
Митьковская Н.П., Григоренко Е.А., Патеюк И.В., Статкевич Т.В., Курак Т.А., Терехов В.И., Швед М.В., Шумская Е.Н.
Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Ранняя диагностика атеросклероза (лекция)

Поступила в редакцию 09.07.2012 г.

Контакты: mitkovskaya1@mail.ru

Резюме

Атеросклероз вносит значимый вклад в заболеваемость, смертность и показатели экономики здравоохранения во всем мире. Диагностика атеросклероза имеет важное значение для стратификации риска сердечно-сосудистых осложнений. Мультиспиральная компьютерная томография коронарных артерий обеспечивают анатомическую оценку коронарного кальциноза, позволяет оценить субклинический атеросклероз. Радиоизотопные исследования с нагрузочными тестами, стресс-эхокардиография позволяют оценить гемодинамическую значимость стеноза коронарной артерии. В статье изложены основные современные возможности диагностики атеросклероза и его особенностей у пациентов с высоким кардиоваскулярным риском: с метаболическим синдромом, ревматоидным артритом и после трансплантации почки.

Ключевые слова: диагностика атеросклероза, кардиоваскулярный риск, метаболический синдром, ревматоидный артрит, трансплантация почки.

В настоящее время сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) определяют показатели общей смертности во всем мире, составляя более 50% в ее структуре. По прогнозам экспертов, к 2020 году болезни системы кровообращения (БСК) могут стать причиной смерти 25 миллионов людей, превысив почти в 2 раза этот показатель 90-х годов прошлого столетия [2].

Основным механизмом развития ишемии миокарда является сужение коронарной артерии, обусловленное формированием атеросклеротической бляшки (АСБ). Механизм атерогенеза включает повреждение эндотелия; защитную реакцию с продукцией молекул адгезии; адгезию моноцитов и Т-лимфоцитов и миграцию в субэндотелиальный слой; захват макрофагами окисленных липопротеинов низкой плотности (ЛПНП); формирование пенистых клеток; гибель эндотелия, воспаление; появление жировых пятен и полос с последующим прогрессированием атеросклеротического процесса [2, 5].

Основными факторами риска развития и прогрессирования атеросклеротического поражения сосудистого русла в соответствии с ESC Guidelines (Edition 2010) считаются: возраст для мужчин >45 лет, для женщин >55 лет или ранняя менопауза; раннее начало ишемической болезни сердца (ИБС) у ближайших родственников – инфаркт миокарда (ИМ) или внезапная смерть (ВС) у мужчин <55, у женщин <65 лет; курение вне зависимости от типа сигарет; АД >140/90 мм рт.ст. или прием антигипертензивных препаратов; общий холестерол (ОХС) >5 ммоль/л (200 мг/дл), триглицеролы (ТГ) >1,7 ммоль/л (180 мг/дл), холестерол липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) <0,9 ммоль/л (35 мг/дл); глюкоза натощак >6 ммоль/л (115 мг/дл); объем талии у мужчин >94 см, у женщин >80 см.

Разграничение лиц по категориям риска развития ССЗ в соответствии с европейскими рекомендациями осуществляется следующим образом:

- 1 категория – пациенты с любыми клиническими проявлениями ИБС, с периферическим атеросклерозом, атеросклерозом мозговых артерий, аневризмой брюшного отдела аорты;
- 2 категория – лица, у которых отсутствуют клинические признаки ССЗ, но у которых существует высокий риск развития атеросклероза сосудов вследствие: наличия нескольких факторов риска (ФР), при оценке которых по таблице SCORE 10-летний риск фатальных событий превышает или равен 5%; выраженного повышения одного из перечисленных показателей: ОХС ≥ 8 ммоль/л (320 мг/дл), холестерола липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) ≥ 6 ммоль/л (240 мг/дл), АД ≥ 180/110 мм рт.ст.; наличия сахарного диабета (СД) 2-го типа или СД 1-го типа с микроальбуминурией;
- 3 категория – ближайшие родственники пациентов с ранним началом ССЗ: у мужчин – моложе 55, у женщин – 65 лет.

Особенностью обострений атеросклеротического процесса является то, что 70% острых сердечно-сосудистых событий возникает в стенозах с небольшой степенью сужения просвета артерии. Кроме того, результаты исследования CAPRIE свидетельствуют о том, что у 3,3% пациентов с коронарным, церебральным и периферическим атеросклерозом происходит сочетанное нарушение кровообращения в различных сосудистых бассейнах.

Концепция развития атеросклеротического поражения сосудов претерпела значительные изменения за последние 20 лет. В качестве возможных механизмов, лежащих в основе мультифокальной ранимости атеросклеротической бляшки, рассматриваются индукция воспаления цитокинами, поступающими в кровь из атеросклеротической бляшки с активным воспалительным процессом, циркулирующими в крови системными факторами воспаления и активирующими процесс в другой бляшке; генерализация дисфункции эндотелия [16, 23].

Вклад традиционных ФР сердечно-сосудистой патологии, одним из которых является нарушение липидного обмена, в кардиоваскулярную заболеваемость и смертность для общей популяции неоспорим.

Дислипидемия

Уровни ХС ЛПНП, триглицеролов, ХС ЛПВП (даже при низком уровне ХС ЛПНП), отношения ОХС/аполипопротеина-В (апо-В) и

аполипопротеина- A_1 (апо- A_1)/апо-В, липопротеина(а) (Лп(а)), липопротеин-ассоциированной фосфолипазы А2 (Лп-ФЛА2) являются независимыми предикторами риска развития атеросклероза.

В последние годы большое значение придается гипертриглицеролемии как фактору, ускоряющему развитие сердечно-сосудистых заболеваний. В исследовании Quebec Cardiovascular Study в результате многофакторного анализа лучшими предикторами коронарного атеросклероза у мужчин оказались ЛПНП и аполипопротеин-В, у женщин – ТГ.

Повышение концентрации апо-В приводит к увеличению скорости секреции ЛПОНП, транспортной скорости ЛПНП, чем может объясняться независимая атерогенность апо-В при нормальном уровне холестерина у пациентов с ИБС. Возможно, связь повышенного уровня аполипопротеина-В с развитием сердечно-сосудистых осложнений объясняется протромботическим эффектом: способностью апо-В индуцировать гиперреактивность тромбоцитов, усиливать тромбоцитзависимую агрегацию. Аполипопротеин A_1 , будучи главным структурным компонентом ЛПВП, также принимает активное участие в метаболизме липидов, являясь кофактором фермента лецитин-холестерол-ацилтрансферазы.

Согласно результатам Helsinki Heart Study (HHS), Familial Atherosclerosis Treatment Study (FATS) и Familial Hypercholesterolaemia Regression Study (FHRS) снижение индекса апо- A_1 /апо-В на ранних стадиях указывает на вероятность наличия стенозирующего атеросклероза коронарных артерий у мужчин преимущественно среднего возраста, у пациентов с бессимптомными ССЗ и у лиц, страдающих диабетом. Патологические уровни этих маркеров подтверждают наличие атеросклероза, однако нормальные их уровни не обязательно свидетельствуют о том, что атеросклероза нет [28].

Липопротеины, содержащие аполипопротеин В100, являются атерогенными (ЛПНП, ЛПОНП и Лп(а)). Однако среди них лишь Лп(а), имеющий в составе молекулы апо-белка, ковалентно связанного с молекулой апо-В-100, рассматривается в качестве независимого фактора риска развития атеросклероза. Концентрация Лп(а) в крови человека имеет прямую зависимость с тяжестью атеросклероза в коронарных, каротидных и периферических артериях [50].

Эффективность лабораторных тестов для диагностики нарушений липидного статуса при исследовании ТГ и ОХС не превышает 50%, при исследовании ТГ, ОХС, ХС ЛПВП, апо-А, апо-В, ЛП(а) приближается к 100% (ESC Guidelines, 2011). С клинической точки зрения измерение концентраций липидов, липопротеинов и аполипопротеинов позволяет проводить стратификацию риска коронарного атеросклероза на современном уровне и с высокой точностью.

ФР кардиоваскулярных осложнений является высокий уровень гомоцистеина, серосодержащей аминокислоты, являющейся промежуточным продуктом обмена метионина и цистеина, свидетельствующий о нарушении метаболизма гомоцистеина или о дефиците фолиевой кислоты, витаминов В6, В12, о нарушении функции почек. Ретроспективные и проспективные исследования показывают тесную связь гипергомоцистеинемии и ССЗ с развитием венозных и артериальных тромбозов, тромбозомболии легочной артерии, инсульта и инфаркта миокарда [35].

