# Значение дуплексного сканирования сонных артерий в раннем выявлении коронарного атеросклероза

Н.Е. ГАВРИЛОВА, С.А. МЕТЕЛЬСКАЯ, С.А. БОЙЦОВ

ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России, Москва

## Value of carotid artery duplex scanning in the early detection of coronary atherosclerosis

N.E. GAVRILOVA, S.A. METELSKAYA, S.A. BOITSOV

State Research Center for Preventive Medicine, Ministry of Health of Russia, Moscow

**Изучали вопрос о значимости дуплексного сканирования сонных артерий в раннем выявлении коронарного атеросклероза. Обследованы 143 пациента (90 мужчин и 53 женщины) в возрасте 33—80 лет, которым были выполнены процедуры высокотехнологичных методов исследования и лечения, включая коронароангиографию, транслюминальную баллонную коронарную ангиопластику и стентирование. По степени поражения коронарных артерий (КА) пациенты были разделены на четыре группы: 1-я группа — степень стеноза КА 0—20% (*n*=27, 63,0±9,0 года), 2-я группа — 21—50% (*n*=13, 63,4±9,7 года), 3-я группа — 51—70% (*n*=6, 57,8±12,0 года), 4-я группа — ⩾70% (*n*=97, 62,9±9,0 года). Сочетанное поражение сонных и коронарных артерий, по данным нашего исследования, выявлено у 74,8% пациентов. При поражении сонных артерий в 92,6% отмечено поражение КА, что определяет высокую чувствительность метода дуплексного сканирования сонных артерий при относительно невысокой специфичности — в 29,6% случаев отсутствие поражения сонных артерий сопряжено с поражением КА. Анализ липидных параметров показал отсутствие существенных различий в уровнях общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности у пациентов в зависимости от наличия поражения сонных и коронарных артерий. Аналогичная ситуация отмечена при анализе уровня апо-AI и апо-B. Проведенное в работе сопоставление наличия и степени выраженности коронарного атеросклероза с наличием и степенью выраженности атеросклероза сонных артерий позволяет заключить, что выраженное атеросклеротическое поражение одного сосудистого бассейна сопровождается выраженными изменениями в артериях других органов.**

*Ключевые слова: коронарный атеросклероз, атеросклероз сонных артерий, факторы риска, биомаркеры.*

**The investigation dealt with the value of carotid artery (CA) duplex scanning in the early detection of coronary atherosclerosis. A cohort 33—80-year-old patients (*n*=143; 90 men and 53 women) who underwent high-tech study and treatment methods, including coronary angiography, transluminal balloon coronary angioplasty, and stenting, was examined. According to the degree of a CA lesion, the patients were divided into 4 groups: 1) 0—20% CA stenosis (*n*=27; 63.0±9.0 years); 2) 21—50% (*n*=13; 63.4±9.7 years); 3) 51—70% (*n*=6; 57.8±12.0 years); 4) ⩾70% (*n*=97; 62.9±9.0 years). According to the data of our investigation, concomitant lesion of the carotid and coronary arteries was found in 74.8% of the patients. When the carotid arteries were involved, coronary artery lesion was noted in 92.6%, which determined the high sensitivity of carotid artery duplex scanning with its relatively low specificity; the absence of carotid artery lesion was associated with coronary artery involvement in 29.6% of cases. Analysis of lipid parameters showed no substantial differences in the values of total and low-density lipoprotein cholesterol in patients in relation to the presence of carotid or coronary artery lesion. The similar situation was seen with apo AI and apo B levels. Comparison of the presence and degree of coronary artery atherosclerosis with those of carotid artery atherosclerosis allows a conclusion that significant atherosclerotic lesion in one vascular bed is accompanied by pronounced arterial changes in other organs.**

*Key words: coronary atherosclerosis, carotid artery atherosclerosis, risk factors, biomarkers.*

Известно, что более 75% общей смертности обусловлено хроническими неинфекционными заболеваниями. Лидирующее место среди них занимают болезни системы кровообращения. Вклад коронарной болезни сердца (КБС) и цереброваскулярных заболеваний в смертность от БСК составляет около 85%. Более чем в 50% случаев внезапная сердечная смерть или острый инфаркт миокарда (ОИМ) являются первыми симптомами КБС, т.е. происходят на субклинической стадии атеросклероза [1—4].

