

**ГОСУДАРСТВЕННОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«УРАЛЬСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ
АКАДЕМИЯ ФЕДЕРАЛЬНОГО АГЕНТСТВА ПО
ЗДРАВООХРАНЕНИЮ И СОЦИАЛЬНОМУ РАЗВИТИЮ»**

На правах рукописи

Зенин Дмитрий Михайлович

**Атеросклеротическое поражение коронарных артерий у больных
артериальной гипертонией**

Специальность – 14.01.05 – кардиология

Диссертация на соискание ученой степени
Кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Доктор медицинских наук
Смоленская О. Г.

Екатеринбург – 2010

СОДЕРЖАНИЕ

СОДЕРЖАНИЕ	2
ВВЕДЕНИЕ	3
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА ПАТОЛОГИЮ КОРОНАРНЫХ СОСУДОВ	9
1.1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ	9
1.2. ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ, СВЯЗАННЫХ С АТЕРОСКЛЕРОЗОМ	12
1.3. АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНИЯ – ФАКТОР РИСКА КОРОНАРНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА	14
1.4. ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА АТЕРОСКЛЕРОЗА	20
1.5. ВОЗМОЖНОСТИ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ КОРОНАРНЫХ СОСУДОВ	23
1.6. СРАВНЕНИЕ ИНВАЗИВНОЙ КОРОНАРОГРАФИИ И КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ КОРОНАРНЫХ СОСУДОВ	27
ГЛАВА 2. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ, МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	29
2.1. ОРГАНИЗАЦИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ	29
2.2. ХАРАКТЕРИСТИКА ОСНОВНОЙ ГРУППЫ БОЛЬНЫХ	31
2.3. ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУППЫ СРАВНЕНИЯ	35
2.4. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУПП БОЛЬНЫХ	37
2.5. МЕТОДЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ	41
2.6. МЕТОДИКИ АНАЛИЗА РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ	47
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ КОМПЬЮТЕРНОЙ КОРОНАРОГРАФИИ	48
3.1. КОРОНАРОГРАФИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ	49
3.2. КОРОНАРОГРАФИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ГРУППЫ СРАВНЕНИЯ	55
3.3. СОПОСТАВЛЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ КОРОНАРОГРАФИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ОСНОВНОЙ ГРУППЫ И ГРУППЫ СРАВНЕНИЯ	60
3.4. СОПОСТАВЛЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ КОРОНАРОГРАФИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТЕПЕНИ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ	63
ГЛАВА 4. ЗНАЧЕНИЕ РАЗЛИЧНЫХ КОМБИНАЦИЙ ФАКТОРОВ РИСКА В РАЗВИТИИ КОРОНАРНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА У БОЛЬНЫХ АГ	72
4.1. ОТНОШЕНИЕ ШАНСОВ РАЗВИТИЯ АТЕРОСКЛЕРОЗА КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ У БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ И ГРУППЫ СРАВНЕНИЯ	73
4.2. ЗНАЧЕНИЕ ФАКТОРОВ РИСКА В РАЗВИТИИ КОРОНАРНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА	84
4.2.1. Отношение шансов атеросклеротического поражения КА у больных АГ и ДЛП	84
4.2.2. Отношение шансов атеросклеротического поражения КА у больных АГ и НУО.	87
4.2.3. Отношение шансов атеросклеротического поражения КА у больных АГ и ПМТ.	89
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	92
ВЫВОДЫ	103
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	105
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ	106

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

Несмотря на значительный прогресс клинической медицины, сердечно-сосудистые заболевания, в том числе артериальная гипертония, по-прежнему доминируют в структуре заболеваемости и смертности в развитых странах [25, 31]. В России гипертонической болезнью страдает около 40% взрослого населения [1, 46]. У женщин АГ встречается значимо чаще, чем у мужчин, сочетаясь с ожирением и СД [10].

Многочисленные исследования доказывают наличие прямой взаимосвязи между уровнем артериального давления (АД) и выраженностью атеросклеротического поражения сосудов, а значит риском сердечно-сосудистых осложнений [126, 139, 184]. Мета-анализ MacMahon et al, подтвердил, что вероятность развития ишемической болезни сердца (ИБС) находится в прямой линейной зависимости от уровня как систолического (САД), так и диастолического (ДАД) АД [146]. Кроме того, АГ является важнейшим прогностическим фактором инфаркта миокарда (ИМ), острого и преходящего нарушения мозгового кровообращения, хронической сердечной недостаточности, общей и сердечно-сосудистой смертности [126, 139, 184].

