Профилактическая медицина
2024, т. 27, №12, с. 151–155
https://doi.org/10.17116/profmed202427121151

Russian Journal of Preventive Medicine
2024, vol. 27, no. 12, pp. 151–155
https://doi.org/10.17116/profmed202427121151

Связь субклинического атеросклероза с дополнительными факторами риска хронических неинфекционных заболеваний

© М.Н. МАМЕДОВ, Б.У. МАРДАНОВ, А.К. КАРИМОВ, И.В. СТУДЕНЦОВА, Т.Ш. ГИНДУЛЛИНА

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Известно, что наличие классических факторов риска и высокий сердечно-сосудистый риск ассоциируются с субклиническим атеросклерозом. Однако шкалы прогнозирования не всегда позволяют идентифицировать лиц с данной патологией. С помощью дополнительных факторов риска можно получить ценную информацию о наличии бессимптомного атеросклероза. В серии исследований продемонстрировано, что маркеры субклинического атеросклероза имеют тесную связь с инсулинорезистентностью, уровнем гликированного гемоглобина у лиц без диабета, фактором дифференцировки роста-15, циркулирующими белками, цистатином С, а также с потерей слуха, определяемой с помощью аудиометрии. Наличие этих нарушений может быть основанием для диагностического поиска на предмет субклинического атеросклероза. Обзорная статья посвящена изучению связи субклинического атеросклероза с дополнительными факторами риска.

Ключевые слова: *дополнительные факторы риска, маркеры субклинического атеросклероза, субклинический атеросклероз, сердечно-сосудистые заболевания.*

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:
Мамедов М.Н. — https://orcid.org/0000-0001-7131-8049
Марданов Б.У. — https://orcid.org/0000-0002-8820-9436
Каримов А.К. — https://orcid.org/0000-0002-7031-7033
Студенцова И.В. — https://orcid.org/0009-0005-9037-718X
Гиндуллина Т.Ш. — https://orcid.org/0009-0005-1423-9105
Автор, ответственный за переписку: Мамедов М.Н. — e-mail: mmamedov@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:
Мамедов М.Н., Марданов Б.У., Каримов А.К., Студенцова И.В., Гиндуллина Т.Ш. Связь субклинического атеросклероза с дополнительными факторами риска хронических неинфекционных заболеваний. *Профилактическая медицина*. 2024;27(12):151–155. https://doi.org/10.17116/profmed202427121151

Association of the subclinical atherosclerosis with additional risk factors for chronic non-communicable diseases

© M.N. MAMEDOV, B.YU. MARDANOV, A.K. KARIMOV, I.V. STUDENTSOVA, T.SH. GINDULLINA

National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

ABSTRACT

Classical risk factors and high cardiovascular risk are known to be associated with subclinical atherosclerosis. However, predictive scales do not always identify people with this pathology. Additional risk factors could provide valuable indicators for the presence of asymptomatic atherosclerosis. Several studies demonstrated a close relationship between subclinical atherosclerosis markers and insulin resistance, glycated hemoglobin levels in non-diabetic individuals, growth differentiation factor-15, circulating proteins, cystatin C, and hearing loss determined by audiometry. These impairments can justify a diagnostic search for subclinical atherosclerosis. This review studies the association of subclinical atherosclerosis with additional risk factors.

Keywords: *additional risk factors, subclinical atherosclerosis markers, subclinical atherosclerosis, cardiovascular diseases.*

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:
Mamedov M.N. — https://orcid.org/0000-0001-7131-8049
Mardanov B.Yu. — https://orcid.org/0000-0002-8820-9436
Karimov A.K. — https://orcid.org/0000-0002-7031-7033
Studentsova I.V. — https://orcid.org/0009-0005-9037-718X
Gindullina T.Sh. — https://orcid.org/0009-0005-1423-9105
Corresponding author: Mamedov M.N. — e-mail: mmamedov@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:
Mamedov MN, Mardanov BYu, Karimov AK, Studentsova IV, Gindullina TSh. Association of the subclinical atherosclerosis with additional risk factors for chronic non-communicable diseases. *Russian Journal of Preventive Medicine.* 2024;27(12):151–155. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/profmed202427121151

Атеросклероз имеет длительную доклиническую фазу, и риск развития сердечно-сосудистых событий может быть высоким у пациентов в бессимптомной стадии заболевания (субклинический атеросклероз) [1]. Наличие классических факторов риска (ФР) увеличивает вероятность развития сердечно-сосудистых заболеваний, но у пациентов с субклиническим атеросклерозом (СА) требуются дополнительные меры идентификации риска. Шкалы по прогнозированию риска развития сердечно-сосудистых осложнений не всегда являются информативными [2, 3].

