф. дис. канд. мед. наук / М.Г. Хатыпов. - Тверь, 2004. - 24 с.
61. Червяков Ю.В. Пути улучшения отдаленных результатов хирургического лечения при распространенном атеросклерозе магистральных артерий у лиц старшей возрастной группы / Ю.В. Червяков, А.В. Борисов // Клин. геронтология. – 2012. – №2. – с. 13–16.
62. Чернышев В.Н., Замятин В.В. Техника операций при атеросклеротических поражениях аорты и подвздошных артерий //Хирургия.-2009.-№10.- С. 72-77;
63. Шахов Б.Е. Оценка эффективности эндovasкулярной коррекции множественных поражений коронарных артерий / Б.Е. Шахов, Е.В. Чеботарь, А.В. Козаковцев и др. // Сердечно-сосудистые заболевания. - 2011. - №4. - С. 92.
64. Шевченко О.П. Ранимость атеросклеротической бляшки / О.П. Шевченко, О.Д. Мишнев // Ишемическая болезнь сердца (М.). - 2015. - С. 58-75.
65. Шумилина М.В. Комплексная ультразвуковая диагностика патологии периферических сосудов: Учебно-методическое руководство / М.В. Шумилина. - М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2013. - 310 с.

- 66.Шутихина И.В. Оценка состояния артериальной стенки общих сонных артерий и эффективность антиатерогенного воздействия по данным ультразвукового исследования: автореф. дисс. канд. мед. наук / И.В. Шутихина.-М., 1998. - 26с.
- 67.Achenbach S. Stress computed tomography myocardial perfusion: steps, questions, and layers. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 54 (12): 1085–1087.
- 68.American Heart Association. Heart Disease and Stroke Statistics – 2009 Update, Dallas, Texas: 20 p.
- 69.Ando K. Two cases of renovascular hypertension and ischemic renal dysfunction: reliable choice of examinations and treatments / K. Ando, Takahashi, S. Shibada // *Hypertens. Res.* 2004 - №12. - P. 985-992.
- 70.Anfelter P. The effect of percutaneous dilatation of renal arterial stenosis on captopril renography in hypertension / P. Anfelter, G. Granerus, K. Stenstrom // *Blood. Press.* - 2005. - V.14, №6. - P. 359-365.
- 71.Assmann G., Cullen P., Schulte H. The Munster Heart Study (PROCAM). *European Heart Journal.* 1998; 19 (Suppl. A): p. 2-11.
- 72.Balady G.J., Larson M.G., Vasan R.S. et al. Usefulness of exercise testing in the prediction of coronary disease risk among asymptomatic persons as a function of the Framingham Risk Score. *Circulation.* 2004; 110: p. 1920 – 1925.
- 73.Bastarrika G., Ramos-Duran L., Rosenblum M.A. et al. Adenosine-stress dynamic myocardial CT perfusion imaging: initial clinical experience. *Invest. Radiol.* 2010; 45 (6): 306–313.
- 74.Bebrendt D., Ganz P. Endothelial function. From vascular biology to clinical applications. *Am. J. Cardiology.* 2012; 90: p. 40 – 48.
- 75.Beckman J.A., Jaff M.R., Creager M.A. The United States preventive services task force recommendation statement on screening for peripheral arterial disease: more harm than benefit? *Circulation.* 2013; 114: p. 861 – 866.
- 76.Berry J.D., Liu K., Folsom A.R. et al. Prevalence and progression of subclinical atherosclerosis in younger adults with low short-term but high lifetime estimated risk for cardiovascular disease: the coronary artery risk development in young adults study and multi-ethnic study of atherosclerosis. *Circulation.* 2009; 119: p. 382 – 389.
- 77.Bettencourt N., Chiribiri A., Schuster A. et al. Assessment of myocardial ischemia and viability using cardiac magnetic resonance. *Curr. Heart Fail. Rep.* 2009; 6 (3): 142–153.
- 78.Bhatt D., Peterson E., Harrington R. Et al. Pryor polyvascular disease: risk factor for adverse ischemic outcomes in acute coronary syndromes. *Eur. Heart J.* 2009; 30: 1195 – 1202.
- 79.Blach K.W. Carotid artery intraplaque hemorrhage and stenotic velocity / K.W. Blach, T. Hatsukami, P.R. Detmer // *Stroke.* - 2013. - V. 24. - P. 314-319.