Взаимосвязь между АГ и атеросклеротическим поражением вполне объяснима. Так, считается общепризнанной роль эндотелиальной дисфункции (ЭД) в развитии как АГ, так и ИБС. Дисбаланс между прессорной и депрессорной системами регуляции тонуса сосудов вызывает на начальных этапах повышение уровня АД, а впоследствии стимулирует процессы ремоделирования сердечно-сосудистой системы, затрагивающие левый желудочек, магистральные и регионарные сосуды, а также микроциркуляторное русло. На уровне коронарных артерий ЭД стимулирует атерогенез, приводящий к формированию, а в конечном итоге, к дестабилизации бляшки, ее разрыву и развитию инфаркта миокарда (ИМ) [76, 182]. Особый интерес вызывает тот факт, что нарушения эндотелий-зависимой

регуляции тонуса коронарных артерий создают дополнительный динамический стеноз к уже имеющемуся анатомическому.

Не менее значимо, что гипертрофия миокарда левого желудочка (ГЛЖ), независимый фактор риска сердечно–сосудистых осложнений, может сочетаться с ишемией миокарда даже в отсутствие атеросклероза коронарных артерий. В экспериментальных и клинических исследованиях показано, что при ГЛЖ происходит снижение функционального резерва коронарного кровотока, обусловленное целым комплексом механизмов [113].

Таким образом, есть предпосылки считать, что АГ является достоверным фактором риска, стимулирующим развитие и утяжеляющим течение атеросклеротического поражения коронарных артерий. Но все имеющиеся заключения сделаны в основном на основании данных эпидемиологических исследований, по конечным точкам.

Ранняя диагностика атеросклеротических изменений коронарных артерий способствует значительно более эффективной первичной и вторичной профилактике заболеваний сердца, связанных с атеросклерозом, и, в первую очередь, ишемической болезни сердца.

Инвазивное исследование коронарных сосудов применяется в основном для диагностики ишемической болезни сердца с целью уточнения объема необходимых хирургических реконструктивных вмешательств. Этот метод не годится для ранней доклинической диагностики атеросклероза и, учитывая возможность безболевых эпизодов ишемии у пациентов с гипертонической болезнью, не может эффективно использоваться у данной категории больных, для ранней диагностики.

В связи с этим большой интерес представляет прямое исследование коронарных сосудов без их катетеризации для выявления коронарного атеросклероза у данной категории больных.

Изучение этих вопросов имеет несомненный научный и практический интерес, позволяет разработать рекомендации, направленные на повышение

качества обследования пациентов с артериальной гипертонией, раннего выявления больных с высоким риском развития ИБС, усовершенствовать методику диагностики и динамического наблюдения с целью предупреждения развития осложнений.

Цель исследования

Выяснить особенности атеросклеротических изменений коронарных артерий у больных гипертонической болезнью без клинических проявлений ИБС с использованием компьютерной коронароангиографии и определить роль степени повышения артериального давления в развитии атеросклероза.

Задачи исследования

1. Оценить состояние коронарного русла больных артериальной гипертонией по результатам КТ КАГ.
2. Сравнить состояние коронарного русла больных АГ и без артериальной гипертонии по результатам КТ КАГ.
3. Выявить особенности отложения и количество кальция в коронарных артериях по результатам методики Ca-score при КТ КАГ.
4. Сопоставить изменения в коронарных артериях с различными стадиями гипертонической болезни.
5. Сопоставить изменения в коронарных артериях с наличием различных факторов риска.

Научная новизна

По данным одномоментного исследования проведен анализ ангиографических результатов исследования коронарных артерий больных артериальной гипертонией и людей с нормальным артериальным давлением без клинических проявлений ИБС, т.е. на доклинической стадии атеросклеротического поражения, на мультidetекторном субсекундном компьютерном томографе (Siemens Somaton Sensation 16).

Установлены особенности атеросклеротического поражения коронарных сосудов на различных стадиях гипертонической болезни.

Проведено сопоставление содержания кальция в коронарных артериях больных, страдающих гипертонической болезнью и нормотоников, при отсутствии клинических и функциональных проявлений ИБС с определением содержания кальция в коронарных сосудах по методике Ca-score.

Оценено влияние различных факторов риска развития ИБС (ДЛП, НУО, повышенная масса тела) на проявления атеросклероза коронарных артерий.

Практическая значимость работы

Клинико-коронарографические сопоставления позволили выявить выраженную взаимосвязь артериальной гипертонии и атеросклероза, что важно для ранней диагностики атеросклероза и адекватного лечения больных артериальной гипертензией.

Заметное прогрессирование коронароатерогенеза при 2 и 3 стадиях АГ доказывает необходимость раннего начала лечения атеросклероза у больных артериальной гипертонией.

Особого внимания при профилактике и лечении атеросклероза заслуживают больные с сочетанием артериальной гипертонии, патологии углеводного обмена и повышенной массой тела.

Результаты проведенного исследования позволяют рекомендовать метод КТ КАГ для ранней диагностики атеросклероза коронарных артерий.