В недавнем китайском исследовании (421 пациент без сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), средний возраст 57,05±9,35 года, 248 (58,9%) мужчин) продемонстрировано, что более чем у 50% пациентов с низким и умеренным сердечно-сосудистым риском (ССР) с помощью инструментальных методов исследования выявлен СА. Это указывает на более высокий ССР, выходящий за рамки традиционной стратификации. Следовательно, визуализация СА наряду с данными о традиционных ФР улучшает прогнозирование ССР [4].

С помощью изучения дополнительных ФР можно получить ценную информацию о наличии бессимптомного атеросклероза. За последние годы в связи с совершенствованием инструментальных и лабораторных методов диагностики количество ФР расширяется. Их связь с маркерами СА может быть рассмотрена в скрининге доклинических проявлений атеросклероза. Обзор данных литературы позволяет систематизировать представления о значении ассоциации дополнительных ФР с СА. С этой целью проанализированы результаты исследований, посвященные изучению связи маркеров СА с инсулинорезистентностью, уровнем гликированного гемоглобина (HbA1c) у лиц без диабета, фактором дифференцировки роста-15 (ФДР-15), циркулирующими белками, цистатином С, а также с потерей слуха, определяемой с помощью аудиометрии.

Роль метаболических нарушений, таких как ожирение, метаболический синдром и сахарный диабет 2-го типа (СД 2 типа), в развитии атеросклероза продемонстрирована в ряде проспективных исследований [5]. Повышенный уровень HbA1c связан с более высоким бременем СА [6].

Связь ранних маркеров инсулинорезистентности с СА изучена мало. В одномоментном исследовании PESA (прогрессирование раннего СА) оценивалась связь между гомеостатической моделью оценки индекса инсулинорезистентности (HOMA-IR) и СА у лиц с нормальным уровнем HbA1c. В исследовании принимали участие лица среднего возраста (всего 3741 человек) с базальным уровнем HbA1c <6,0% (<42 ммоль/моль) и отсутствием ССЗ. Пациентам проведены двухмерное ультразвуковое исследование (УЗИ) крупных артерий и бесконтрастная компьютерная томография (КТ) сердца с целью оценки содержания кальция в коронарных артериях. Лица с более высокими значениями HOMA-IR имели более высокий уровень различных ФР. Индекс HOMA-IR показал прямую связь с мультилокальной распространенностью СА и содержанием коронарного кальция (p<0,001), а также с общим объемом бляшек, измеренных с помощью трехмерного УЗИ сосудов (p<0,001). После поправки на ключевые ФР и HbA1c значения HOMA-IR ⩾3 были связаны как с мультилокальной распространенностью СА (отношение шансов (ОШ) 1,41; 95% доверительный интервал (ДИ) от 1,01 до 1,95, p=0,041), так и с содержанием коронарного кальция >0 (ОШ 1,74; 95% ДИ от 1,20 до 2,54, p=0,004) по сравнению с HOMA-IR <2 (эталонная категория HOMA-IR). При стратифицированном анализе эта связь оставалась статистически значимой у лиц с оценкой риска SCORE2 от низкой до умеренной (75,6% когорты), но не у лиц с высоким ССР [7].

Определение HOMA-IR выявило лиц с низким риском и более высоким бременем СА после поправки на эффекты ключевых традиционных ФР и HbA1c. Исследование HOMA-IR — это простая мера, которая может способствовать более раннему внедрению стратегий первичной профилактики ССЗ в клиническую практику.

В рамках этого же исследования изучена связь HbA1c со степенью СА, а также определены лица с более высоким риском обширного СА. Группа из 3973 человек среднего возраста, участвовавших в исследовании PESA, без ССЗ в анамнезе и с нормальным уровнем HbA1c оценена на наличие и степень СА с помощью двухмерного сосудистого анализа УЗИ и бесконтрастной КТ сердца.