Атеросклероз представляет собой хроническое, прогрессирующее заболевание артерий среднего и крупного калибра. Субклиническим считается бессимптомное атеросклеротическое поражение, когда формирование атеросклеротических бляшек (АСБ) находится в начальной стадии и степень сужения кровеносных сосудов не достигает гемодинамической значимости [5]. Одной из основных характеристик атеросклероза выступает мультифокальность поражения с одновременным вовлечением одного или нескольких сосудистых бассейнов. Сочетанные

**Контактная информация:**
*Гаврилова Наталья Евгеньевна* — с.н.с. отд. клинической кардиологии и молекулярной генетики, к.м.н., ГНИЦ ПМ
e-mail: NGavrilova@gnicpm.ru

© Коллектив авторов, 2013

формы атеросклероза с поражением коронарных (КА), сонных (СА), почечных и периферических артерий установлены в 30—65% случаев [2, 3, 6].

Единственным надежным методом диагностики атеросклеротического поражения КА в настоящее время считается коронароангиография (КАГ). Однако проведение КАГ сопряжено с определенным риском для пациента; по разным данным, он составляет от 0,1 до 2% и четко коррелирует с опытом оператора, отбором пациентов для исследования и используемой техникой [7, 8]. Наличие известных факторов риска — гипертонии, дислипидемии, сахарного диабета, курения, стресса — не позволяет достоверно прогнозировать тяжесть коронарного атеросклероза [2]. Возникает необходимость поиска новых ранних маркеров атеросклероза, в первую очередь субклинического.

Для повышения точности выявления больных с высоким сердечно-сосудистым риском с целью более правильной их классификации используют так называемые суррогатные маркеры атеросклероза [1, 9]. В настоящее время активно изучаются факторы как возможные компоненты для включения в систему стратификации риска. К ним относятся наследственность и генетический полиморфизм, биохимические маркеры нестабильности АСБ, признаки органического поражения сосудов (утолщение комплекса интима—медия (ТИМ) и наличие АСБ в СА, повышенная жесткость сосудов, о которой судят по увеличению скорости распространения пульсовой волны, сниженный лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ) как признак наличия АСБ в сосудах нижних конечностей, коронарный кальций. Исследование ТИМ при помощи В-режима ультразвукового исследования и оценка каротидной бляшки в настоящее время являются одними из суррогатных маркеров атеросклероза. Данная методика является безопасной, неинвазивной и относительно недорогой. Современные рекомендации предлагают использовать оценку ТИМ и бляшек в сонных артериях в качестве IIA класса рекомендаций [10, 11].

В работе проведено сравнение результатов клинико-инструментального обследования пациентов, различающихся по степени стенозирования КА, в предположении, что выявление атеросклеротического поражения одного из сосудистых бассейнов является указанием на необходимость поиска атеросклероза другой локализации.

Цель настоящего исследования — сопоставить наличие и степень выраженности коронарного атеросклероза с наличием и степенью выраженности атеросклероза СА, с одной стороны, и показателями липидного спектра — с другой.

## Материал и методы

В исследование последовательно включены 143 пациента в возрасте 33—80 лет, поступивших и обследованных в стационаре ФГБУ ГНИЦ ПМ Минздрава России в 2011—2012 г., которым была выполнена процедура КАГ.