Внедрение результатов исследования

Разработанный метод комплексной оценки состояния коронарных артерий и подсчет количества кальция в сосудистой стенке внедрены в работу ООО «Городская больница №41» и Муниципального учреждения «Городская клиническая больница №40».

Результаты исследования используются в лекционном материале и при проведении практических занятий со студентами 4, 5, 6 курсов лечебно-профилактического факультета, при подготовке интернов и клинических ординаторов в ГОУ ВПО «УГМА» Росздрава, при проведении образовательных

семинаров по проблеме атеросклероза и АГ с врачами терапевтами, кардиологами и неврологами города Екатеринбурга.

Апробация работы

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на заседаниях проблемной комиссии по кардиологии Уральской государственной медицинской академии (2006, 2010), на третьей конференции пользователей КТ сканерами Siemens Somatom World Meeting (Екатеринбург, 2006), на заседании областного общества терапевтов (2007, 2009), на заседании кафедры внутренних болезней №1 с курсом эндокринологии и клинической фармакологии (2005, 2006, 2007), на Российской научно-практической конференции «Фундаментальные и прикладные проблемы кардиологии» (Санкт-Петербург, 2004), на Российском Национальном конгрессе кардиологов (Москва, 2006), на Национальном конгрессе терапевтов (Москва, 2006), на 7-й международной научно-практической конференции (Москва, 2006).

Публикации.

По теме диссертации опубликовано 14 печатных работ, в том числе одна - в рецензируемом ВАК журнале.

Структура и объем диссертации.

Работа состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованных источников, который содержит 223 источника, в том числе 46 отечественных и 177 зарубежных авторов. Диссертация изложена на 130 страницах, иллюстрирована 29 таблицами, 27 рисунками.

Положения, выносимые на защиту.

1. У больных артериальной гипертонией без клиники ИБС атеросклеротические изменения в коронарных артериях встречаются значительно чаще, чем у людей такого же возраста с нормальным артериальным давлением, ОШ 2,54; 95% ДИ 1,56-4,00, $p=0,015$.

2. АГ приводит к формированию кальцинированных бляшек, ОШ 2,24, (95% ДИ 1,39-3,63, $p=0,001$), расположенных в стенке артерии и не вызывающих сужение просвета сосуда, ОШ 2,41 (95% ДИ 1,14-4,12, $p=0,001$). Достоверно чаще встречается многососудистое поражение, ОШ 1,63 (95% ДИ 1,00-2,64, $p=0,048$) с вовлечением ПМЖА, ОШ 2,27 (95% ДИ 1,43-3,61, $p<0,001$) и диффузными изменениями по длине сосуда, ОШ 2,52 (95% ДИ 1,33-4,77, $p=0,004$).
3. Содержание кальция в коронарных артериях является надежным критерием диагностики коронарного атеросклероза у больных артериальной гипертензией и достоверно чаще встречается при АГ (64,53% больных), чем в группе сравнения (42,33% больных), $p<0,001$.
4. Степень повышения артериального давления связана с развитием прогрессирования атерогенных изменений в коронарных сосудах. Наиболее значимые изменения, особенно при 3 степени АГ, касаются достоверного увеличения доли больных с прогностически неблагоприятным для развития ИБС содержанием кальция в сосудистой стенке ОШ 3,75; 95% ДИ 1,15-12,29, $p=0,021$.
5. Сочетание ДЛП, избыточного веса и НУО у больных АГ является неблагоприятным в плане развития атеросклероза. Шанс выявления патологии коронарных артерий у больных, имеющих указанные факторы риска, достоверно выше, чем в группе без указанных факторов риска.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА ПАТОЛОГИЮ КОРОНАРНЫХ СОСУДОВ

1.1. Современные представления об атеросклерозе

Приоритет в создании и развитии учения об атеросклерозе принадлежит нашему соотечественнику академику Аничкову Н.Н. [31]. С тех пор на протяжении многих лет во всем мире ведется напряженная научно-исследовательская работа по изучению причин, механизмов развития, путей профилактики и лечения этого тяжелого патологического процесса, повреждающего стенку аорты, крупных и средних артерий и приводящего к развитию серьезных сердечно-сосудистых заболеваний.

В настоящее время достигнуты несомненные успехи, однако многие аспекты этиологии и патогенеза атеросклероза остаются неясными. Известно несколько этиологических факторов развития атеросклероза: липидная теория [31], наследственная, инфекционная [58, 106, 112, 134, 156], воспалительная [216]. Большинство авторов атеросклероз рассматривается как полиэтиологическое заболевание.

В соответствии с современными представлениями [7, 91] патогенез атеросклероза рассматривается как сложный многоступенчатый процесс, состоящий из нескольких стадий: долипидная, липоидоз, липосклероз, атероматоз, атерокальциноз, атероматозная язва.