После поправки на установленные ключевые ФР ССЗ показана связь уровня HbA1c с мультилокальной распространенностью СА (ОШ: 1,05; 1;27; 1;27; 1;36; 1;80; 1,87 и 2,47 для HbA1c от 4,9 до 5,0%, от 5,1 до 5,2%, от 5,3 до 5,4%, от 5,5 до 5,6%, от 5,7 до 5,8%, от 5,9 до 6,0% и от 6,1 до 6,4% соответственно; эталонный HbA1c <4,8%). Связь была статистически значимой во всех группах с предиабетом и даже ниже порогового значения для предиабета (ОШ HbA1c от 5,5 до 5,6%: 1,36 [95% ДИ от 1,03 до 1,80]; p=0,033). Высокий уровень HbA1c связан с повышенным риском СА у лиц с низким риском (p<0,001), но не у лиц с умеренным риском (p=0,335). Оценки относительного риска с использованием систематической оценки коронарного риска или предикторов атеросклеротических ССЗ подтвердили, что включение определения HbA1c изменило риск мультилокального СА в большинстве категорий риска.

Рутинное исследование уровня HbA1c может выявить бессимптомных людей с более высоким риском СА, помимо традиционных ключевых ФР ССЗ [8].

ФДР-15 представляет собой стресс-ассоциированный цитокин из семейства трансформирующего фактора роста β [9].

Воспалительные и ангиогенные эффекты ФДР-15 при атеросклерозе противоречивы, а их корреляция с длительной бессимптомной фазой заболевания недостаточно изучена. Оценка кальция в коронарной артерии и лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ) являются чувствительными маркерами СА. На сегодняшний день лишь несколько исследований изучали влияние ФДР-15 на кальцификацию коронарных артерий, а связь между ФДР-15 и ЛПИ не оценивалась. В исследовании изучали возможную связь между концентрацией ФДР-15 в сыворотке крови и коро-

нарным кальцием, а также ЛПИ в выборке лиц среднего (35—65 лет) и пожилого (>65 лет) возраста. Помимо регистрации демографических и антропометрических характеристик, ФР атеросклероза и лабораторных исследований, включая холестерин липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), холестерин липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), HbA1c, высокочувствительный С-реактивный белок и N-терминальный пропептид натрийуретического гормона (NT-proBNP), также проводились измерения уровня ФДР-15, КТ сердца и ЛПИ. В общей сложности в исследовании принимали участие 269 лиц с СА (мужчины, *n*=125; средний возраст 61,5 [IQR 12,7] года). Участники разделены на две группы в зависимости от возраста (среднего возраста, *n*=175 и пожилого возраста, *n*=94). Гипертония и СД были значительно более распространены, а значения коронарного кальция и уровни HbA1c, NT-proBNP и ФДР-15 были значительно выше (все $p<0,001$) в группе пожилых людей по сравнению с группой среднего возраста. Многомерный регрессионный анализ выявил значительную положительную связь между ФДР-15 и значениями коронарного кальция (группа среднего возраста: β=0,072, *p*=0,333; группа пожилых людей: β=0,148, *p*=0,003), а также между ФДР-15 и ЛПИ (группа среднего возраста: β=0,062, *p*=0,393; группа пожилых людей: β=0,088, *p*=0,041) только в группе пожилых людей. Результаты показывают, что ФДР-15 является не только важным биомаркером воспаления, но также может предсказывать ранние признаки бессимптомного атеросклероза, особенно у пожилых людей с хроническим системным воспалением, связанным со старением [10].

Еще один доступный биохимический маркер может быть использован при диагностике атеросклероза на ранних стадиях. Речь идет об уровне цистатина С в сыворотке крови, который известен как эндогенный маркер функции почек, а также предложен в качестве маркера ССР [11].