Факторы воспаления

В настоящее время все больше обоснованных данных появляется в пользу воспалительной теории патогенеза атеросклероза, которая рассматривает атерогенез как динамичный воспалительный процесс, начиная с активации эндотелия, лейкоцитарной миграции, окисления липопротеинов и заканчивая дестабилизацией бляшек и развитием тромбозов.

Маркеры системного воспаления являются предикторами будущих сердечно-сосудистых событий и смертности в общей популяции [41]. Провоспалительные медиаторы – фактор некроза опухолей- α (ФНО- α), интерлейкин (ИЛ)-1, ИЛ-6, СРБ, попадая в системную циркуляцию, оказывают множественные эффекты на жировую ткань, скелетные мышцы, печень, иммунную систему, свертывающую систему крови, эндотелий. Результатом активации системного воспаления становятся атерогенная модификация липопротеинов, уменьшение числа эндотелиальных клеток-предшественников, увеличение артериальной жесткости и содержания атерогенных Т-клеток, развитие инсулинорезистентности, эндотелиальной дисфункции (ЭД), гиперкоагуляции, гипергомоцистемии, оксидативного стресса [35].

Воспаление рассматривается как триггер снижения чувствительности периферических тканей к инсулину. Установлена корреляция показателей инсулинорезистентности (ИР) с маркерами воспалительного процесса – СРБ, фибриногеном, уровнем лейкоцитов в крови [41]. Повышение уровня ФНО- α индуцирует экспрессию моноцитами и клетками эндотелия тканевого фактора, приводит к увеличению образования тромбина и фибрина, а также стимулирует секрецию экстрацеллюлярного тканевого фактора гладкомышечными клетками.

СРБ является высокочувствительным маркером воспаления и тканевой деструкции, обладающим проатерогенным, провоспалительным эффектом, основным индуктором синтеза которого является ИЛ-6, продуцируемый Т-лимфоцитами и макрофагами; клетками поперечно-полосатой мускулатуры; остеобластами; жировой тканью. Под влиянием ИЛ-6 отмечается увеличение продукции триацилглицеролов печенью, синтеза холестерина, ингибирование антиоксидантных ферментов, что приводит к утрате ими противовоспалительных свойств и протективной способности в отношении оксидации ЛПНП.

Таким образом, исследование лабораторных маркеров воспаления стало неотъемлемой составляющей диагностики атеросклероза.

Инфекционные факторы

В качестве возможных микроорганизмов, участвующих в атерогенезе, обсуждаются бактерии *Ch. Pneumoniae*, *H. pylori*, инфекции периодонта, микобактерия туберкулеза, цитомегаловирус, простой герпес, вирус Эпштейна–Барр, энтеровирусы ЕСНО и Коксаки В, вирусы гепатита А, В, С, гриппа, инфекционного паротита, ВИЧ [31, 36, 48, 49].

Сторонники инфекционной теории атерогенеза акцентируют внимание на совпадении во времени эпидемий гриппа с пиком смертности от ССЗ, на том, что вирусная инфекция усугубляет воспалительные процессы в уже поврежденных атеросклерозом сосудах, усиливает прокоагулянтные тенденции в системе свертывания крови, дестабилизирует атеросклеротические бляшки, что приводит к быстрому развитию

тромбоза. Однако данные исследований об ассоциации инфекций и атеросклероза неоднозначны, иногда основаны на субъективной интерпретации серологических данных. Не выяснен еще патогенный механизм латентных инфекций, носителями которых являются почти 100% населения планеты (как в случае герпесвирусных инфекций).

Представляет интерес концепция «бремени инфекций», опирающаяся на наблюдения за лицами с длительным воздействием одновременно нескольких патогенных микроорганизмов; ассоциацию между количеством выявленных инфекций, степенью атеросклероза и риском летального исхода; увеличение риска дисфункции эндотелия при иммунном ответе одновременно на несколько возбудителей; повышение титра антител к *Ch. pneumoniae* и цитомегаловирусу у лиц с ранним инфарктом миокарда.

Нанобактерии, представляющие микросферы размером 30–300 нм (наименьшие самореплицирующиеся микроорганизмы на Земле), являются триггером патологического процесса кальцификации в тканях, в том числе в сосудистой системе, осажая соли кальция при физиологической концентрации ионов кальция и фосфата [26].

Эндотелиальная дисфункция

Эндотелиальная дисфункция (ЭД) – ключевой фактор возникновения, прогрессирования и клинической манифестации атеросклеротического процесса. Проявления дисфункции эндотелия связывают с дисбалансом в продукции или нарушении биодоступности в стенке артерий паракринных факторов, что приводит к вазоконстрикции, активации свертывающей системы крови, индукции окисления липопротеинов, пролиферации гладкомышечных клеток, деградации межклеточного матрикса, сосудистому воспалению и развитию тромботических осложнений. У пациентов с ЭД независимо от наличия ССЗ увеличен риск будущих сердечно-сосудистых событий – ИМ, сердечной недостаточности (СН), инсульта [43].

Рассматриваются различные механизмы влияния воспалительных медиаторов на функциональное состояние эндотелия. Оксигенированные ЛПНП, ФНО- α , ИЛ-1, СРБ увеличивают секрецию молекул адгезии, моноцитарного хемотактного фактора-1, тканевого фактора, ингибитора активатора плазминогена-1 и селектинов, блокируют разрушение асимметричного диметиларгинина, уменьшают экспрессию эндотелиальной синтетазы оксида азота, повышают продукцию свободных радикалов в клетках эндотелия, которые нарушают активность молекул оксида азота и обуславливают окислительную модификацию его синтетазы.

Биохимические маркеры миокардиальной дисфункции

Кардиомиоциты желудочков секретируют мозговой натрийуретический пептид (МНУП) как неактивный прогормон, который в дальнейшем под влиянием соответствующих стимулов к высвобождению преобразуется в активное вещество и N-терминальный фрагмент (NT-proBNP). Физиологические эффекты МНУП заключаются в индукции вазодилатации за счет расслабления гладких мышц сосудов, ингибировании секреции ренина, ангиотензина II, альдостерона, модулировании диуреза и натрийуреза, изменении активности симпатической нервной системы, ингибировании синтеза цитокинов, апоптоза и гипертрофии кардиоми-

оцитов, пролиферации фибробластов, синтеза коллагена, что приводит к подавлению процессов фиброзирования миокарда [27].

В настоящее время четко установлена высокая диагностическая точность и прогностическая ценность повышенных концентраций МНУП в отношении стратификации риска развития ССЗ и смертности у здоровых лиц, выявления хронической СН. Определение содержания МНУП в крови рассматривается в качестве скринингового метода диагностики субклинической миокардиальной дисфункции.

Инструментальные технологии диагностики атеросклероза

Метод **электрокардиографии** получил наибольшее распространение в повседневной клинической практике, однако у большинства лиц с доклиническими и даже клиническими проявлениями атеросклероза коронарных артерий электрокардиографические признаки ишемии в покое могут отсутствовать. Ишемия миокарда провоцируется проведением нагрузочных проб (велозергометрии, тредмила, чреспищеводной электростимуляции предсердий, фармакологических провокационных проб с добутамином, дипиридамолом, аденозином, холодовой пробы, пробы с психоэмоциональной нагрузкой) или фиксируется при холтеровском мониторинге. Выявленная во время нагрузочных проб безболевого ишемия миокарда, маркером которой является депрессия сегмента ST, имеет высокую диагностическую значимость, являясь достоверным признаком коронарной недостаточности [27].

Чаще применяют непрерывную ступенчато возрастающую нагрузку на велозергометре или тредмиле. Диагностическая ценность их приблизительно одинакова, хотя нагрузка на тредмиле более физиологична для пациента (он выполняет более привычную работу, движения более однообразны). Чувствительность и специфичность проб с дозированной физической нагрузкой составляют, по данным разных авторов, соответственно 50–60% и 67–82%.

Выполнение нагрузочного теста у женщин целесообразно проводить в фолликулярную фазу овариально-менструального цикла, так как наблюдаемое в этот период увеличение толерантности к физической нагрузке способствует уменьшению удельного веса «сомнительных» результатов велозергометрической пробы. Усугубление ишемии миокарда у бессимптомных женщин в лютеиновую фазу обосновывает необходимость соблюдения дополнительных мер профилактики осложнений субклинической сердечно-сосудистой патологии.