Критериями исключения были: перенесенное менее 6 мес назад острое клиническое осложнение атеросклероза; любое острое воспалительное заболевание; хроническая болезнь почек III стадии и выше (скорость клубочковой фильтрации <60 мл/мин/1,73 м$^2$); сахарный диабет обоих типов в стадии декомпенсации (уровень гликированного гемоглобина >7,5%); фракция выброса левого желудочка <40%; онкологические заболевания; заболевания крови и иммунной системы.

Всем пациентам была проведена КАГ по методике Judkins [12], как правило, с трансфеморальным доступом в условиях рентгеноперационной с использованием ангиографической установки Philips Integris Allura или General Electric Innova 4100. Для количественной оценки стенозов применяли компьютерную программу установки General Electric Innova 4100.

В соответствии с Национальными клиническими рекомендациями по стабильной стенокардии 2011 г. поражение КА >50% считали существенным, а <50% — гемодинамически незначимым. Показанием к реваскуляризации считали стеноз основного ствола левой КА ⩾50%, основных КА ⩾70% [7].

Артериальное давление (АД) измеряли на правой руке в положении пациента сидя после 5—10-минутного отдыха 2 раза через 5 мин, в анализ включали среднее значение двух измерений; частоту сердечных сокращений измеряли в течение 60 с в положении пациента сидя после отдыха. Дуплексное сканирование (ДС) СА проводили на аппарате Vivid-7 линейным датчиком 9—11 МГц с определением ТИМ, наличия АСБ в СА в соответствии с рекомендациями [13]. Критериями наличия АСБ в СА являлось локальное утолщение участка СА более чем на 0,5 мм, или на 50% в сравнении с окружающими участками, или утолщение участка СА более чем на 1,3 мм с протрузией его в сторону просвета сосуда [7].

ЛПИ рассчитывали как соотношение АД на лодыжке и на плече, определяемых с помощью ультразвуковой допплерографии.

Пробу с дозированной физической нагрузкой (ПДФН) проводили на тредмиле на аппарате Schiller Cardiovit пациентам с синусовым ритмом на ЭКГ по протоколу, разработанному в ГНИЦ ПМ [14, 15]. Показаниями к проведению тредмил-теста (ТТ) служили рекомендации ВНОК [7].

Образцы крови брали утром натощак из локтевой вены (не ранее чем через 12 ч после последнего приема пищи).

Содержание в сыворотке крови общего холестерина (ОХС) и триглицеридов (ТГ) определяли с помощью ферментных наборов фирмы «Human» (Германия) на автоанализаторе Konelab 20i, уровень ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) — тем же методом после осаждения из сыворотки крови липопротеинов низкой и очень низкой плотности (ЛПНП и ЛПОНП) фосфорновольфраматом Na с $MgCl_2$. Уровень ХС ЛПНП вычисляли по формуле Friedwald: ХС ЛПНП = ХС – (ТГ/2,2 + ХС ЛПВП), если уровень ТГ не превышал 4,5 ммоль/л. Концентрацию основных белков ЛПНП и ЛПВП — аполипопротеинов апо B и апо AI определяли с помощью диагностических наборов DiaSys на автоанализаторе Sapphire-400 (Япония).

Статистический анализ результатов проводили с использованием пакетов статистических программ Statistica 8.0 и SPSS 14.0. Для каждой из непрерывных величин в зависимости от их типа распределения представлено либо среднее (M) и стандартное отклонение (SD), либо медиана (Me) и квартили распределения. Для анализа таблиц сопряженности применяли критерий $\chi^2$ Пирсона. Сравнения средних в трех группах проводилось с помощью дисперсионного анализа (ANOVA), сравнения медиан — с

помощью его непараметрического аналога критерия Крускала—Уоллиса. Различия при $p<0,05$ рассматривали как статистически значимые.

## Результаты и обсуждение

Обследованы 143 пациента (90 мужчин и 53 женщины), средний возраст обследованных составил 62,7±9,0 года. Следует отметить, что возраст женщин статистически значимо отличался от возраста мужчин (66,4±8,6 и 60,6±8,6 года соответственно; $p=0,0001$).