80. Blakeley D.D. Noninvasive carotid artery testing. A meta-analytic review / D.D. Blakeley, E.Z. Oddone, V. Hasselblad et al. // *Ann. Intern. Med.* - 2015.-V. 122.- P. 360-367.
81. Blankstein R., Di Carli M.F. Integration of coronary anatomy and myocardial perfusion imaging. *Nat. Rev. Cardiol.* 2010; 7 (4): 226–236.
82. Blankstein R., Shturman L.D., Rogers I.S. et al. Adenosine-induced stress myocardial perfusion imaging using dual-source cardiac computed tomography. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 54 (12): 1072–1084.
83. Bonithon-Kopp C. Prevalence and risk factors for intima-media thickening: A literature review /C. Bonithon-Kopp // *Intima-Media Thickness and Atherosclerosis - Predicting the risk?* Ed. P.-J. Toubon. - London—New York: The Parthenon Publishing Group, 2009. - P. 27-44.
84. Brar S.S. Multivessel disease: percutaneous coronary intervention for classic coronary artery bypass grafting indications./ S.S. Brar, G. Syros, G. Dangas // *Angiology.* 2008. - V.59, №2. - P. 8.
85. Brilakis E.S., Hernandez A.F., Dai D. et al. Quality of care for acute coronary syndrome patients with known atherosclerotic disease: Results from the get with the guidelines program. *Circulation* 2009; 120: 560 – 567.
86. Cam A. Limitations of angiography for the assessment of renal artery stenosis and treatment implications / A. Cam, A.K. Chhatrwalla, S.R. Kapadia // *Catheter Cardiovasc Interv.* 2010. – V.75, №1. – P. 38–42.
87. Cavusoglu E. Relation of baseline serum potassium levels to angiographic findings in patients with known or suspected coronary artery disease / E. Cavusoglu, V. Chopra, A. Gupta et al. // *Am. J. Hypertens.* - 2009. - V.22, №7. - P. 754-762.
88. Chen J., Tung C.H., Mahmood U. et al. In vivo imaging of proteolytic activity in atherosclerosis. *Circulation* 2012; 105 (23): 2766–2771.
89. Chiodini B.D., Barlera S., Franzosi M.G. APO B gene polymorphisms and coronary artery disease: a meta-analysis. *Atherosclerosis.* 2013; 167: p. 355 – 366.
90. Cohn J.N., Duprez D.A. Time to foster a rational approach to preventing cardiovascular morbid events. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 52: p. 327 – 329;
91. Conroy R.M., Pyorala K., Fitzgerald A.P. et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur. Heart J.* 2003; 24: p. 987 – 1003.
92. Criqui M.H., Langer R.D., Fronek A. et al. Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease. *N. Engl. J. Med.* 1992; 326: p. 381 – 386.
93. D’Agostino R.B. Sr, Vasan R.S., Pencina M.J. et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2008; 117: p. 743 – 753.

94. Dalager S., Paaske W.P., Kristensen I.B. et al. Artery-related differences in atherosclerosis expression: applications for atherogenesis and dynamics in intima-media thickness. *Stroke*, 2007; 38(8): p. 2698 – 2705.
95. Davies M.J. Stability and instability two faces of coronary atherosclerosis / M.J. Davies // *Circulation*. - 1996. - V. 94. - P. 2013-2020.
96. Detrano R., Guerci A.D., Carr J.J. et al. Coronary calcium as a predictor of coronary events in four racial or ethnic groups. *En. Angl. J. Med.* 2008; 358: p. 1336 – 1345.
97. Detter R.S. The functional assessment of renal artery stenosis. / R.S. Detter // *Expert Rev. Cardiovasc. Therap.* - 2015. - V.3, №3. - P. 369-374.
98. Eiberg J.P. Ultrasound imaging of infrainguinal arterial disease has a high interobserver agreement / J.P. Eiberg, G. Madycki, M.A. Hansen // *Eur. J. Vase. Endovasc. Surg.* - 2012. - V.24, №4. - P. 293-299.
99. Fowkes F.D., Murray G.D., Butcher I. et al. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA*. 2013; 300: p. 197 – 208.
100. Gaziano T.A., Young C.R., Fitzmaurice G. et al. Laboratory-based versus non-laboratory-based method for assessment of cardiovascular disease risk: the NHANES I follow-up study cohort. *Lancet*. 2008; 371: p. 923 – 931.