Применение проб с дозированной физической нагрузкой часто затруднено из-за недостаточной тренированности пациента, наличия ортопедических и неврологических нарушений, выраженного повышения артериального давления. Определенные преимущества в связи с этим имеет кардиоселективная проба с чреспищеводной электростимуляцией предсердий, исключая ряд периферических факторов, при которой навязывание сердцу искусственного частого ритма вызывает повышение потребности миокарда в кислороде. Чувствительность и специфичность ее варьируют в широких пределах: 20–96% и 50–70% соответственно. Проведение чреспищеводной электростимуляции предсердий рекомендуют, как правило, использовать для исключения ложноотрицательных (или ложноположительных)

результатов нагрузочных проб. Реже в качестве провоцирующего агента используют лекарственные препараты, холод, психоэмоциональную нагрузку [10, 14].

Высокой диагностической ценностью в выявлении ишемии миокарда, в том числе безболевого варианта, обладает метод **холтеровского (суточного) мониторинга**, позволяющий анализировать многочисленные показатели (провоцирующий ишемию фактор, количество эпизодов ишемии и время их возникновения в течение суток, амплитуду депрессии сегмента ST, среднюю частоту сердечных сокращений ишемического эпизода, продолжительность одного эпизода ишемии, суммарную длительность ишемии за сутки), сравнивать указанные показатели для дневного и ночного периодов суток. В качестве ишемических расцениваются эпизоды горизонтальной или косонисходящей депрессии сегмента ST амплитудой 1 мм и более, длительностью не менее 0,08 сек. от точки j, продолжительностью 1 мин и более с интервалом между эпизодами не менее 1 мин (правило «трех единиц»). Высокая информативность метода холтеровского мониторинга возрастает при увеличении времени исследования до 48–72 часов.

Проба с дозированной физической нагрузкой и холтеровское мониторирование, наиболее часто применяемые в диагностике безболевой ишемии миокарда, являются взаимодополняемыми и предоставляют независимую информацию.

Ультразвуковое исследование сонных артерий является наиболее доступным и информативным методом выявления доклинических стадий атеросклероза. Эта методика ранней диагностики атеросклероза имеет ряд преимуществ перед другими – неинвазивность, относительно невысокая стоимость исследования, безопасность, воспроизводимость результатов [37]. С учетом системности атеросклеротического процесса очевидна взаимосвязь наличия и распространенности поражения различных сосудистых бассейнов. В общей популяции частота диагностики стеноза каротидных артерий составляет 4%, в то время как наличие ИБС повышает эту цифру до 30–70%.

Проведенные проспективные исследования (Carotid Atherosclerosis Progression Study, Cardiovascular Health Study, Kuopio Ischemic Heart Disease study, Malmö Diet and Cancer Study, Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis, Rotterdam Study, Atherosclerosis Risk in Communities Study, Northern Manhattan Study), свидетельствующие о значимости утолщения комплекса интима-медиа (КИМ) и наличия АСБ в сонных артериях как предикторов сердечно-сосудистых событий независимо от возраста, пола, расы и традиционных ФР, объясняют широкое клиническое использование УЗИ сонных артерий для оценки риска развития ИБС и инсульта.

Метаанализ восьми исследований, включавший 37 197 пациентов (период наблюдения – 5,5 лет), показал, что увеличение толщины КИМ на 0,1 мм повышает риск ИМ с 10 до 15%, а инсульта – с 13 до 18% после учета возраста и пола. В проспективном исследовании, выполненном Ugur Coscup и соавторами, выявлена взаимосвязь толщины КИМ и тяжести поражения коронарного русла по данным коронароангиографии у пациентов со стабильной стенокардией. Опубликован обзор 33 исследований за 1999–2005 годы, из которых в 29 доказана ассоциация между толщиной КИМ и ССЗ.

В соответствии с современными европейскими рекомендациями всем лицам при первичном выявлении дислипидемии показано проведение дуплексного сканирования экстракраниального отдела брахиоцефальных артерий. При выявлении АСБ в сонных или бедренных артериях у взрослых повторное исследование рекомендуется провести через полгода, при отсутствии изменения структуры и размеров АСБ за этот период динамическое наблюдение показано 1 раз в год.

Эхокардиография (ЭхоКГ) является общепризнанным методом неинвазивной визуализации сердца, оценки глобальной и региональной систолической функции левого желудочка (ЛЖ) как в покое, так и при проведении стресс-тестов, расширяющих возможности рутинных нагрузочных проб. Патологические процессы, лежащие в основе субклинического атеросклероза, обуславливают изменение функционального состояния сосудов, что приводит к нарушению диастолической функции левого желудочка (ДД ЛЖ). В общей популяции наличие изолированной ДД предопределяет развитие систолической дисфункции и значительно повышает показатель смертности [1]. ДД обусловлена структурными изменениями миокарда ЛЖ, такими как гипертрофия или интерстициальный фиброз, а также нарушением расслабления кардиомиоцитов в результате ишемии. Некоторыми исследователями показана связь доклинических проявлений атеросклеротического поражения сосудов (увеличения артериальной жесткости, толщины КИМ сонных сосудов, развития ЭД) и наличия ДД ЛЖ. Гипертрофия ЛЖ является предиктором кардиоваскулярных событий независимо от традиционных ФР.

Стресс-ЭхоКГ в течение последних 20 лет во многих клиниках мира нашла широкое применение для диагностики ИБС, ДД ЛЖ, определения коронарного резерва [24, 42]. Повреждение миокарда, вызванное ишемией, влечет за собой серию патологических процессов, названных «ишемическим каскадом». Вначале возникает гетерогенность перфузии, затем – метаболические нарушения, последовательно диастолическая и систолическая дисфункция ЛЖ, изменения на ЭКГ, и лишь затем появляется стенокардия. Таким образом, нарушение регионарной сократимости и перфузии являются более точными маркерами ишемии, чем ЭКГ-изменения, причем определение диссинергий более специфично, а перфузионные дефекты, обладая большей чувствительностью, могут иметь место в отсутствие реальной ишемии. Типичным проявлением ишемии при проведении стресс-тестов являются возникновение новых или усиление имеющихся асинергий, отставание в сокращении определенных регионов ЛЖ, а при выраженной ишемии – увеличение ЛЖ или снижение его фракции выброса.

Метаанализ, выполненный Metz L.D. и соавторами, установил, что стресс-индуцированное нарушение движения стенок ЛЖ наряду с негативными результатами нагрузочной пробы являются независимыми прогностическими маркерами развития сердечно-сосудистых катастроф. У каждого шестого пациента с предполагаемой или установленной ИБС и отрицательным нагрузочным тестом может быть индуцирована ишемия при выполнении стресс-ЭхоКГ с физической нагрузкой, причем у этой категории больных в 2 раза повышен риск общей смертности и кардиоваскулярных событий по сравнению с лицами, у которых

ишемия не выявлялась. Выполнение стресс-ЭхоКГ у пациентов со средним и низким риском позволяет стратифицировать пациентов, нуждающихся в проведении коронароангиографии. Чувствительность метода стресс-ЭхоКГ в диагностике безболевого ишемии миокарда составляет 70%, специфичность – 80%. Преимуществами стресс-ЭхоКГ являются безопасность, высокая диагностическая ценность, сравнительно низкая стоимость [42].

Методы с применением радиоактивных маркеров разработаны для диагностики метаболических изменений при ишемии миокарда. Они являются приоритетными для выявления ишемии миокарда. Благодаря высокой информативности и неинвазивности количества таких процедур в Европе удваивается каждые 5 лет, значительно опережая динамику роста числа других исследований в кардиологии.

В зависимости от характеристик изотопа применяют два основных метода визуализации миокарда:

- однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ);
- позитронно-эмиссионная компьютерная томография (ПЭТ).

ОФЭКТ в сочетании с нагрузочным тестом обладает высокой чувствительностью (80–90%) и специфичностью (100%) в диагностике ишемии миокарда (рис. 1). Признаком ишемии миокарда является дефект перфузии, появившийся на сцинтиграмме после применения нагрузки [4].