В соответствии с современными представлениями атеросклероз рассматривается не только как медицинская проблема, относящаяся к биологии старения, но также и как социально зависимая проблема. В молодых возрастных группах, атеросклероз выявляется чаще у населения стран с более высоким экономическим потенциалом, а также у жителей городов, людей умственного труда и лиц, подвергающихся стрессам [7, 91].

Атеросклеротические бляшки обнаруживаются примерно у каждого шестого умершего во втором десятилетии жизни и в 95% случаев смерти после 50 лет. Выраженность и распространенность атеросклероза внутри каждой

возрастной группы имеют большие индивидуальные различия в зависимости от пола и возраста. К 70-ти годам эти различия сглаживаются [28].

Для атеросклероза характерно очаговое поражение артерий. Так, в артериях сердца наиболее частая локализация процесса – проксимальный отдел передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии [118].

Скорость роста атеросклеротических бляшек непостоянна, периоды относительного покоя сменяются периодами быстрого прогрессирования. Иногда заболевание характеризуется многолетним бессимптомным течением, которое может внезапно смениться такими проявлениями, как инфаркт миокарда, инсульт или внезапная сердечная смерть. В других случаях течение болезни может приобретать хронический характер, проявляясь стабильной стенокардией напряжения, синдромом перемежающейся хромоты и др. [91].

Включения кальция отсутствуют в стенке нормального сосуда и встречаются исключительно в атеросклеротически измененных артериях. Наличие кальция в коронарных артериях указывает на то, что пациент имеет коронарный атеросклероз [110, 150]. Отсутствие кальция не исключает наличие молодых, нестабильных бляшек, склонных к разрыву, особенно в группе пациентов с высоким риском [151].

Есть предположения [91, 169], что кальцинированные бляшки более стабильны. Такие бляшки преобладают у пациентов с клиникой стабильной стенокардии. Коронарный риск у больных с распространенным отложением кальция и предрасположенностью к ИБС, в следующие 10 лет жизни, в десятки раз выше, чем у больных без отложения кальция [150, 216].

Однако связь между кальцификацией артерий и разрывом атеросклеротических бляшек остается неясной. Некоторые авторы предполагают, что отложение кальция в атеросклеротических бляшках стабилизирует её структуру [76]. Другие утверждают, что кальцификация мелких и средних атеросклеротических бляшек может способствовать их

разрыву из-за наличия в атеросклеротических бляшках тканей с разными физическими характеристиками [23].

Наиболее частая причина тромбоза коронарных артерий – это, так называемые, нестабильные или желтые бляшки, их называют иногда незрелыми [11]. Бляшки с сужением просвета от минимального до умеренного (по данным ангиографии) более всего предрасположены к разрыву и наиболее вероятно могут стать причиной ОИМ у больных без клинических проявлений ИБС [5, 23, 149]. Такие бляшки содержат много липидов и отграничены от просвета сосуда тонкой фиброзной пластинкой (покрышкой), которая обычно инфильтрирована воспалительными клетками [83, 91].

В связи с вышеизложенными фактами становится очевидным, что большое значение в диагностике атеросклероза имеет не только выявление стенозов артерий, но и уточнение характера атеросклеротической бляшки.

1.2. Факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с атеросклерозом

В крупных эпидемиологических исследованиях (Фрамингемское [67, 217], MRFIT [29, 198]) были обнаружены достоверные корреляции между уровнем ОХС, АД, весом, курением, гиподинамией и уровнем смертности от ИБС. В результате этого было сформулировано понятие о факторах риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с атеросклерозом. В настоящее время все эти факторы риска разделяют на модифицируемые и немодифицируемые и рассматривают как ФР ИБС и атеросклероза (см. табл. 1).

Нарушения углеводного обмена являются одними из главных проявлений метаболического синдрома, ведущие механизмы развития которого - инсулинорезистентность и повышенный тонус симпатической нервной системы. Вне зависимости от перехода в сахарный диабет, нарушения углеводного обмена относятся к факторам риска развития как метаболического синдрома [24, 86], так и сердечно-сосудистых заболеваний [147, 220].

В настоящее время в России избыточной массой тела и ожирением страдают более 50% населения [6, 13, 15, 17]. Подтверждена зависимость между ожирением и АД у мужчин и женщин в разных возрастных группах [217], между ожирением и прогрессированием атеросклероза [22]. Стабильное снижение массы тела сопровождается статистически значимым снижением систолического АД [21, 215].

Для развития ССЗ важнее не степень ожирения, а характер распределения жировой ткани. Абдоминальный тип ожирения повышает риск развития ССЗ, являясь независимым фактором повышения АД [14, 26].