101. George RT., Arbab-Zadeh A., Miller J.M. et al. Adenosine stress 64- and 256-row detector computed tomography angiography and perfusion imaging: a pilot study evaluating the transmural extent of perfusion abnormalities to predict atherosclerosis causing myocardial ischemia. *Circ. Cardiovasc. Imaging* 2009; 2 (3): 174–182.
102. Gerulacos G. Ultrasonic carotid plaque morphology / G. Gerulacos, A. Nicolaides, R.W. Hobson // *Cerebral ischemia - London; Los-Angeles; Nicosia: Med-Orion*, 1996. - P. 48-64.
103. Gibbons R.J., Balady G.J., Beasley J.W. et al. ACC/AHA guidelines for exercise testing: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Exercise Testing). *J. Am. Col. Cardiol.* 2011; 30: p. 260 – 311.
104. Girerd X. Ultrasound methods for the measurement of arterial wall thickness / X. Girerd, P. Boutouyrie, B. Pannier et al. // *Intima-Media Thickness and Atherosclerosis. Predicting the risk? - London-New York: The Parthenon Publishing Group*, 1996. - P. 45-58.
105. Greenland P., Lloyd-Jones D. Defining a rational approach to screening for cardiovascular risk in asymptomatic patients. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010; 52: p. 230 – 232.
106. Greenland P., Smith S.C. Jr., Grundy S.M. Improving coronary heart disease risk assessment in asymptomatic people: role of traditional risk factors and noninvasive cardiovascular tests. *Circulation*. 2011; 104: p. 1863 – 1867.

107. Grunwald I.Q. Influence of carotid artery stenting on cognitive function / I.Q. Grunwald, P. Papanagiotou, W. Reith et al. // *Neuroradiology*. 2010. – V.52, №1. – P. 61 – 66.
108. Hachamovitch R., Di Carli M.F.. Methods and limitations of assessing new noninvasive tests: Part II: Outcomes-based validation and reliability assessment of noninvasive testing. *Circulation* 2008; 117 (21): 2793–2801
109. Hanson J.K. Inflammation, atherosclerosis and coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.* 2015; 352: p. 1685 – 1695.
110. Hirsch A.T., Haskal Z.J., Hertzner N.R. et al. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report. *Circulation* 2006; 113 (11): 463-654.
111. Hlatky M.A. Coronary artery bypass surgery compared with percutaneous coronary interventions for multivessel disease: a collaborative analysis of individual patient data from ten randomised trials / M.A. Hlatky, D.B. Boothroyd, D.M. Bravata et al. // *Lancet*. - 2009. - V.373, №9670. - P. 1190-1197.
112. Hodis H.N., Mack W.J., LaBree L. et al. Reduction in carotid arterial wall thickness using lovastatin and dietary therapy: a randomized controlled clinical trial. *Ann. Intern. Med.* 2012; 124: p. 548 – 556.
113. Holdworth R.J. Symptoms, stenosis and carotid plaque morphology. Is plaque morphology relevant? / R.J. Holdworth, P.T. McCollum, J.S. Bryce // *Eur. J. Endovasc.* - 2011. - V. 11. - P. 80-85.
114. Hopkins L.N., Roubin G.S., Chakhtoura E.Y. et al. The Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stenting Trial: credentialing of interventionalists and final results of lead-in phase. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.*, 2010, 19(2): p. 153–162.
115. Hueb W. The medical, angioplasty or surgery study (MASS II): randomized, controlled clinical trial of the three therapeutic strategies for the multivessel artery disease: 1 year results / W. Hueb // *J. American College of Cardiology*. - 2014. - №43. - P. 1743-1751.
116. Illuminati G. Systematic preoperative coronary angiography and stenting improves postoperative results of carotid endarterectomy in patients with asymptomatic coronary artery disease: a randomised controlled trial / G. Illuminati, J.B. Ricco, C. Greco // *Eur.J.Vasc.Endovasc.Surg.* - 2010. - V.39, №2. - P. 139-145.
117. Insull W.Jr. The pathology of atherosclerosis: plaque development and plaque responses to medical treatment. *Am. J. Med.* 2009; 122 (1 Suppl.): p. 3 – 14.
118. Jaffer F.A., Weissleder R. Seeing within: molecular imaging of the cardiovascular system. *Circ. Res.* 2014; 94 (4): 433–45.