Для проведения ПЭТ синтезировано большое количество соединений: пальмитат, меченный радиоактивным углеродом (исследование метаболизма жирных кислот), 18F-фтордезоксиглюкоза (оценка потребления миокардом глюкозы), аммиак, меченный радиоактивным азотом (оценка регионарного кровотока). В основе этого метода лежит возможность при помощи специального детектирующего оборудования (ПЭТ-сканера) отслеживать распределение в организме биологически активных соединений, меченных позитрон-излучающими радиоизотопами. Ишемия миокарда характеризуется нарушением регионарного кровотока и потребления миокардом глюкозы. Недостатком метода является его высокая стоимость.

Показания к применению: диагностика и оценка степени тяжести ИБС; оценка жизнеспособности миокарда; дифференцирование между ишемическими и рубцовыми изменениями; оценка раннего и длительного временного эффекта лечения, оценка функции левого желудочка; дифференциальный диагноз между ишемической и неишемической кардиомиопатией; стратификация риска и определение прогноза; сомнительные результаты неинвазивных тестов у лиц с социально значимыми профессиями (водители общественного транспорта, летчики и др.), признаки выраженной ишемии миокарда по результатам неинвазивных методов; наличие у больного в анамнезе эпизодов внезапной сердечной смерти (ВСС) или опасных желудочковых нарушений ритма.

Скрининг коронарного кальция с помощью **мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ)** является важной методикой выявления коронарного атеросклероза и может быть рекомендован для обследования пациентов с умеренным риском развития осложнений по данным международных шкал SCORE или NCEP. Совершенствование методов патоморфологического исследования и применение

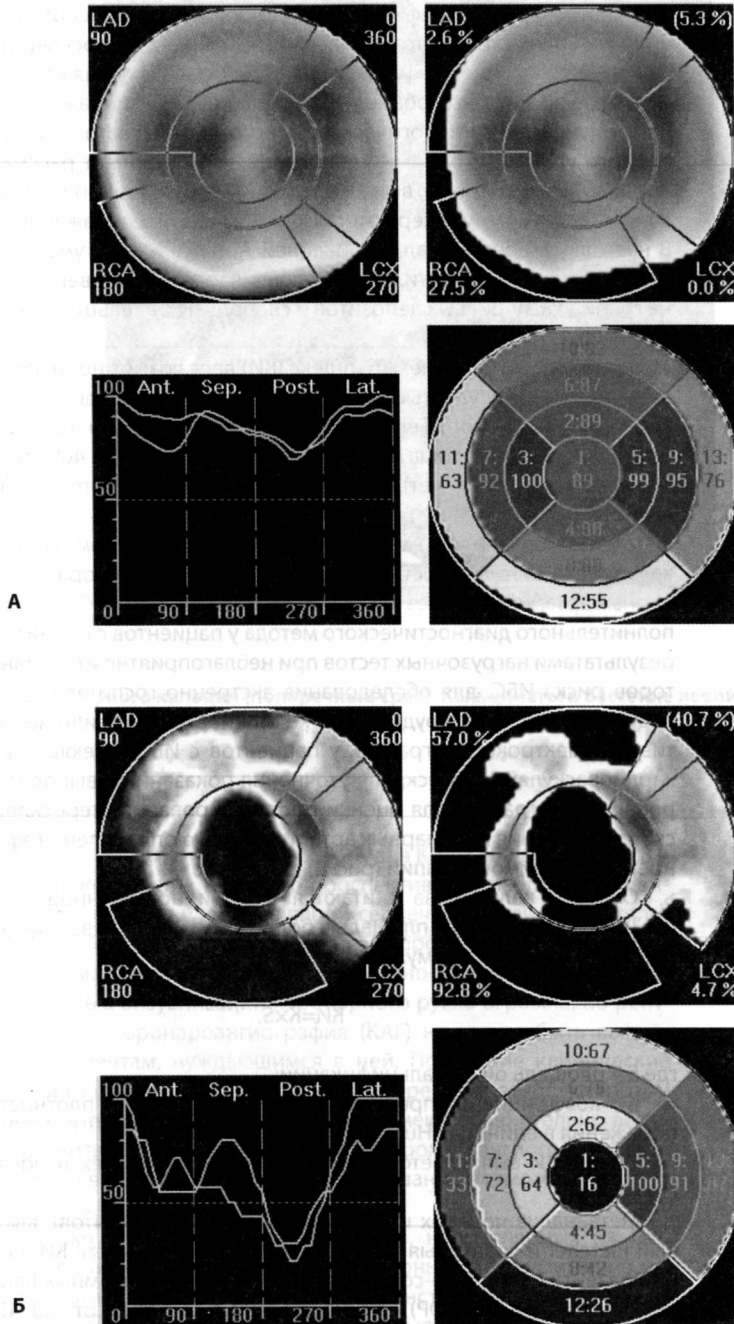


Рисунок 1
ОФЭКТ миокарда с проведением нагрузочного фармакологического теста

А. Исследование в покое (REST).

Б. Исследование после введения раствора дипиридамола (STRESS): выявлено ухудшение перфузии миокарда.

компьютерной томографии позволили доказать, что небольшие депозиты кальция встречаются уже на ранних стадиях атеросклеротического процесса, начиная с жировых пятен. Доказана сильная корреляционная связь коронарных обызвествлений с тяжестью поражения артерий по результатам гистологического, ангиографического и интраваскулярного ультразвукового исследований, что позволяет рассматривать коронарный кальциноз, выявляемый при компьютерной томографии, в качестве прямого маркера атеросклеротического поражения сосудов. В настоящее время с кальцификацией АСБ связывают уменьшение их механической прочности, что обуславливает возникновение разрывов на границе кальциевых депозитов и свободных от кальция участков [11, 15, 18, 25].

Коронарный кальциевый индекс (КИ) дает возможность предсказывать сердечно-сосудистые события независимо от традиционных ФР и уровня С-реактивного белка, позволяя определить, относятся ли на самом деле подобные лица (которые могут составлять до 40% популяции в возрасте старше 45 лет) к группе высокого или низкого кардиоваскулярного риска.

Целесообразно применение МСКТ со скринингом коронарного кальциноза для диагностики атеросклеротического поражения коронарных артерий у лиц без клинического проявления ИБС, в качестве дополнительного диагностического метода у пациентов с сомнительными результатами нагрузочных тестов при неблагоприятном сочетании факторов риска ИБС, для обследования экстренно госпитализированных пациентов с болью в грудной клетке при нормальной или неинформативной электрокардиограмме, у пациентов с ИБС, имеющих высокий кардиоваскулярный риск, для уточнения показаний к выполнению коронароангиографии, для оценки прогрессирования атеросклеротического поражения коронарных артерий с целью определения эффективности проводимой терапии (рис. 2).

Очагами кальциноза считаются участки повышенной плотности (≥ 130 ед. Хаунсфильда) площадью более 1 мм^2 . Кальциевый индекс (КИ) рассчитывается по формуле:

$$\text{КИ} = K \times S,$$

где S – площадь очага кальцификации;

K – коэффициент, определяемый в зависимости от плотности зоны поражения в единицах Hu .

Общий КИ вычисляется как сумма индексов на всех томографических срезах.

Метаанализ четырех исследований (13 000 пациентов), выполненный Pletcher и соавт., выявил прогностическую ценность КИ в отношении развития сердечно-сосудистых событий у асимптомных пациентов (относительный риск (ОР) – 2,1 КИ от 1–100, 4,2 – для КИ от 100–400, 7,2 – для КИ >400 по сравнению с пациентами, у которых КИ=0).

Анализ 6 исследований (27 622 пациентов) показал, что 3–5-летний кардиоваскулярный риск у пациентов с КИ >0 выше в 4 раза, чем у лиц с КИ=0, причем прослеживалась четкая взаимосвязь распространенности кальциноза и ОР сердечно-сосудистых осложнений (ОР – 1,9 для КИ

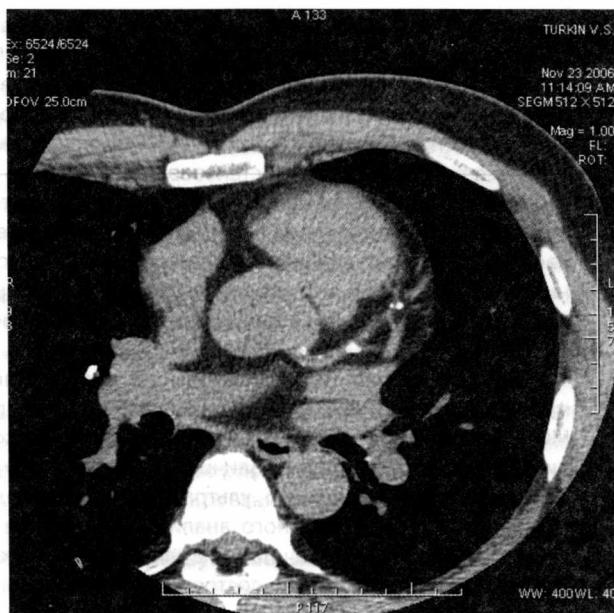


Рисунок 2
Скрининг коронарного кальция (поперечный срез). Кальцинаты в бассейне левой коронарной артерии

от 1 до 112, 4,3 – для КИ от 100 до 400, 7,2 – для КИ от 400 до 1000, 10,8 – для КИ >1000). Результаты 7-летнего проспективного наблюдения свидетельствуют о том, что у лиц без явной сердечно-сосудистой патологии (25 253 пациентов) наличие кальциноза коронарных артерий является независимым предиктором общей смертности [20, 46, 47].