Одним из основных метаболических ФР атеросклероза является повышение ОХС [35, 57]. Дальнейшие исследования показали, что не только гиперхолестеринемия, но и другие нарушения липидного обмена играют важную роль в развитии атеросклероза. Большое значение имеет повышение ХС ЛПНП, ТГ и снижение ХС ЛПВП [20, 39].

Факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний связанных с атеросклерозом

Модифицируемые факторы риска		Немодифицируемые факторы риска
Стиль жизни	Клинико-биохимические показатели	
Гиподинамия Курение Высококалорийная диета Злоупотребление алкоголем	Повышение уровня ОХС Повышение ХС ЛПНП Повышение ТГ Снижение ХС ЛПВП Повышение АД Гипергликемия/СД Ожирение Гиперкоагуляция Повышение СРБ Гомоцистеинемия Дисгормоноз	Мужской пол Наследственность Возраст

Данные нескольких проведенных в США и Европе проспективных исследований позволяют с уверенностью считать уровень СРБ плазмы достоверным и независимым фактором сердечно-сосудистого риска. У мужчин среднего возраста повышенный уровень СРБ плазмы был фактором развития ОИМ, ишемического инсульта и атеросклероза периферических артерий. У женщин в постменопаузе повышенный уровень СРБ плазмы являлся фактором смертности от ИБС, ОИМ и ишемического инсульта [40, 121, 170, 188].

По данным Фрамингемского исследования сочетание трех и более факторов сердечно-сосудистого риска (АГ, курение, ожирение, дислипидемия и СД 2 типа) повышает риск развития ИБС в 2,4 раза у мужчин, в 5,9 раз у женщин [67]. Выявление и борьба с ФР имеют огромное значение для профилактики ССЗ. Но ФР могут лишь косвенно указывать на повышение вероятности развития атеросклероза, так как у многих больных атеросклеротические изменения сосудов развиваются и при относительно нормальном липидном спектре [38, 40, 68], не у всех людей с ожирением выявляется тяжелый атеросклероз [14, 22]. Наиболее жестко сцепленным с атеросклерозом ФР является АГ [209]. Прямое исследование состояния сосудистой стенки дает гораздо более точную информацию о развитии патологического процесса.

1.3. Артериальная гипертония – фактор риска коронарного атеросклероза

Несмотря на значительный прогресс клинической медицины, сердечно-сосудистые заболевания, в том числе артериальная гипертония, по-прежнему доминируют в структуре заболеваемости и смертности в развитых странах [25, 31]. В России АГ страдает около 40% взрослого населения [1, 46]. У женщин АГ встречается значимо чаще, чем у мужчин, сочетаясь с ожирением и СД [10].

Многочисленные исследования доказывают наличие прямой взаимосвязи между уровнем артериального давления (АД) и выраженностью атеросклеротического поражения сосудов, а значит риском сердечно-сосудистых осложнений [126, 127, 139, 184]. Мета-анализ MacMahon et al., основанный на результатах 9 проспективных исследований, включивших в общей сложности более 400 000 больных, еще раз подтвердил, что вероятность развития ишемической болезни сердца (ИБС) находится в прямой линейной зависимости от уровня как систолического (САД), так и диастолического (ДАД) АД [127]. Кроме того, АГ является важнейшим прогностическим фактором инфаркта миокарда (ИМ), острого и преходящего нарушения мозгового кровообращения, хронической сердечной недостаточности, общей и сердечно-сосудистой смертности [126, 127, 139, 184].

Известно, что в возникновении ИБС важную роль играют структурные, морфологические и функциональные процессы, приводящие к стенозированию коронарных сосудов и вызывающие нарушения гемодинамики [5, 7, 11, 27]. Развитие АГ в первую очередь связано с возрастными изменениями в сердечно-сосудистой системе (снижение эластичности аорты и крупных артерий, потеря эластичности волокон стенки артерий с отложением коллагена, эластина, гликозаминогликанов и кальция) [32, 78]. Снижение растяжимости артерий может ослабить барорецепторную функцию, что сопровождается повышением уровня норадреналина в плазме. Существенно меняется регуляция целого ряда других гормонов (ренина, ангиотензина, альдостерона, вазопрессина), что также способствует формированию артериальной гипертонии [35, 211]. Все это

приводит к потере сосудами способности реагировать на изменение АД в систолу и диастолу. Атеросклероз усугубляет эту ситуацию, хотя степень его выраженности не коррелирует со степенью повышения АД.