Однако неизвестно, является ли он прямым маркером атеросклероза, независимо от функции почек. Для оценки его связи с эластичностью сонной артерии проведено поперечное исследование 115 пациентов, имеющих ФР ССЗ, но не соответствующих критериям толщины интимы-медиа (ТИМ) сонных артерий. Раннюю стадию атеросклероза выявляли с помощью УЗИ, и пациенты были разделены на основе низкого и высокого модуля эластичности сонных артерий. Уровни цистатина С в сыворотке крови измеряли в сочетании с ТИМ, а модуль эластичности рассчитывали с использованием нового метода. В этом исследовании также представлена оценка чувствительности и специфичности цистатина С для ранней диагностики атеросклероза. Цистатин С был тесно связан с эластичностью сонных артерий (r=0,650). На основании мультифакторного регрессионного анализа показана связь цистатина С с эластичностью сонных артерий (β=0,509; $p<0,001$), а также положительная связь с высоким модулем эластичности сонных артерий (β=0,511; p=0,02). Для цистатина С отмечена чувствительность 85% в прогнозировании высокого модуля эластичности сонных артерий. У пациентов с риском развития атеросклероза, но без артериальных бляшек обнаружена связь цистатина С с модулем эластичности стенки сонной артерии, что облегчает выявление атеросклероза [12].

В клиническом исследовании выполнено сопоставление цистатина С с двумя суррогатными маркерами СА. В перекрестном исследовании приняли участие 103 амбулаторных пациента с гипертонической болезнью (средний возраст 57,49±11,7 года), в том числе 60 (58,25%) женщин, у большинства из которых выявлена сохранная функция почек. Цистатин С коррелировал с ТИМ сонной артерии и опосредованной потоком дилатацией плечевой артерии, которые оценивались с помощью УЗИ, а также с измеренным клиренсом креатинина и установленными сердечно-сосудистыми ФР. Цистатин С не коррелировал с ТИМ (r=–0,024; p=0,84), не наблюдалось связи с традиционными ФР и маркерами воспаления. При однофакторном анализе цистатин С коррелировал с измеренным клиренсом креатинина (r=–0,498; $p<0,001$), возрастом (r=0,408; $p<0,001$), микроальбуминурией (r=0,291; p=0,014), уровнем мочевой кислоты (r=0,391; $p<0,001$), соотношением E/e' (r=0,242; p=0,049) и показателем ССР по шкале Фрамингема (r=0,359; p=0,001). Однако после множественного регрессионного анализа статистически значимой оставалась только связь с измеренным клиренсом креатинина (r=–0,491; $p<0,001$). У амбулаторных пациентов среднего возраста с гипертонической болезнью цистатин С коррелировал с измеренным клиренсом креатинина, как и ожидалось, но не было связи ни с маркерами атеросклероза, ни с установленными сердечно-сосудистыми ФР.

Таким образом, цистатин С является потенциальным биохимическим маркером ранней диагностики атеросклероза [13].

Опубликованы данные о том, что воздействие свинца (Pb) или кадмия (Cd) может ускорить развитие атеросклероза. Недавние данные показали решающую роль метилирования ДНК в развитии атеросклероза, в то время как показано, что воздействие Pb или Cd изменяет метилирование ДНК [14].

Для оценки возможной связи воздействия двух тяжелых металлов на метилирование ДНК при атеросклерозе проведено исследование с участием 738 лиц в возрасте 12—30 лет. Когда каждый тяжелый металл анализировали в отдельной модели, результаты показали, что концентрации Pb и Cd в моче были положительно связаны со значением 5mdC/dG (глобальный маркер метилирования ДНК) и ТИМ соответственно. Когда два тяжелых металла анализировали в одной и той же модели, концентрации Pb в моче были положительно связаны со значением 5mdC/dG и ТИМ, тогда как концентрации Cd в моче были положительно связаны только с ТИМ.

Когда Pb и Cd одновременно учитываются в одной и той же модели логистической регрессии, ОШ для большего утолщения ТИМ (более 75-го процентиля) с увеличением уровня ln-Pb на одну единицу составило 1,67 (95% ДИ 1,17—2,46, p=0,005).

В модели структурных уравнений (SEM) уровни Pb или Cd напрямую связаны с ТИМ. Более того, Pb или Cd имели косвенную связь с ТИМ через 5mdC/dG. Когда рассматривали Pb и Cd вместе, уровни Pb имели прямую и косвенную связь с ТИМ через значение 5mdC/dG, тогда как Cd имел только прямую связь с ТИМ. Авторы делают выводы о том, что воздействие Pb и Cd может быть связано с СА, а глобальное метилирование ДНК может опосредовать Pb-ассоциированный СА у этой молодой популяции. Необходимы дальнейшие исследования для выяснения причинно-следственной связи [15].