Потребность в визуализации коронарного русла огромна, но рентгеноконтрастная коронароангиография (КАГ) не может быть выполнена всем пациентам, нуждающимся в ней. Последние клинические исследования показали, что пациенты с умеренным атеросклерозом коронарных артерий (стенозы менее 50%) имеют сравнительно высокий риск развития осложнений ИБС, при котором их ангиографическая оценка является недостаточной для предсказания возможных острых коронарных эпизодов.

Хотя только небольшая доля пациентов, направляемых на КАГ, имеет неокклюзирующие поражения коронарных сосудов, именно эта часть популяции представляет собой большинство не предъявляющих жалоб лиц среднего возраста. В связи с этим выявление кальциноза коронарных артерий при наличии неблагоприятной кластеризации факторов риска ИБС может помочь в выработке правильной диагностической стратегии и превентивных мероприятий. Отложения кальциевых депозитов в межклеточном матриксе увеличивают ригидность сосудистой стенки и делают артерии дисфункциональными. Интервенционные

вмешательства и хирургическая реваскуляризация кальцинированных сосудов технически более трудны и сопряжены с большим риском осложнений и неблагоприятных исходов. Клиническая значимость полученных результатов оценивается с учетом 4 диапазонов значений КИ.

Совпадение результатов КАГ и МСКТ по локализации стенозов отмечается в 67% случаев для стенозов более 50% и в 59% случаев при гемодинамически незначимом поражении. Кальцинаты при отсутствии стенозирования по данным КАГ отмечались в 20% сегментов, причем наиболее часто они локализованы в проксимальных отделах передней нисходящей артерии, что свидетельствует о важной роли сосудистого ремоделирования в процессе развития атеросклеротической бляшки [13].

Согласно результатам исследований, проведенных в Российских медицинских центрах, коронарный кальциноз, определяемый при МСКТ в ангиографически нормальных сегментах коронарных артерий, высоко коррелирует с наличием атеросклеротических бляшек по данным внутрикоронарного ультразвукового исследования (ВКУЗИ). Использование посегментного анализа кальцинатов при томографическом исследовании в сочетании с данными КАГ может дать полезную информацию относительно состояния атеросклеротической бляшки без дополнительного использования дорогостоящих инвазивных процедур, таких как ВКУЗИ.

Одним из главных недостатков МСКТ является плохая визуализация дистальных отделов коронарных артерий и мелких ветвей, что создает значительные трудности при определении типа коронарного кровообращения и дистальных стенозов. С практической точки зрения МСКТ коронарных артерий показана пациентам, которым по тем или иным причинам невозможно выполнить КАГ. Другой целью может быть более тщательный отбор больных для коронароангиографии. Однако необходимо заметить, что до настоящего времени данных МСКТ недостаточно для выполнения аортокоронарного шунтирования или эндоваскулярных манипуляций, хотя дополнительная информация, предоставляемая этим методом, может быть полезна во многих случаях. Таким образом, значимость МСКТ в неинвазивной диагностике сердечно-сосудистых заболеваний в настоящее время достаточно велика. Принимая во внимание неослабевающий научный интерес к проблеме коронарного атеросклероза и темпы технического развития, не вызывает сомнений дальнейший рост использования этой методики в клинической практике [46].

МСКТ с контрастированием коронарных сосудов – неинвазивная методика визуализации венечных сосудов с возможностью оценки локализации и структурных характеристик АСБ. Многими исследователями показана диагностическая и прогностическая ценность МСКТ-ангиографии у пациентов с ССЗ. Возможность использования данной методики у бессимптомных лиц diskutabelна. В проведенных исследованиях показано, что выполнение МСКТ с контрастированием коронарных сосудов позволило выявить АСБ у 22–24% лиц без симптомов кардиоваскулярных заболеваний, однако гемодинамически значимые стенозы были диагностированы лишь у 3–5% лиц [38].

Помимо визуализации стенки коронарных сосудов, данная методика позволяет оценить структурные характеристики АСБ с возмож-

ностью определения нестабильных бляшек с высокой вероятностью разрыва. Отмечена высокая сопоставимость данных, полученных при проведении МСКТ и внутрисосудистого ультразвукового исследования (рис. 3). Чувствительность и специфичность МСКТ-ангиографии в определении кальцинированных и смешанных АСБ составляют 90%, некальцинированных – 60–85%.

Коронароангиография (КАГ) позволяет установить объективные признаки структурных изменений коронарных артерий. На сегодняшний день этот метод позволяет выявить клинически значимые признаки, вызываемые атеросклерозом и другими причинами. Коронароангиографическое исследование по праву считается «золотым стандартом» обследования пациентов с заболеваниями сосудов сердца [12].

КАГ у больных с бессимптомным или малосимптомным течением коронарного атеросклероза целесообразно при выявлении во время обследования показателей высокого риска неблагоприятных клинических исходов и у больных, реанимированных после внезапной сердечной смерти.

Внутрикоронарное ультразвуковое исследование (ВКУЗИ) в настоящее время является единственным, позволяющим получить послойное изображение стенки коронарной артерии *in vivo* с высоким разрешением. ВКУЗИ позволяет определить тип атеросклеротической бляшки, глубину расположения кальцинатов, сектор кругового распространения, в то время как КАГ выявляет лишь кальциевые включения, занимающие более 180° поперечного сечения сосудистой стенки. Около половины больных, нуждающихся в эндоваскулярной реваскуляризации, имеют кальцификацию в зоне стеноза, которую планируется

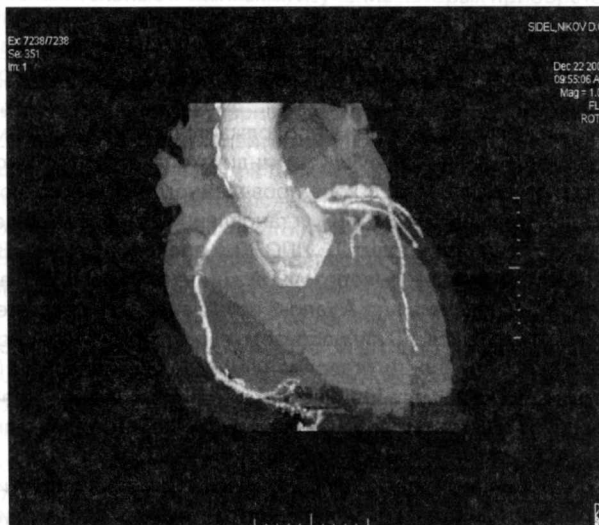


Рисунок 3
Трехмерная визуализация коронарных артерий при мультиспиральной компьютерной томографии

подвергнуть интервенционному вмешательству, и только у 20–40% из них кальцинаты выявляются при КАГ.

Ограничением использования ВКУЗИ по сравнению с другими методами является его инвазивность и то, что это исследование может визуализировать только ограниченную часть коронарной системы. Таким образом, ВКУЗИ не может быть выполнено рутинно всем пациентам и тем более неприемлемо для скрининга заболеваний коронарных артерий, стратификации риска сердечно-сосудистых осложнений.