Изменения со стороны сердца в ответ на избыточную нагрузку вследствие высокого системного давления, прежде всего, заключаются в развитии гипертрофии миокарда левого желудочка (ГЛЖ), характеризуемой увеличением толщины его стенки [113]. ГЛЖ как независимый фактор риска сердечно–сосудистых осложнений может сочетаться с ишемией миокарда даже в отсутствие атеросклероза коронарных артерий. В экспериментальных и клинических исследованиях показано, что при ГЛЖ происходит снижение функционального резерва коронарного кровотока, обусловленное рядом механизмов [113]:

- нарушение ауторегуляции тонуса коронарных сосудов;
- морфологические изменения сосудистой стенки, увеличение отношения толщины медиального слоя к диаметру просвета сосуда;
- уменьшение плотности капилляров и резистивных артериол в миокарде;
- несоответствие между темпами прогрессирования ГЛЖ и скоростью неоваскуляризации;
- увеличение давления наполнения ЛЖ, способствующее ухудшению перфузии миокарда, особенно эндокардиальных слоев;
- сдавление коронарных сосудов во время систолы на фоне увеличения объема кровоснабжения миокарда в результате ГЛЖ.

В конечном итоге при ГЛЖ с уменьшением коронарного резерва, развитием диастолической дисфункции левого желудочка, возникновением аритмий и нарушением функции эндотелия происходит ухудшение функции левого желудочка сердца, полость его расширяется, появляются признаки сердечной недостаточности [75]. Кроме того, может развиваться стенокардия, как следствие быстро прогрессирующей коронарной болезни сердца и

повышения потребности миокарда в кислороде, обусловленное увеличением его массы.

В свою очередь, гипертоническая болезнь способствует развитию атеросклероза в связи со следующими причинами:

- повышением проницаемости сосудистой стенки;
- гиперплазией внутренней оболочки артерий;
- склонностью к спастическим их сокращениям;
- тенденцией к активации свертывающих и угнетению противосвертывающих компонентов крови, что дает основание предположить у больных гипертонической болезнью вероятность скрыто протекающего атеросклероза.

В то же время, нарушения липидного состава крови обнаруживаются у 40-85% больных АГ [14, 29, 39, 200]. Следует помнить, что повышение холестерина на 1% приводит к увеличению риска развития ИБС на 2% [133]. У больных АГ наблюдается дислипидемия, проявляющаяся увеличением количества липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) и снижением уровня холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП). Содержание холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) обычно остается в пределах нормы или слегка повышено [29, 30, 39, 139].

Организм человека располагает комплексом прессорных и депрессорных механизмов, которые, будучи хорошо сбалансированными в физиологических условиях, обеспечивают как постоянство, так и пластичность АД. Под влиянием длительного и методического воздействия широкого комплекса внешних и внутренних факторов это динамическое равновесие начинает нарушаться, сдвигаясь в сторону превалирования прессорных механизмов, определяющих повышение АД [32].

В последние годы общепризнанной считается роль эндотелиальной дисфункции (ЭД) в развитии как АГ и ИБС [63], где эндотелий рассматривается как орган-мишень для профилактики и лечения патологических процессов,

приводящих или реализующих развитие как атеросклеротического поражения сосудов, так и АГ.

Дисбаланс между прессорной и депрессорной системами регуляции тонуса сосудов вызывает на начальных этапах повышение уровня АД, а впоследствии стимулирует процессы ремоделирования сердечно-сосудистой системы, затрагивающие левый желудочек, магистральные и регионарные сосуды, а также микроциркуляторное русло. На уровне коронарных артерий ЭД стимулирует атерогенез, приводящий к формированию, а в конечном итоге, к дестабилизации бляшки, ее разрыву и развитию инфаркта миокарда (ИМ) [23, 76, 182]. Особый интерес вызывает тот факт, что нарушения эндотелий-зависимой регуляции тонуса коронарных артерий создают дополнительный динамический стеноз к уже имеющемуся анатомическому.

Барьерная роль эндотелия сосудов как активного органа определяет его главную роль в организме человека — поддержание гомеостаза путем регуляции равновесного состояния противоположных процессов: тонуса сосудов (вазодилатация/вазоконстрикция); анатомического строения сосудов (синтез/ингибирование факторов пролиферации); гемостаза (синтез и ингибирование факторов фибринолиза и агрегации тромбоцитов); местного воспаления (выработка про- и противовоспалительных факторов) [106, 112].

Необходимо заметить, что каждая из четырех функций эндотелия, определяющая тромбогенность сосудистой стенки, воспалительные изменения, вазореактивность и стабильность атеросклеротической бляшки, напрямую или косвенно связана с развитием, прогрессированием атеросклероза, АГ и их осложнений. Хорошо известно, что главные факторы риска атеросклероза, такие как гиперхолестеринемия АГ, сахарный диабет, курение, гипергомоцистеинемия, сопровождаются нарушением эндотелий-зависимой вазодилатации как в коронарном, так и в периферическом кровотоке [67, 197].

На определенном этапе факторы сердечно-сосудистого риска нарушают тонкий баланс между важнейшими функциями эндотелия, что, в конечном

итоге, реализуется в прогрессировании атеросклероза и сердечно-сосудистых инцидентах.