В последние годы активно изучается роль циркулирующих белков в качестве предикторов СА [16, 17].

Протеомика без гипотез использовалась для анализа плазмы у 444 лиц из когортного исследования PESA (222 человека с наличием признаков СА и 222 — из контрольной группы) в двух временных отрезных точках (с интервалом 3 года). Параллельно проанализированы данные 350 лиц из когортного исследования AWHS (175 пациентов с наличием СА при визуализации и 175 — из контрольной группы). Отобранная панель из трех белков дополнительно проверена с помощью иммунотурбидиметрии в популяции AWHS и у 2999 субъектов из когортного исследования ILERVAS. Биомаркеры PIGR, IGHA2, APOA, HPT и HEP2 были связаны с СА, независимо от традиционных ФР, в обеих отрезных временных точках. Многофакторный анализ позволил получить потенциальную панель биомаркеров из трех белков — IGHA2, APOA и HPT. Иммунотурбидиметрия подтвердила независимую связь этих трех белков с СА. Модель машинного обучения с этими тремя белками смогла предсказать СА при ILERVAS (AUC [95% ДИ]: 0,73 [0,70—0,74], $p<1{\cdot}10—99$), а также в субпопуляции лиц с низким ССР, определенным с помощью 10-летней Фрамингемской шкалы (0,71 [0,69—0,73], $p<1{\cdot}10—69$). Авторы делают выводы о том, что уровни IGHA2, APOA и HPT в плазме связаны с СА, независимо от традиционных ФР, и дают возможность прогнозировать это заболевание. Эта группа могла бы улучшить стратегии первичной профилактики в тех областях, в которых визуализация недоступна [18].

В последнее время обращается внимание на потенциал аудиометрии как инструмента для мониторинга атеросклероза в группе высокого риска. Многочисленные крупные перекрестные исследования подтверждают связь потери слуха с атеросклерозом, независимо от гипертонии, гиперхолестеринемии или наличия диабета. Потеря слуха может служить потенциальным суррогатным маркером ранних проявлений системного атеросклероза [19].

Для оценки корреляции между аудиометрией и традиционными методами определения атеросклероза проведено клиническое исследование. Использованы позитронно-эмиссионная томография с 18-фтордезоксиглюкозой и КТ сердца и магистральных сосудов на исходном уровне и через 6 мес. В исследовании приняли участие 115 пациентов (в возрасте старше 50 лет, без ССЗ) с ревматоидным артритом, получавших лечение по 6-месячной рандомизированной схеме. Выполнено сравнение двух видов иммунотерапии: метотрексат плюс фактор некроза опухоли и метотрексат плюс пероральный азульфиден и гидроксихлорохин, которые, как доказано, одинаково подавляли воспаление. Подгруппа из 22 лиц обследована с помощью аудиометрии наряду с визуализационным сканированием для оценки воспаления артерий (измеренного как стандартизированный объем поглощения (SUV), приведенный к значениям брюшной аорты). Сонная артерия и аорта измерялись с помощью томограммы с интервалом 5 мм, а восходящая аорта выбрана в качестве сигнального артериального сегмента для анализа. Получены также данные УЗИ сонных артерий и показателей коронарного кальция. Потеря слуха регистрировалась в децибелах (дБ) на 8 частотах с помощью стандартной аудиограммы чистого тона и оценки распознавания слов. Аудиограммы оценивали состояние VIII черепного нерва и слуховую обработку в височной, теменной и лобной долях. Исходные измерения выявили корреляцию между потерей слуха и воспалением артерий, измеренных при визуализации ($r=0{,}620$, $p<0{,}002$). Наблюдалась корреляция изменений через 6 мес в двух инструментах измерения ($r=0{,}708$, $p<0{,}0003$). В исследовании потеря слуха >30 дБ была связана с воспалением артерий при уровне 3,5 SUV. Через 6 мес наблюдалось как улучшение слуха (у 82% испытуемых), так и снижение воспалительного процесса (у 76%). Через 6 мес не было изменений в показателях коронарного кальция или ТИМ сонных артерий, возможно, потому, что с их помощью нельзя определить ранние фазы атеросклероза. Использование в этом исследовании пациентов с ревматоидным артритом может ограничить возможность экстраполяции результатов на более широкую популяцию. Конкретный результат теста на потерю слуха может дать пациентам реальную концепцию, мотивирующую к изменению образа жизни и приему лекарственных препаратов для предотвращения атеросклероза [20].