По степени поражения КА пациенты были разделены на четыре группы: 1-я группа — степень стеноза КА 0—20% ($n=27$; 63,0±9,0 лет), 2-я группа — 21—50% ($n=13$; 63,4±9,7 года), 3-я группа — 51—70% ($n=6$; 57,8± 12,0 лет), 4-я группа — ⩾70% ($n=97$, 62,9±9,0 лет). При применении дисперсионного анализа статистически значимых различий между группами по возрасту не выявлено ($p=0,661$).

С помощью непараметрического метода Крускала—Уоллиса в группах с различной степенью поражения КА статистически значимых различий по возрасту и уровню систолического (САД) и диастолического (ДАД) АД не выявлено **(табл. 1)**.

При анализе связи степени поражения КА с полом выявлено достоверное увеличение доли лиц мужского пола при нарастании степени стеноза КА. При оценке аналогичной связи в группах с наличием поражения СА и КА отмечается достоверное увеличение доли мужчин и снижение доли женщин в группе с поражением обоих бассейнов.

Пациенты получали необходимые лекарственные препараты в соответствии с их диагнозом и клиническим состоянием, включая гиполипидемические средства. Следует отметить, что 93% пациентов принимали статины.

При проведении ДС СА общая сонная артерия (ОСА) из всех рассматриваемых артерий является наиболее удобной для неинвазивной и точной визуализации, наиболее часто проводится измерение ТИМ [16]. Область бифуркации СА, так же как и проксимальные участки КА, занимает промежуточное положение между эластическими и мышечными типами. Эти участки считаются распространенными местами формирования атеросклеротических бляшек, в том числе в молодом возрасте [17]. Обычно атеросклеротические стенозы мозговых артерий развиваются в начальных отрезках внутренней сонной артерии (ВСА) и в области бифуркации ОСА [18]. В нашем исследовании анализ локализации поражения в СА также показал, что в 65% АСБ находятся в области ВСА и в зоне бифуркации ОСА и лишь в 43% в области ОСА. Гетерогенность бляшки связана с повышенным риском эмболизации, поэтому она является признаком возможного последующего развития неврологической симптоматики [19]. В нашем исследовании у 65,7% пациентов при оценке АСБ в СА отмечались гетерогенные бляшки.

В последние десятилетия такой показатель, как ТИМ СА, широко используется в качестве маркера коронарного атеросклероза. В ряде многоцентровых исследований выявлена корреляция между увеличением ТИМ ОСА, ВСА более 0,9 мм, с одной стороны, и возникновением коронарного атеросклероза и частотой сердечно-сосудистых эпизодов — с другой [11, 19, 20]. Было показано, что исследование ТИМ как маркера субклинического атеросклероза ассоциировано с установленными факторами риска БСК и с наиболее распространенными осложнениями. Известен тот факт, что диффузное утолщение интимы может быть не связано с атеросклеротическим процессом и не приводит к развитию осложнений [5]. В нашей работе взаимозависимости величины ТИМ и выраженности стеноза КА при ДС СА не выявлено, однако было показано, что абсолютные значения ТИМ колебались в пределах от 0,6 до 1,3 мм в 1-й группе, от 0,8 до 1,6 мм во 2-й и 3-й группах, 75% пациентов во всех группах имели значения ТИМ более 0,9 мм, а $^1/_4$ обследованных — более 1,2 мм.

Оценка наличия или отсутствия АСБ в СА в комбинации с измерением ТИМ позволяет точнее диагностировать субклинический атеросклероз. Сочетанное поражение СА и КА, по данным нашего исследования, выявлено у 74,8% пациентов. При поражении СА в 92,6% отмечено поражение КА, что определяет высокую чувствительность метода ДС СА при относительно невысокой специфичности — в 29,6% случаев отсутствие поражения СА сопряжено с поражением КА. Таким образом, правильность прогноза наличия поражения КА, сделанного по данным ДС СА, составляет 80% **(рисунок)**.