Некоторые клинические состояния, сопровождающиеся агрессивным развитием атеросклеротического процесса

Метаболический синдром (МС). Согласно положениям ADA/EASD-консенсуса метаболический синдром (МС) – это номенклатура, используемая для описания кластера кардиоваскулярных факторов риска у индивидуумов с инсулинорезистентностью [Grundy S.M. et al., 2004]. В классическом варианте МС представляет собой сочетание артериальной гипертензии, абдоминального ожирения, дислипидемии и нарушения толерантности к углеводам. В отличие от «механического скопления» факторов риска, метаболический синдром имеет единое патогенетическое основание – наличие инсулинорезистентности, связующего звена между артериальной гипертензией (АГ), нарушением липидного и углеводного обмена [40, 45].

Эпидемиологические исследования внесли весомый вклад в признание того, что МС следует рассматривать с одной стороны как целостное нарушение обмена веществ, а с другой – как важнейший фактор, способствующий развитию заболеваний, связанных с атеросклерозом [22, 32]. Наиболее частым вариантом дислипидемии при МС является липидная триада: сочетание гипертриглицеролемии, низкого уровня ЛПВП и высокого уровня ЛПНП. Наличие таких изменений у пациентов без СД 2-го типа увеличивает риск развития коронарного атеросклероза в 35 раз.

На сегодняшний день продолжается дискуссия о том, какие липопротеины являются лучшими индикаторами агрессивности коронарного атеросклероза. В ходе проведенного нами исследования у пациентов, имеющих МС и ИБС, установлено повышение индекса атерогенности, среднего уровня ТГ, ЛПОНП и аполипопротеина В, уменьшение средних значений сывороточной концентрации ЛПВП, аполипопротеина А₁, отношения апо-А₁/апо-В по сравнению с показателями пациентов только с ИБС. Таким образом, выявлено достоверное увеличение распространенности гиперлипидемии и дислипидемии (IIb тип и IV) у больных ИБС с метаболическим синдромом. Распространенность безболезненной ишемии миокарда среди больных с МС значительно выше, чем у лиц без нарушений углеводного обмена.

Коронарный атеросклероз у мужчин с метаболическим синдромом протекает на фоне более неблагоприятных показателей инсулинорезистентности по сравнению с женщинами, пациентами без метаболического синдрома и здоровыми лицами. Полученные данные отражают достоверное повышение уровня С-реактивного протеина у больных ИБС с метаболическим синдромом по сравнению с пациентами без МС.



Повышение уровня СРБ увеличивает риск развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний и внезапной коронарной смерти у больных ИБС с метаболическим синдромом [7, 19].

Можно констатировать достоверное увеличение доли «неполных» велоэргометрических тестов у больных ИБС с МС, преобладающей причиной прекращения которых были субъективные симптомы. Выявлено достоверное уменьшение средних показателей пороговой мощности, времени дозированной физической нагрузки, объема выполненной работы у больных ИБС, имеющих метаболический синдром, что свидетельствует о снижении функциональных резервов сердечно-сосудистой системы.

При анализе локализации кальциевых депозитов у больных ИБС с МС выявлено их преимущественное скопление в проксимальных отделах коронарных артерий. Пациенты с ИБС и МС имели высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений при наличии гемодинамически незначимых стенозов коронарных артерий.

Визуализация коронарного кальция методом МСКТ может быть использована у лиц с МС для раннего выявления начальных признаков коронарного атеросклероза и стратификации риска сердечно-сосудистых осложнений. Коронарный кальциевый индекс у лиц с МС позволяет определить тактику ведения больных при сомнительных результатах или невозможности выполнения нагрузочных тестов. Включение неинвазивных визуализирующих методик в алгоритм обследования пациентов с МС не только позволит получить важную прогностическую информацию, но также даст возможность снизить частоту интервенционных вмешательств.

Ревматоидный артрит (РА). В основе атеросклероза и РА лежат общие иммуновоспалительные механизмы, изучение которых приобретает все большую актуальность в связи с перспективой углубления знаний в отношении закономерностей атеросклеротического процесса в целом и возможности влияния на его течение и прогноз. Данные о том, что 10-летний риск кардиоваскулярных событий по Фремингемским критериям не превышает 7% у пациентов с РА и наличием атеросклеротических бляшек в сонных артериях, а также факт развития у половины больных РА сердечно-сосудистых осложнений в отсутствие «классических» ФР атеросклероза, предполагают оценку значимости активности РА и показателей, связанных с выраженностью системного воспаления, для стратификации риска у данной категории пациентов [17, 33, 34].

Одной из основных проблем является наличие множества случаев бессимптомного развития ИБС на фоне РА. За 2 года до установления диагноза у пациентов с РА своевременно не диагностированный ИМ развивается в 6 раз чаще, чем у лиц без РА, а после верификации артрита у данной категории пациентов в 2 раза чаще наблюдаются случаи ВСС.

В проведенных исследованиях доказана высокая распространенность метаболического синдрома (МС) среди пациентов с РА и его корреляция с активностью заболевания (уровнем СРБ, индексом Disease activity score (DAS) 28), наличием АСБ в сонных артериях и коронарным кальцинозом.

Литературные данные свидетельствуют об увеличении содержания в крови у пациентов с РА ХС-ЛПНП, ТГ, апо-В, ЛП (а) и снижении уровня

ХС-ЛПВП по сравнению с лицами без РА и их связи с уровнем маркеров активности заболевания (СРБ, ФНО- α). Контроль активности артрита с помощью кортикостероидных гормонов и болезнь-модифицирующих препаратов, а также применение нестероидных противовоспалительных средств при РА улучшают липидный профиль, что подтверждает возможную связь воспаления и обмена липидов. У пациентов с РА увеличение уровня гомоцистеина ассоциируется с повышенным уровнем СРБ, скоростью оседания эритроцитов и активностью заболевания. У пациентов с РА выявлено ухудшение эндотелиальной функции по сравнению с пациентами без РА, в том числе у лиц с низкой активностью и различной длительностью заболевания, а также на фоне приема базисной противовоспалительной терапии.

Выявленная ассоциация повышенного отложения кальция в стенках коронарных артерий с длительностью РА позволяет предположить, что кумулятивный эффект болезни или ее лечения потенцируют кардиоваскулярный риск. Анализ данных, полученных в исследовании Young Hee Rho и соавторов, продемонстрировал ассоциацию коронарного КИ с уровнями ФНО- α и ИЛ-6 с поправкой на Фремингемские критерии риска и наличие сахарного диабета [19, 21]. У пациентов с ранним РА установлено снижение коронарного резерва, оцененного при выполнении стресс-ЭхоКГ с дипиридамолом, по сравнению со здоровыми лицами. Распространенность нарушений миокардиальной перфузии по данным стресс-эхокардиографии с дипиридамолом и сцинтиграфии миокарда среди пациентов с аутоиммунными заболеваниями равнялась 27%. Положительная и отрицательная предсказательная ценность обоих методов составили 80 и 93% соответственно.

В исследовании Saghir M.K. и соавторов установлено, что по данным стресс-ЭхоКГ с физической нагрузкой у пациентов с РА в 2 раза чаще выявляется ишемия по сравнению с контрольными сопоставимыми по традиционному ФР лицами (ОШ – 2,32; 95%-ный ДИ – 1,48–3,64; $p=0,0003$), причем выявлена ассоциация риска ишемии и длительности РА. Наличие АСБ по данным УЗИ сонных артерий имеет место у 12–52% больных РА. Получены противоречивые данные в отношении значимых отличий в толщине КИМ и наличия АСБ у пациентов с различной стадией и длительностью РА и лиц без РА, а также их ассоциации с традиционными ФР ССЗ, длительностью и активностью артрита.

В нашем исследовании установлено, что у пациентов с РА, характеризующимся наличием системных проявлений или средней активностью заболевания, отмечается увеличение площади коронарного кальциноза по данным МСКТ. С повышением уровней высокочувствительного С-реактивного белка и мозгового натрийуретического пептида, содержания матриксной металлопротеиназы-9, уровня растворимой межклеточной молекулы адгезии-1 у пациентов с РА достоверно возрастает вероятность выявления более выраженного коронарного кальциноза (КИ>100) (гемодинамически незначимых стенозов коронарных сосудов и высокого риска сердечно-сосудистых событий) [6, 8].

В нашем исследовании установлено увеличение коронарного кальциноза у пациентов с РА с нарушениями локальной сократимости левого желудочка по данным стресс-эхокардиографии и атеросклеротическим поражением сонных артерий, формирование гипертрофии левого



желудочка и развитие его диастолической дисфункции; более низкие значения объема выполненной работы по результатам теста с физической нагрузкой, увеличение относительной частоты встречаемости низкой толерантности к физической нагрузке в сравнении с показателями лиц без РА.