Так, например, при гиперхолестеринемии происходит аккумуляция холестерина ЛПНП плотности на стенках сосудов. Холестерин окисляется, при этом высвобождаются кислородные радикалы, что опять-таки привлекает моноциты. Они могут проникать в сосудистую стенку и, взаимодействуя с окисленными ЛПНП, усиливать высвобождение кислородных радикалов. Таким образом, эндотелий оказывается под воздействием окислительного стресса, под которым понимают усиленное разложение NO кислородными радикалами, что приводит к ослаблению вазодилатации. Соответственно, у пациентов с гиперхолестеринемией наблюдается парадоксальная вазоконстрикция после стимуляции ацетилхолином [35, 139, 200, 212].

При этом следует помнить о том, что не только эндотелиальная дисфункция способствует формированию и прогрессированию того или иного сердечно-сосудистого заболевания, но и само заболевание нередко способно усугублять эндотелиальное повреждение. Примером такой взаимозависимости может служить ситуация, которая имеет место при АГ. Длительное воздействие повышенного АД на стенку сосудов, в конечном счете, может привести к дисфункции эндотелия, в результате чего возрастет тонус гладких мышц сосудов, и будут запущены процессы сосудистого ремоделирования, одним из проявлений которого является утолщение меди — мышечного слоя сосуда, и соответственно уменьшится диаметр просвета [63,75,]. Как известно, артериолы, основной функцией которых является поддержание периферического сосудистого сопротивления, имеют мощную медию и относительно небольшой просвет, и за счет этого даже незначительное сужение просвета (результат сосудистого ремоделирования) будет сопровождаться существенным ростом периферического сопротивления. Повышение сосудистого сопротивления — один из ключевых факторов становления и

прогрессирования АГ. Таким образом, порочный круг замыкается, когда оба патологических процесса стимулируют друг друга.

Важнейшим фактором эндотелиальной дисфункции является также хроническая гиперактивация РААС, которая наблюдается при АГ. Основная часть ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) расположена непосредственно на мембране эндотелиальных клеток [211, 212]. Участие АПФ в регуляции сосудистого тонуса реализуется через синтез ангиотензина-II (АТ-II), оказывающего мощное вазоконстрикторное действие посредством стимуляции АТII-рецепторов гладкомышечных клеток сосудов. Другой механизм, более сопряженный с собственно эндотелиальной дисфункцией, связан со способностью АПФ ускорять деградацию брадикинина.

Нежелательные гемодинамические и структурные изменения, сопровождающие гипертонию, действуют однонаправленно с повышением уровня липидов, что приводит к очаговому отложению липидных частиц в стенке артерий и образованию в дальнейшем атеросклеротической бляшки [200, 212].

Таким образом, АГ является достоверным фактором риска, стимулирующим развитие и утяжеляющим течение атеросклеротического поражения коронарных артерий.

1.4. Инструментальная диагностика атеросклероза

Большим успехом в изучении атеросклероза было развитие и внедрение в клиническую практику рентгеноконтрастного метода исследования сосудов – ангиографии и, как частного варианта для оценки состояния коронарных артерий - коронароангиографии. Основными задачами КАГ являются выявление и определение степени сужения коронарных артерий.

Инвазивная КАГ - это рентгенографическая визуализация коронарных артерий с помощью интракоронарной инъекции рентгеноконтрастного вещества с использованием специальных внутрисосудистых катетеров [12, 157]. Проводится коронароангиография, как диагностическая процедура, с целью подтверждения или исключения диагноза ИБС. Кроме того, при установленном диагнозе ИБС, КАГ применяется не только с диагностической целью, но также с целью планирования тактики лечения (проведения различных типов операций реваскуляризации миокарда), или же эндоваскулярных лечебных вмешательств.

Хотя инвазивная коронарография была и продолжает оставаться «золотым стандартом» для обнаружения, уточнения степени и протяженности коронарного стеноза [122], для этой методики существуют ограничения. Диагностика проводится пациентами с поздними стадиями атеросклероза. Основная масса исследований по лечению атеросклероза и ИБС под контролем ангиографии [5, 91, 149, 168], оценивает лишь просвет сосуда, но не состояние стенки артерий, что связано со спецификой метода [83, 121].

Оценить наличие атеросклеротических бляшек находящихся в стенке сосуда и не вызывающих сужение его просвета, а также процессы их прогрессирования или регрессирования, с использованием метода КАГ не предоставляется возможным. В тоже время прояснение вышеуказанных моментов имеет большое практическое значение, т.к. именно молодые небольшие бляшки, находящиеся в толще стенки сосуда, являются причиной острых сосудистых катастроф без предшествующего анамнеза ИБС [11, 83].