Анализ данных пациентов, разделенных на группы в зависимости от наличия и/или отсутствия поражения КА и СА, также не выявил различий по возрасту, уровню САД и ДАД **(табл. 2)**.

Еще одним из известных суррогатных маркеров атеросклероза является ЛПИ, который определяется с помощью ультразвуковой допплерографии как отношение максимального давления на одной из берцовых артерий к давлению на плечевой артерии. Снижение его величины менее 0,9 свидетельствует об облитерирующем поражении артерий нижних конечностей и может расцениваться как косвенный признак выраженного периферического атеросклероза. ЛПИ более 1,3 указывает на кальцинированность артерий нижних конечностей [21]. Результаты нашей работы показали, что абсолютные значения ЛПИ колебались в пределах от 1,0 до 1,2 мм в 1-й группе, от 1,0 до 1,2 во 2-й и 3-й группах, от 0,9 до 1,2 мм в 4-й группе, 75% пациентов во всех группах имели значения ЛПИ более 0,9 мм, а $^1/_4$ обследованных — более 1,1 мм. Отмечалась тенденция к более низким значениям этого показателя в группах с наличием коронарного атеросклероза.

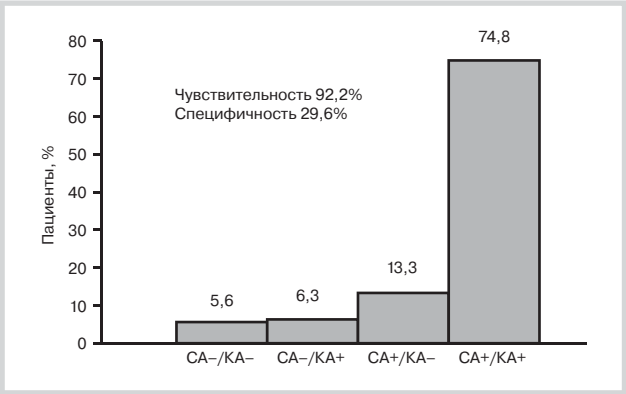
***Таблица 1.*** **Характеристика пациентов в группах с разной степенью стеноза КА**

| Показатель | Степень стеноза КА, % | | | |
|---|---|---|---|---|
| | 0—20 | 21—50 | 51—70 | >70 |
| Возраст, годы | 63,7±9 | 63,4±9,7 | 57,8±12,1 | 62,9±9 |
| САД, мм рт. ст. | 129,6±17,8 | 133,5±20,7 | 133±15,6 | 131,6±18,1 |
| ДАД, мм рт. ст. | 79,2±9,7 | 78,5±8,9 | 84,5±7,5 | 80,5±10,4 |
| Прием статинов, % | 81,5 | 100 | 100 | 95,1 |

***Таблица 2*. Характеристика пациентов в группах в зависимости от поражения КА и СА**

| Показатель | СА–/КА– | СА–/КА+ | СА+/КА– | СА+/КА+ |
|---|---|---|---|---|
| Возраст, года | 63,9 ±12 | 56,8±6,3 | 63,6±7,9 | 62,9±9,1 |
| САД, мм рт.ст. | 128,3±20,1 | 130±17,2 | 130,2±17,3 | 131,7±18,5 |
| ДАД, мм рт.ст. | 79,5±6 | 78,4±4,2 | 79,1±11 | 80,5±10,2 |
| Прием статинов, % | 62,5 | 88,9 | 89,5 | 92,3 |

*Примечание*. СА–/КА– — отсутствие поражения как сонных, так и коронарных артерий; СА–/КА+ — отсутствие поражения СА при наличии поражения КА; СА+/КА– — поражение СА при отсутствии поражения КА; СА+/КА+ — поражение как СА, так и КА.