119. Janzen J. The microscopic transitional zone between elastic and muscular arteries. *Arch. Mal. Coeur. Vaiss.* 2014; 97: p. 909 – 914.

120. Jiro Aoki. Five year clinical effect of coronary stenting and coronary artery bypass grafting in renal insufficient patients with multivessel coronary artery disease: insights from ARTS trial / Jiro Aoki, T.L. Andrew, Ong, Angela Hoye [et al.] // *Eur. Heart J.* - 2005. - V.26. - P. 14563-1493.
121. Kane G.C. Renal artery revascularization improves heart failure control in patients with atherosclerotic renal artery stenosis./ G.C. Kane, N. Xu, E. Mistrik, et al. // *Nephrol Dial Transplant.* 2010. - V.25, №3. - P. 813-20.
122. Kannel W.B. Risk factors for atherosclerotic cardiovascular outcomes in different arterial territories. *J. Cardiovascular Risk.* 2014; 1: p. 333 – 339.
123. Kannel W.B., Wolf P.A. Peripheral and cerebral atherothrombosis and cardiovascular events in different arterial territories: insights from the Framingham Study. *Cur. Atheroscler. Rep.* 2006; 8: p. 317 – 323.
124. Kasai T. Propensity analysis of 12 years outcome after bypass graft or balloon angioplasty in patients with multivessel coronary artery disease / T. Kasai, K. Kajimoto, K. Miyauchi, N. Kubota // *J Cardiol.* – 2008; V.52, №3. - P. 186-194.
125. Kessler C., Spitzer C., Stauske D. et al. The apolipoprotein E and beta-fibrinogen G/A-455 gene polymorphisms are associated with ischemic stroke involving large-vessel disease. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1997;17. – p. 2880 – 2884.
126. Kiely D.K., Wolf P.A., Cupples L.A. et al. Familial aggregation of stroke. The Framingham study. *Stroke.* 1993; 24(9): p. 1366 – 1371.
127. Kim W.Y., Danias P.G., Stuber M. et al. Coronary magnetic resonance angiography for the detection of coronary stenoses. *N Engl J Med* 2011; 345 (26): 1863–9.
128. King S.B 3rd. Revascularization for coronary artery disease: stents versus bypass surgery / S.B. King 3rd, J.J. Marshall, P.E. Tummala // *Annu Rev Med.* - 2010. - V.61. - P. 199-213.
129. Koskimas K., Chatzizisis Y., Baker A. et al. The role of low endothelial shear stress in the conversion of atherosclerotic lesions from stable to unstable plaque. *Current opinion in Cardiology.* 2009; 24(6): p. 580 - 590.
130. Kottke T.E. The lessons of COURAGE for the management of stable coronary artery disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011; 58 (2): p. 138 – 139.
131. Koukkunen H., Penttila K., Kempainen A. et al. C-reactive protein, fibrinogen, interleukin-6 and TNF-alpha in the prognostic classification of unstable angina pectoris. *Ann. Med.* 2011; 33 (1): c.37 – 47.
132. Kwee R.M., van Oostenbrugge R.J., Hofstra L. et al. Identifying vulnerable carotid plaques by noninvasive imaging. *Neurology.* 2008; 10; 70: p. 2401 – 2409.
133. Kwon T.G. Prevalence and significance of carotid plaques in patients with coronary atherosclerosis / T.G. Kwon, K.W. Kim, H.W. Park et al. // *Korean Circ J.* 2009. - V.39, №8. - P. 317-321.

134. le Polain de Waroux J.B., Pouleur A.C., Goffinet C. et al. Combined coronary and late-enhanced multidetector-computed tomography for delineation of the etiology of left ventricular dysfunction: comparison with coronary angiography and contrast-enhanced cardiac magnetic resonance imaging. *Eur. Heart. J.* 2008; 29 (20): 2544–2551.
135. Li Y. Comparison of drug-eluting stents and coronary artery bypass surgery for the treatment of multivessel coronary disease: three-year follow-up results from a single institution./ Y. Li, Z. Zheng, B. Xu, et al. // *Circulation.* - 2009. - V.19, №15. - P. 2040-2050.
136. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2012; 420 (6917): 868–874.
137. 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.* 2013; 115: p. 459 – 467.
138. Mahmodi M. Atherosclerosis: the role of inflammation and infection / M. Mahmodi, N. Curzen, P.J. Gallagher et al. // *Rev. Esp. Cardiol.* - 2014. - V. 60. - P. 268-275.