В дальнейшем требуются более крупные исследования с участием различных групп населения для оценки потенциала аудиометрии как инструмента скрининга на наличие атеросклероза. При подтверждении данных в дальнейшем аудиометрия потенциально может быть интегрирована в калькуляторы ССР.

Заключение

С учетом высокой заболеваемости и развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с атеросклерозом, поиск инструментов для первичной профилактики приобретает большое значение. Очевидно, что наряду с выявлением факторов риска, оценкой сердечно-сосудистого риска должна быть выделена группа лиц с субклиническим атеросклерозом, поскольку высокий сердечно-сосудистый риск ассоциируется с субклиническим атеросклерозом. Шкалы прогнозирования не всегда позволяют идентифицировать лиц с субклиническим атеросклерозом. Дополнительные факторы риска также могут дать ценную информацию о наличии бессимптомного атеросклероза. Обзор литературы позволяет систематизировать представления об ассоциации дополнительных факторов риска с субклиническим атеросклерозом. В серии исследований продемонстрировано, что маркеры субклинического атеросклероза имеют тесную связь с инсулинорезистентностью, уровнем HbA1c у лиц без диабета, фактором дифференцировки роста-15, содержанием циркулирующих белков, цистатина С, а также с потерей слуха, определяемой с помощью аудиометрии. Наличие этих нарушений может быть основанием для диагностического поиска на предмет субклинического атеросклероза.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования — Мамедов М.Н.; сбор и обработка материала — Студенцова И.В., Гиндуллина Т.Ш.; статистический анализ данных — Марданов Б.У., Каримов А.К.; написание текста — Мамедов М.Н.; научное редактирование — Мамедов М.Н.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Драпкина О.М., Концевая А.В., Калинина А.М. и др. Профилактика хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации. Национальное руководство 2022. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(4):3235.
Drapkina OM, Kontsevaya AV, Kalinina AM, et al. 2022 Prevention of chronic non-communicable diseases in the Russian Federation. National guidelines. *Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika*. 2022;21(4):3235. (In Russ.). https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3235
2. Шуркевич Н.П., Ветошкин А.С., Гапон Л.И., Симонян А.А. Факторы риска и субклинический каротидный атеросклероз в условиях арктической вахты. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2019;18(4):86-91.
Shurkevich NP, Vetoshkin AS, Gapon LI, Simonyan AA. Risk factors and subclinical carotid atherosclerosis in rotating scheme conditions in the Arctic. *Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika*. 2019;18(4):86-91. (In Russ.). https://doi.org/10.15829/1728-8800-2019-4-86-91
3. Бадейникова К.К., Мамедов М.Н. Ранние маркеры атеросклероза: предикторы развития сердечно-сосудистых осложнений. *Профилактическая медицина*. 2023;26(1):103-108.
Badeinikova KK, Mamedov MN. Early markers of atherosclerosis: predictors of cardiovascular events. *Russian Journal of Preventive Medicine*. 2023; 26(1):103-108. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/profmed202326011103
4. Li Y, Zhang Y, Xiao K, et al. The incidence of subclinical atherosclerosis in subjects with low and moderate cardiovascular risk. *Clinical Cardiology*. 2023;46(10):1260-1267.
https://doi.org/10.1002/clc.24087
5. Мамедов М.Н., Канорский С.Г., Мкртумян А.М. и др. Обновленные европейские рекомендации по лечению сердечно-сосудистых заболеваний при сахарном диабете 2023: мнение российских экспертов. *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний*. 2023;11(40 S1):3-51.
Mamedov MN, Kanorsky SG, Mkrtumyan AM, et al. Updated European guidelines for the treatment of cardiovascular diseases in diabetes mellitus 2023: opinion of Russian experts. *Mezhdunarodnyj zhurnal serdca i sosudistyh zabolevanij*. 2023;11(40 S1):3-51. (In Russ.).