**Возможность выявления поражения КА по наличию АСБ СА.**

Достаточно доступными и относительно недорогими неинвазивными методами, применяемыми для оценки характера болевого синдрома в грудной клетке и выявления признаков ишемии миокарда, являются ПДФН. Чувствительность ПДФН неодинакова у больных с различной тяжестью КБС. Прогностическая значимость положительного результата ПДФН при обследовании лиц с низкой вероятностью КБС составляет всего 21%, при высокой вероятности КБС она возрастает до 83% [22].

Для оценки прогноза сердечно-сосудистых осложнений используется индекс Дюка, который рассчитывается следующим образом: [время нагрузки (мин) – (5×отклонение от изолинии сегмента *ST* во время и после нагрузки (мм)] – (4×показатель оценки боли в грудной клетке: 0 — отсутствие стенокардии; 1 — боль, не ограничивающая нагрузку; 2 — боль, являющаяся причиной остановки теста). Шкалы риска по индексу Дюка составляют: низкая (+5), средняя (от –10 до +4), высокая (>–10). Женщины с низким риском (согласно ТТ) чаще всего (в 80%) не имели стенозов (более 75%) КА и при КАГ лишь у 9% из них выявлялось односсудистое поражение. Выживаемость была выше среди женщин, чем среди мужчин, и определялась значением индекса Дюка: у женщин с низким риском 5-летняя выживаемость составила 97%, у мужчин — 91%. Индекс Дюка позволяет дифференцировать пациентов с высоким риском летальных исходов в ближайшие 5 лет наблюдений [15, 23]. В нашем исследовании во всех подгруппах преобладали лица среднего риска, что требует поиска дополнительных параметров для решения вопроса о необходимости проведения КАГ у данных пациентов.

В многочисленных эпидемиологических исследованиях доказана прямая связь между повышенным уровнем в плазме крови ОХС, ХС ЛПНП и риском развития атеросклероза и КБС. Неблагоприятным фактором, способствующим возникновению и прогрессированию КБС, считается и сочетание гипертриглицеридемии с низким уровнем ХС ЛПВП [24].

Роль аполипопротеинов (апо) в прогрессировании атеросклероза и прогнозировании риска КБС изучена в ряде клинических и эпидемиологических исследований [25]. По данным международного исследования INTERHEART, повышенное >1,0 отношение апо B/апо AI является одним из основных факторов риска развития ОИМ [26]. Анализ липидных параметров показал отсутствие существенных различий в значениях ОХС и ХС ЛПНП у пациентов в зависимости от наличия поражения СА и КА. Аналогичная ситуация отмечена при анализе уровня апо AI и апо B. Возможно, данная картина обусловлена тем, что практически все пациенты находились на фоне липиднижающей терапии.

## Заключение

Проведенное в работе сопоставление наличия и степени выраженности коронарного атеросклероза с наличием и степенью выраженности атеросклероза сонных и периферических артерий позволяет заключить, что выраженное атеросклеротическое поражение одного сосудистого бассейна сопровождается выраженными изменениями в артериях других органов. Несмотря на то что специфичность выявления поражения КА при исследовании СА невысока, отсутствие поражения СА сопряжено с поражением КА в 29,6% случаев, в 92,6% случаев поражение СА сочетается с поражением КА, что отражает высокую чувствительность выявления атеросклероза КА при неинвазивной диагностике поражения СА.

Полученные данные свидетельствуют о необходимости и целесообразности использования неинвазивных методов детекции субклинического коронарного атеросклероза. Очевидно, что сочетание инструментальных методов визуализации поражений с биохимическими характеристиками предоставит возможность идентифицировать новые маркеры степени атеросклеротического поражения КА, позволяющие точнее прогнозировать риск развития осложнений КБС у каждого пациента.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Kuznetsov V.A., Yaroslavskaya E.I.* Surrogate atherosclerosis markers: role of ultrasonic diagnostics. «Ultrasonic Diagnostics in Cardiology and Angiology» conference. Tyumen 2010. Russian (*Кузнецов В.А., Ярославская Е.И.* Суррогатные маркеры атеросклероза: роль ультразвуковой диагностики. Конференция «Ультразвуковая диагностика в кардиологии и ангиологии». Тюмень 2010).