139. Morisbige K., Kacher D., Libby P. et al. High-Resolution Magnetic Resonance Imaging Enhanced With Superparamagnetic Nanoparticles Measures Macrophage Burden in Atherosclerosis. *Circulation.* 2010; 122: p. 1707 -1715.
140. Nagao M., Matsuoka H., Kawakami H. et al. Detection of myocardial ischemia using 64-slice MDCT. *Circ. J.* 2009; 73 (5): 905–911.
141. National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the NCEP Adult Treatment Panel III. *JAMA.* 2001; 285: p. 2486 – 2497.
142. Ohshima S., Petrov A., Fujimoto S. et al. Molecular imaging of matrix metalloproteinase expression in atherosclerotic plaques of mice deficient in apolipoprotein e or low-density-lipoprotein receptor. *J. Nucl. Med.* 2009; 50 (4): 612–617.
143. Ollivier R. Frequency and predictors of renal artery stenosis in patients with coronary artery disease/ R. Ollivier, D. Boulmier, D. Veillard et al. // *Cardiovasc Revasc Med.* 2009. - V. 10, № 1. - P. 23-29.
144. Osler W. *The Principle and Practice of Medicine.*: D. Appleton, 1892.
145. Packard R.R., Libby P. Inflammation in atherosclerosis: From vascular biology to biomarker discovery and risk prediction. *Clin. Chem.* 2008; 54: p. 24 – 38.
146. Paramo J.A., Beloqui O., Roncal C. et al. Validation of plasma fibrinogen as a marker of carotid atherosclerosis in subjects free of clinical cardiovascular disease. *Hematology*; 2014; 89: c.1226 - 1231.
147. Plouin P.F. Diagnosis and treatment of renal artery stenosis / P.F. Plouin, L. Bax // *Nat Rev Nephrol.* - 2010. - V.6, №3. - P. 151-159.

148. Ramkumar P.G., Mitsouras D., Feldman C.L. et al. New advances in cardiac computed tomography. *Curr. Opin. Cardiol.* 2009; 24: p. 596 – 603.
149. Ringleb P.A., Bousser M.-G., Ford G. ESO Guidelines for Management of Ischemic Stroke and Transient Ischemic Attack. - 2008; 25(5):457-507.
150. Robbs J.V. Carotid intervention: stent or surgery? / J.V. Robbs, T. Mulaudzi, N. Paruk et al. // *A prospective audit. Cardiovasc J.Afr.* 2009. - V.20, №6. - P. 336-339.
151. Ross R., Glomset J.A. The pathogenesis of atherosclerosis (first of two parts). *N. Engl. J. Med.* 1976: 295; 369-377: Item (second of two parts). – p. 420 – 425.
152. Sirico G. Echolucent femoral plaques entail higher risk of echolucent carotid plaques and a more severe inflammatory profile in peripheral arterial disease / G. Sirico, G. Brevetti, S. Lanero et al. // *J Vase Surg.* 2009. - V.49, №2. -P. 346-351.
153. Stary H.C., Chandler A.B., Dinsmore L.E. et al. A definition of advanced type of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis: a report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation.* 1995; 92: p. 1355 – 1374.
154. Stavenov L., Karlson S., Lilja D. et al. High prevalence of coronary heart disease in patients with intermittent claudicating. A preliminary report. *Acta Chir. Scand.* 1988; 154: p. 7 – 8; 447 – 451.
155. Wang X., Connolly T.M. Biomarkers of vulnerable atheromatous plaques: translational medicine perspectives. *Adv. Clin. Chem.* 2010; 50: p. 1 – 22.
156. Wijns W. The AUTAX (Austrian Multivessel TAXUS-Stent) registry: another useful registry on stented angioplasty for multivessel disease? / W. Wijns // *JACC Cardiovasc Interv.* 2009. - V.2, №8. - P. 728-30.
157. Wilterdink J.L., Easton J.D. Vascular event rates in patients with atherosclerotic cerebrovascular disease. *Arch. Neurol.* 2012; 49: p. 857 – 863.
158. Young W., Gofman J.W., Tandy R. et al. The quantitation of atherosclerosis: III. The extent of correlation of degrees of atherosclerosis within and between the coronary and cerebral vascular beds. *Am. J. Cardiol.* 1960; 6: p. 300 – 308.