6. Rossello X, Raposeiras-Roubin S, Oliva B, et al. Glycated Hemoglobin and Subclinical Atherosclerosis in People Without Diabetes. *Journal of the American College of Cardiology*. 2021;77(22):2777-2791.
https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.03.335
7. Iglesies-Grau J, Garcia-Alvarez A, Oliva B, et al. Early insulin resistance in normoglycemic low-risk individuals is associated with subclinical atherosclerosis. *Cardiovascular Diabetology*. 2023;22(1):350.
https://doi.org/10.1186/s12933-023-02090-1
8. Santos RD, Shapiro MD, Ballantyne CM. Glycated Hemoglobin to Detect Subclinical Atherosclerosis in People Without Diabetes. *Journal of the American College of Cardiology*. 2021;77(22):2792-2795.
https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.04.018
9. May BM, Pimentel M, Zimerman LI, Rohde LE. GDF-15 as a Biomarker in Cardiovascular Disease. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2021;116(3): 494-500.
https://doi.org/10.36660/abc.20200426
10. Kiss LZ, Nyárády BB, Pállinger É, et al. Association of growth and differentiation factor-15 with coronary artery calcium score and ankle-brachial index in a middle-aged and elderly Caucasian population sample free of manifest cardiovascular disease. *GeroScience*. 2024;46(1):1343-1350.
https://doi.org/10.1007/s11357-023-00899-y
11. West M, Kirby A, Stewart RA, et al.; LIPID Study Group*. Circulating Cystatin C Is an Independent Risk Marker for Cardiovascular Outcomes, Development of Renal Impairment, and Long-Term Mortality in Patients With Stable Coronary Heart Disease: The LIPID Study. *Journal of the American Heart Association*. 2022;11(5):e020745.
https://doi.org/10.1161/JAHA.121.020745
12. Chander VS, Sarumathy S, Kumar NR, et al. Association of Serum Cystatin C Level with Carotid Arterial Wall Elastic Resistance as a Potential Marker for Detection of Early Stage Atherosclerosis. *Cureus*. 2023;15(5):e38543.
https://doi.org/10.7759/cureus.38543
13. Monteiro Junior Fd, Ferreira PA, Nunes JA, et al.Correlation between serum cystatin C and markers of subclinical atherosclerosis in hypertensive patients. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2012;99(4):899-906.
https://doi.org/10.1590/s0066-782×2012005000083
14. Zhu X, Cheang I, Chen Z, et al. Associations of urinary di(2-ethylhexyl) phthalate metabolites with lipid profiles among US general adult population. *Heliyon*. 2023;9(10):e20343.
https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e20343
15. Lin CY, Lee HL, Hwang YT, et al. Urinary heavy metals, DNA methylation, and subclinical atherosclerosis. *Ecotoxicology and Environmental Safety*. 2020;204:111039.
https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2020.111039
16. Royer P, Björnson E, Adiels M, et al. Plasma proteomics for prediction of subclinical coronary artery calcifications in primary prevention. *American Heart Journal*. 2024;271:55-67.
https://doi.org/10.1016/j.ahj.2024.01.011
17. Baragetti A, Mattavelli E, Grigore L et al. Targeted Plasma Proteomics to Predict the Development of Carotid Plaques. *Stroke*. 2022;53(9):e411-e414.
https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.122.038887
18. Núñez E, Fuster V, Gómez-Serrano M, et al. Unbiased plasma proteomics discovery of biomarkers for improved detection of subclinical atherosclerosis. *EBioMedicine*. 2022;76:103874.
https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2022.103874
19. Fischer ME, Schubert CR, Nondahl DM, et al. Subclinical atherosclerosis and increased risk of hearing impairment. *Atherosclerosis*. 2015;238(2): 344-349.
https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2014.12.031
20. Greenwald M, Gunberg S, Ball J, Garcia D. Hearing Loss as A Surrogate Marker For Early Atherosclerosis in A High-Risk Population: A Prospective Study. *The American Journal of Cardiology*. 2024;211:191-192.
https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2023.11.002

Поступила 08.07.2024
Received 08.07.2024
Принята к печати 26.08.2024
Accepted 26.08.2024