Полученные результаты позволяют рекомендовать относить пациентов с РА к более высоким категориям риска развития кардиоваскулярных осложнений. В связи с выраженностью атеросклеротического процесса в коронарных сосудах на фоне отсутствия клинических признаков их поражения у пациентов с РА рекомендовано использование скрининговых диагностических процедур, включающих проведение МСКТ со скринингом коронарного кальциноза и ультразвукового исследования сонных артерий с целью стратификации кардиоваскулярного риска и определения необходимости дальнейших исследований [3, 6, 8, 17].

Трансплантация почки. На выраженность прогрессирования атеросклеротического процесса у лиц после трансплантации почки могут влиять различные факторы: традиционные факторы риска (пол, возраст, артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет, гиперлипидемия, курение); факторы риска, обусловленные хронической почечной недостаточностью (ХПН), – гипергомоцистеинемия, гипопротеинемия, анемия, вторичный гиперпаратиреоз, длительность и вид диализной терапии; факторы, непосредственно связанные с трансплантацией почки (иммуносупрессивная терапия, в частности гормональная терапия и азитромицин, васкулотоксическое воздействие цефалоспоринов, вирусные инфекции, нарушения в системе гемостаза, дисфункция трансплантата) [30].

По нашим данным, для 62 (63,3%) реципиентов трансплантата почки были характерны гиперлипидемия и дислипидемия различной степени выраженности (повышение уровня ОХС, ЛПНП, ЛПОНП и триглицеридов, тогда как ЛПВП в большинстве случаев оставались в пределах нормальных значений).

Нарушение толерантности к глюкозе и сахарный диабет являются одной из наиболее частых причин ХПН, в последующем требующих трансплантации почки. Не менее пристального внимания заслуживает посттрансплантационный сахарный диабет. Являясь осложнением иммуносупрессивной терапии, в особенности стероидной, в меньшей степени – ингибиторами кальциневрина, диабет развивается у 2,5–20% больных. Средний уровень глюкозы венозной крови в нашем исследовании равнялся 6,7 ммоль/л, гипергликемия натощак выявлена у 40 (40,8%) обследованных, 11 пациентов (11,2%) имели установленный диагноз сахарного диабета. В ряде исследований доказано, что корреляция ИБС с посттрансплантационным сахарным диабетом более значима по сравнению с претрансплантационными нарушениями углеводного обмена [29].

В нашем исследовании МС выявлен у 39 (39,8%) реципиентов трансплантатов почки, чаще у женщин (23 (47,9%), 16 (32,0%) соответственно, $p < 0,05$), что свидетельствует о более высокой встречаемости МС в группе реципиентов трансплантата почки, превышающей общепопуляционный уровень распространения МС. Целевая направленность на

комплексную оценку кардиоваскулярного риска с последующей адекватной коррекцией проводимого лечения является важной составляющей улучшения качества и увеличения продолжительности жизни реципиентов трансплантатов почки, профилактики атеросклероза.

Ставя перед собой задачу ранней диагностики атеросклероза, необходимо помнить, что в подавляющем большинстве случаев первые клинические проявления атеросклероза (в том числе острого атеротромбоза) появляются при стенозировании более 50–70% просвета сосуда. Весьма высока вероятность того, что мы опаздываем с применением диагностической, а следовательно, лечебной и профилактической тактики, которые утрачивают первостепенной важности значение «ранних», и риск сердечно-сосудистой катастрофы неуклонно нарастает. Остановить этот процесс может только грамотное и четкое сотрудничество доктора и пациента на фоне применения современных диагностических, лечебных и профилактических технологий.

Resume

Mitkovskaya N.P., Grigorenko E.A., Pateyuk I.V., Statkevich T.V., Kurak T.A., Terexov V.I., Shved M.V.
Belarussian State Medical University, Minsk, Belarus

Early diagnostics of atherosclerosis

Atherosclerosis has an important impact on the morbidity and mortality statistics and health economics worldwide. Diagnostics of atherosclerosis is important in risk stratification and guides further management. Coronary calcium score and coronary CT provide an anatomical assessment of coronary stenosis and assess subclinical atherosclerosis. The haemodynamic significance of a coronary artery stenosis can be assessed by stress radioisotope studies and stress echocardiography. This review article will provide an overview of the imaging modalities and laboratory possibilities in the diagnostics of atherosclerosis and its features in patients with high cardiovascular risk: with metabolic syndrome, rheumatoid arthritis and after kidney transplantation.

Key words: diagnosis of atherosclerosis, cardiovascular risk, metabolic syndrome, rheumatoid arthritis, kidney transplantation.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Беленков, Ю.Н. Ремоделирование левого желудочка: комплексный подход / Ю.Н. Беленков // Сердечная недостаточность. – 2002. – Т. 3. – № 4. – С. 161–163.
2. Горбачев, В.В. Атеросклероз / В.В. Горбачев, А.Г. Мрочек. – 2005. – 608 с.



3. Курак, Т.А. Ультразвуковое исследование сонных артерий в диагностике ранних проявлений атеросклероза у больных с ревматоидным артритом / Т.А. Курак // Мед. журнал. – 2010. – № 2. – С. 76–78.
4. Митьковская, Н.П. Метод проведения однофотонной эмиссионной компьютерной томографии для диагностики безболевого ишемии миокарда / Н.П. Митьковская [и др.] // Соврем. методы диагностики, лечения и профилактики заболеваний: сб. инструкт.-метод. документов. – Минск: ГУ РНМБ, 2009. – Т. 10. – С. 125–137.
5. Митьковская, Н.П. Сердце и метаболический риск: монография / Н.П. Митьковская, Е.А. Григоренко, Л.И. Данилова. – Минск: Белорус. наука, 2008. – 277 с.
6. Митьковская, Н.П. Возможность мультиспиральной компьютерной томографии в стратификации риска развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ревматоидным артритом / Н.П. Митьковская, Л.Л. Авдей, Т.А. Курак [и др.] // Лечебное дело. – 2011. – № 6 (22). – С. 36–42.
7. Митьковская, Н.П. Современные возможности ранней диагностики коронарного атеросклероза при метаболическом синдроме / Н.П. Митьковская, Е.А. Григоренко, Л.Л. Авдей // Вес. Нац. акад. наук Беларусі. Сер. мед. наук. – 2007. – № 4. – С. 108–113.
8. Митьковская, Н.П. Металлопротеиназная активность у пациентов с ревматоидным артритом: роль системного воспаления и традиционных факторов риска кардиоваскулярных заболеваний / Н.П. Митьковская, Т.А. Курак, Л.Л. Авдей [и др.] // Кардиология в Беларуси. – 2011. – № 3. – С. 34–44.
9. Митьковская, Н.П. Системное воспаление и коронарный кальциноз у больных ревматоидным артритом / Н.П. Митьковская, Т.А. Курак, Л.Л. Авдей // Кардиология в Беларуси. – 2009. – № 6. – С. 70–80.
10. Мрочек, А.Г. Диагностическая ценность нагрузочных тестов и суточного мониторирования ЭКГ в диагностике ИБС и ее осложнений у больных сахарным диабетом / А.Г. Мрочек, Д.Б. Гончарик // Рецепт. – 2000. – № 5. – С. 67–69.
11. Митьковская, Н.П. Неинвазивная диагностика кальциноза коронарных артерий методом мультиспиральной компьютерной томографии при метаболическом синдроме / Н.П. Митьковская [и др.] // Соврем. методы диагностики, лечения и профилактики заболеваний: сб. инструкт.-метод. документов. – Минск: ГУ РНМБ, 2009. – Т. 10. – С. 118–124.
12. Савченко, А.П. Интервенционная кардиология. Коронарная ангиография и стентирование: руководство / А.П. Савченко [и др.]. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 448 с.
13. Сеницын, В.Е. Степень кальциноза коронарных артерий как прогностический фактор осложнений сердечно-сосудистых заболеваний без клинических проявлений: результаты метанализа / В.Е. Сеницын, Д.А. Воронов, С.П. Морозов // Тер. архив. – 2006. – № 9. – С. 22–27.
14. Сыркин, А.Л. Нагрузочные ЭКГ-тесты. 10 шагов к практике / А.Л. Сыркин. – М.: Изд-во «Мед-пресс-информ», 2008. – 208 с.
15. Терновой, С.К. Неинвазивная диагностика атеросклероза и кальциноза коронарных артерий / С.К. Терновой, В.Е. Сеницын, Н.В. Гагарина. – М.: Изд-во «Атмосфера», 2003. – 144 с.
16. Титов, В.Н. Общность атеросклероза и воспаления: специфичность атеросклероза как воспалительного процесса / В.Н. Титов // Рос. кардиол. журн. – 2000. – № 5. – С. 48–56.
17. Тябут, Т.Д. Доклинические изменения сердечно-сосудистой системы у пациентов с ревматоидным артритом / Т.Д. Тябут // Кардиология в Беларуси. – 2010. – № 3. – С. 129–137.
18. Хофер, М. Компьютерная томография: базовое рук. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Мед. лит., 2008. – 224 с.
19. Abdunour J. et al. The effect of the menopausal transition on body composition and cardiometabolic risk factors: a Montreal-Ottawa New Emerging Team group study // Menopause. – 2012. – Vol. 19, N 7. – P. 760–767.
20. ACCF/AHA 2007 Clinical Expert Consensus Document on Coronary Artery Calcium Scoring By Computed Tomography in Global Cardiovascular Risk Assessment and in Evaluation of Patients With Chest Pain (A Report of the American College of Cardiology Foundation Clinical Expert