2. *Gurevich V.S.* Modern concepts of the pathogenesis of atherosclerosis. Heart disease and blood vessels. M 2006; 4: 4—8. Russian (*Гуревич В.С.* Современные представления о патогенезе атеросклероза. Болезни сердца и сосудов. М 2006; 4: 4—8).

3. *Tarantini G., Napodano M., Gasparetto N. et al.* Impact of multivessel coronary artery disease on early ischemic injury, late clinical outcome, and remodeling in patients with acute myocardial infarction treated by primary coronary angioplasty. Coron Artery Dis 2010; 21: 2: 78—86.

4. *D'Agostino R.B., Russel M.W., Huse D.M. et al.* Primary and subsequent coronary risk appraisal : new results from the Framingam. Am Heart J 2000; 139: 272—281.

5. *Boytsov S.A., Kukharchuk V.V., Karpov Y.A. et al.* Subclinical atherosclerosis as a risk factor for cardiovascular disease. Cardiovascular therapy and prevention 2012; 11: 3. Russian (*Бойцов С.А., Кухарчук В.В., Карпов Ю.А. и др.* Субклинический атеросклероз как фактор риска сердечно-сосудистых осложнений. Кардиоваск терап и проф 2012; 11: 3).

6. *Sharafeev A.Z., Ziyatdinov K.Sh.* Possibilities of ultrasound angioscanning in early detection of coronary atherosclerosis. Kazan Med J 2011; 92: 4: 526—528. Russian (*Шарафеев А.З., Зиятдинов К.Ш.* Возможности ультразвукового ангиосканирования в раннем выявлении коронарного атеросклероза. Казан мед журн 2011; 92: 4: 526—528).

7. National guidelines for the diagnosis and treatment of stable angina. Cardiovasc Ther Prevent 2008; 7: 6: Suppl 4. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению стабильной стенокардии. Кардиоваск терап и проф 2008; 7: 6: приложение 4).

8. *Revkin J.H., Shear C.L., Pouleur H.G., Ryder S.W.* Orloff Biomarkers in the prevention and treatment of atherosclerosis: need, validation, and future. DG Pharmacol Rev 2007; 59: 1: 40—53.

9. *Koenig W.* Integrating biomarkers: the new frontier? Scand J Clin Lab Invest 2010; 242:Suppl: 117—123.

10. *Negi S.I., Nambi V.* The Role of Carotid Intimal Thickness and Plaque Imaging in Risk Stratification for Coronary Heart Disease. Curr Atheroscler Rep 2012.

11. *Gaisenok O.V., Martsevich S.U.* Intima-media thickness — a predictor of coronary heart disease detection and independent risk factor for cardiovascular events. Clinician 2011; 4: 5—9. Russian (*Гайсенок О.В., Марцевич С.Ю.* Толщина интима-медиа — предиктор выявления ишемической болезни сердца и независимый фактор риска развития сердечно-сосудистых событий. Клиницист 2011; 4: 5—9).

12. *Merculov E.V., Mironov V.M., Samko A.N.* Coronary angiography, ventriculography. bypass angiography in graphics and diagrams. M: Media Medika 2011. Russian (*Меркулов Е.В., Миронов В.М., Самко А.Н.* Коронароангиография, вентрикулография, шунтография в иллюстрациях и схемах. М: Медиа Медика 2011).

13. *Stein J.L., Korcarz C.E.* American Society of Echocardoigraphy Carotid Intima-Media Thickness Task Force. J Am Soc Echocardiogr 2008; 21: 93—111.