- Consensus Task Force (ACCF/AHA Writing Committee to Update the 2000 Expert Consensus Document on Electron Beam Computed Tomography) / P. Greenland [et al.] // *JACC*. – 2007. – Vol. 49 (3). – P. 378–402.46.
21. Armstrong D.J., Gardiner P.V., O’Kane M.J. Rheumatoid arthritis patients with active disease and no history of cardiac pathology have higher Brain Natriuretic Peptide (BNP) levels than patients with inactive disease or healthy control subjects // *Ulster Med J*. – 2010. – Vol. 79 (2). – P. 82–84.
 22. Beckman J.A., Creager M.A., Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology and management // *J. AMA*. – 2002. – Vol. 287. – P. 2570–2581.
 23. Bonetti P.O., Lerman L.O., Lerman A. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. – 2003. – Vol. 23, N 2. – P. 168–175.
 24. Bouzas-Mosquera A. et al. Prediction of mortality and major cardiac events by exercise echocardiography in patients with normal exercise electrocardiographic testing // *J Am Coll Cardiol*. – 2009. – Vol. 53. – P. 1981–1990.
 25. Burke A.P. et al. Pathophysiology of calcium deposition in coronary arteries // *Herz*. – 2001. – Vol. 26. – P. 239–244.
 26. Ciftcioglu N., Miller-Hjelle M.A., Hjelle J.T., Kajander E.O. Inhibition of Nanobacteria by Antimicrobial Drugs as Measured by a Modified Microdilution Method // *Antimicrob. Agents Chemother*. – 2002. – Vol. 46, N 7. – P. 2077–2086.
 27. Cohn P.F., Fox K.M., Daly C. Silent myocardial ischemia // *Circulation*. – 2003. – Vol. 108, N 16. – P. 1263–1290.
 28. Davidson N.O., Shelness G.S. Apolipoprotein B: lipoprotein assembly and presecretory degradation // *Ann. Rev. Nutr*. – 2000. – Vol. 20, N 2. – P. 169–193.
 29. Delahousse M., Kamar N., Mariat C. Diabetes mellitus after kidney transplantation: a French multicentre observational study // *J. Nephrology Dialysis Transplantation*. – 2007. – Vol. 22. – N 7. – P. 1986–1993.
 30. Druke T., Abdulmassih Z., Lacour B. et al. Atherosclerosis and lipid disorders after renal transplantation // *J. Kidney Int*. – 1991. – Vol. 39. – P. 24–28.
 31. Espinola-Klein C., Rupprecht H.J., Blankenberg S. et al. Impact of Infectious Burden on Extent and Long-Term Prognosis of Atherosclerosis // *Circulation*. – 2002. – Vol. 105, N 1. – P. 15–21.
 32. Giles J.T. et al. Coronary arterial calcification in rheumatoid arthritis: comparison with the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis // *Arthritis Research & Therapy*. – 2009. – Vol. 11. – P. 36.
 33. Grigorenko E.A., Mitkovskaya N.P. Atherothrombotic changes and clinical characteristics of the metabolic syndrome in patients with premature coronary artery disease in Belarus // 17th International Postgraduate Course on Cardiovascular Disease, Davos, Switzerland, Febr. 11–16, 2007. – Davos, 2007. – P. 6.
 34. Kerola A.M., Kauppi M.J., Kerola T., Nieminen T.V. How early in the course of rheumatoid arthritis does the excess cardiovascular risk appear? // *Ann Rheum Dis*. – 2012 Jun 26 [Epub ahead of print].
 35. Lietava J., et al. Homocysteine Slovakia study: study design and occurrence of hyperhomocysteinaemia and other risk factors // *Bratisl Lek Listy*. – 2012. – Vol. 113, N 2. – P. 80–86.
 36. Lipshultz S.E. et al. HAART to heart: highly active antiretroviral therapy and the risk of cardiovascular disease in HIV-infected or exposed children and adults // *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2012. – Vol. 10, N 6. – P. 661–674.
 37. Lorenz M.W. et al. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis // *Circulation*. – 2007. – Vol. 115. – P. 459–467.
 38. Gallagher M.J. et al. The diagnostic accuracy of 64-slice computed tomography coronary angiography compared with stress nuclear imaging in emergency department low-risk chest pain patients // *Ann. of Emerg. Med*. – 2008. – Vol. 49, N 2. – P. 125–135.



39. Maradit-Kremers H. et al. Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: a population-based study // *Arthritis Rheum.* – 2005. – Vol. 52. – P. 722–732.
40. Martinez M.A. et al. Metabolic syndrome: prevalence, associated factors, and C-reactive protein: the MADRIC (MADrid Rlesgo Cardiovascular) Study // *Metabolism.* – 2008. – Vol. 57, N 9. – P. 40–1232.
41. Meguro S, Ishibashi M, Takei I. The significance of high sensitive C reactive protein as a risk factor for cardiovascular diseases // *Rinsho Byori.* –2012. –Vol. 60, N 4. –P. 356–361.
42. Metz L.D. et al. The prognostic value of normal exercise myocardial perfusion imaging and exercise echocardiography: a meta-analysis // *J Am Coll Cardiol.* – 2007, Vol. 49. – P. 227–237.
43. Mitkovskaya N., Avdej L., Martusevich N. et al. Biomarkers of endothelial dysfunction, cardiovascular risk factors and atherosclerosis in rheumatoid arthritis // *Clin Chem Lab Med.* – 2011. – Vol. 49. – P. 213.
44. Mitkovskaya N., Avdej L., Martusevich N. Risk factor associations with the presence of coronary artery calcium in rheumatoid arthritis // *Ann Rheum Dis.* – 2011. – Vol. 70 (Suppl 3). – P. 715.
45. Novo S., Peritore A., Guarneri F.P., Corrado E., Macaione F., Evola S., Novo G. Metabolic syndrome (Mets) predicts cardio and cerebrovascular events in a twenty years follow-up. A prospective study // *Atherosclerosis.* – 2012 May 30 [Epub ahead of print].
46. Pakkal M., Raj V., McCann G.P. Non-invasive imaging in coronary artery disease including anatomical and functional evaluation of ischaemia and viability assessment // *Br J Radiol.* – 2011. – Vol. 84, N 3. – P. 280–295.
47. Pletcher M.J. et al. Using the coronary artery calcium score to predict coronary heart disease events: a systematic review and meta-analysis // *Arch Intern Med.* – 2004. – Vol. 164. – P. 1285–1292.
48. Prasad A., Zhu J., Halcox J. P. et al. Predisposition to atherosclerosis by infections: role of endothelial dysfunction // *Circulation.* – 2002. – Vol. 106, N 2. – P. 184–190.
49. Serrano-Villar S. et al. Diagnosis of subclinical atherosclerosis in HIV-infected patients: higher accuracy of the D:A:D risk equation over Framingham and SCORE algorithms // *Eur J Prev Cardiol.* – 2012 Jun 29 [Epub ahead of print].
50. Sniderman, A., Faraj M. Apo lipoprotein B, Apo lipoprotein A-1, insulin resistance and the metabolic syndrome // *Curr. Opin. Lipidol.* – 2007. – Vol. 41, N 6. – P. 38–43.