14. *Oganov R.G., Martsevich S.U., Koltunov I.E. et al.* Information content of the test with exercise stress to evaluate the prognosis for example twenty observations of patients with coronary heart disease (lecture). Ther Arch 2005; 1: 12—15. Russian (*Оганов Р.Г., Марцевич С.Ю., Колтунов И.Е. и др.* Информативность пробы с дозированной физической нагрузкой для оценки прогноза на примере 20-летнего наблюдения больного ишемической болезнью сердца (лекция). Тер арх 2005; 1: 12—15).

15. *Aronov D.M., Lupanov V.P.* The functional tests in cardiology. 3d ed. Moscow: MEDpress-inform 2007. Russian (*Аронов Д.М., Лупанов В.П.* Функциональные пробы в кардиологии. 3-е изд. М: МЕДпресс-информ 2007).

16. *Skvortsova V.I., Konstantinova E.V., Shurdumova M.Ch.* Features of atherosclerotic lesions in different vascular areas. Clinician 2008; 4: 7—10. Russian (*Скворцова В.И., Константинова Е.В., Шурдумова М.Х.* Особенности атеросклеротического поражения в различных сосудистых бассейнах. Клиницист 2008; 4: 7—10).

17. *Janzen J.* The microscopic transitional zone between elastic and muscular arteries. Arch Mal Coeur Vaiss 2004; 97: 909—914.

18. *Skvortsova V.I., Koltsova EA, Konstantinova E.V.* Clinical forms of atherosclerotic disease of the brachiocephal arteries. Guide on atherosclerosis and coronary heart disease. Eds. E.I. Chazov, V.V. Kukharchuk, S.A. Boytsov. M: Media Medica 2007. Russian (*Скворцова В.И., Кольцова Е.А., Константинова Е.В.* Клинические формы атеросклероза сосудов мозга. В кн.: Руководство по атеросклерозу и ишемической болезни сердца. Под ред. Е.И. Чазова, В.В. Кухарчука, С.А. Бойцова. М: Медиа Медика 2007).

19. *Lelyuk V.G., Lelyuk S.E.* Ultrasonic angiography. M 2003. Russian (*Лелюк В.Г., Лелюк С.Э.* Ультразвуковая ангиография. М 2003).

20. *Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. et al.* The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension, The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology, 2007. Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2007; 28: 1462—1536.

21. National clinical guidelines of cardiovascular prevention. Moscow 2011; 33—37. Russian (Национальные клинические рекомендации по кардиоваскулярной профилактике. М 2011; 33—37).

22. ACC/AHA 2002 Guideline Update for Exercise Testing A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Exercise Testing).

23. Cardiology. A manual for doctors. Eds. R.G. Oganov, I.G. Fominai. M: Medicine 2004. *Aronov D.M., Lupanov V.P.* Functional tests in cardiology. M: MEDpress-inform 2002. Russian (Кардиология. Руководство для врачей. Под ред. Р.Г. Оганова, И.Г. Фоминой. М: Медицина 2004. *Аронов Д.М., Лупанов В.П.* Функциональные пробы в кардиологии. М: МЕДпресс-информ 2002).

24. Diagnostics and correction of a lipid exchange with the purpose of prevention and atherosclerosis treatment. Russian guidelines (5th ed.). M 2012. Committee of experts. Russian (Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации (V пересмотр). М 2012. Комитет экспертов).

25. *Dunder K., Lind L., Zethelius B., Berglund L., Lithell H.* Evaluation of a scoring scheme, including proinsulin and the apolipoprotein B/apolipoprotein A1 ratio, for the risk of acute coronary events in middle-aged men: Uppsala Longitudinal Study of Adult Men (ULSAM). Am Heart J 2004; 148: 4: 596—601.

26. *Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S. et al.* Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. Lancet 2004; 364: 9438: 937—952.