Кроме того, традиционная коронарография являясь инвазивной процедурой требует госпитализации пациентов в клинику, имеет осложнения (1,7%) и ограниченную летальность (0,11%), а также достаточно высокую стоимость [12, 122].

Новым шагом в исследовании артерий явились внутрисосудистое ультразвуковое исследование (ВСУЗИ) и внутрисосудистая манометрия (ВСМ). Они являются современными методами диагностики, позволяющими получить новый уровень информации по сравнению с коронарной ангиографией (COMIUS [221], MUSIC [95], SIPS [99], CRUISE [98]). ВСУЗИ имеет ряд преимуществ перед КАГ, прежде всего возможность визуализации всех структур стенки с высоким разрешением, прямую, а не косвенную визуализацию бляшки, возможность ее дифференцированной оценки и отсутствие необходимости введения контрастного вещества [17, 161].

ВСУЗИ обеспечивает получение только анатомической информации. ВСМ позволяет получить данные о функциональном состоянии сосудистого русла и определить гемодинамическую значимость стенозов [64, 163].

Комплексный метод исследования коронарных сосудов, включающий в себя выполнение ангиографии, внутрисосудистого ультразвукового исследования, внутрисосудистой манометрии, является высокоинформативным способом анатомической и функциональной оценки коронарного русла и в настоящее время может быть определен как современный стандарт обследования пациентов с ишемической болезнью сердца [17, 161, 165, 204]. Существенным недостатком перечисленных методов является их инвазивность и необходимость катетеризации сосудов.

Рентгеновская компьютерная томография является одним из часто используемых в современной медицине лучевых методов диагностики [37, 41], за создание которого была присуждена Нобелевская премия. Однако в течение длительного времени она редко применялась для исследований сердца и сосудов. Это было связано с низкой скоростью получения срезов посредством

традиционных компьютерных томографов. У этих приборов время оборота трубки сопоставима с длительностью сердечного цикла. Практически единственной разновидностью компьютерной томографии, пригодной для получения изображений сердца, оставалась электронно-лучевая томография (ЭЛТ), появившаяся в 1984 году [41, 100, 162].

С 1998 года, после появления спиральной многосрезовой компьютерной томографии (МСКТ), этот метод стал широко применяться для исследований сердца и сосудов. В последние годы популярность МСКТ постоянно возрастает.

Одно из важнейших следствий бурного развития МСКТ - внедрение этого метода для получения изображений коронарных артерий. Потребность в проведении коронарной ангиографии огромна, что определяет широкое распространение КТ КАГ для диагностики атеросклероза коронарных артерий и оценки проходимости венозных и артериальных коронарных шунтов [37, 49, 137, 190].

МСКТ коронарных артерий обеспечивает короткое время исследования, отсутствие артефактов от дыхания и движений пациента. КТ КАГ обеспечивает высокую разрешающую способность и создание трехмерных реконструкций сердца. КТ КАГ позволяет обнаружить наличие кальция в стенках коронарных артерий и дать количественную оценку его содержания (ранняя диагностика атеросклероза) и не требует катетеризации сосудов [41, 105, 190].

Существуют 2 методики КТ-исследования сердца и коронарных артерий:

Первая – количественная оценка кальциноза венечных артерий для ранней диагностики коронарного атеросклероза [41, 49].

Вторая – собственно коронарография [37, 41]. Субсекундная компьютерная томография сердца и коронарных артерий с введением контрастного вещества в локтевую вену, при ретроспективной синхронизации получаемых данных с ЭКГ, относительно сердечного цикла [109].

1.5. Возможности компьютерной томографии коронарных сосудов

Использование МСКТ сканера с 16 рядами детекторов при исследовании коронарных артерий позволяет быстро получить тонкие срезы [109, 126]. Средняя длительность сканирования при КТ КАГ составляет 25 секунд. Оптимальная ЧСС для проведения исследования 55 - 65 ударов в минуту. Результаты изображения коронарной артерии показывают высокую корреляцию со стенозом, диагностированным при катетеризации сердца. Компьютерная томография дает большую диагностическую точность, имеет очень высокое разрешение, которое позволяет исследовать коронарные бляшки [87, 96, 139], дает хорошее 3-х мерное изображение внутрисердечных и эпикардиальных контуров левого желудочка у пациентов с патологией коронарных артерий [130, 162]. Главное ограничение – отсутствие синусового ритма и ЧСС больше 65 ударов в минуту [48, 96, 142].

Только в США ежегодно, более чем у 1 миллиона больных, КАГ делается исключительно для диагностических целей. Следовательно, есть потребность в безопасной, менее травматичной технике для исследования коронарной артерии [143].

Компьютерная томография обеспечивает получение дополнительной информации об артериальной стенке и структурах, окружающих артерии [158, 164], оценивает просвет магистральных стволов коронарных артерий, определяет общее количество кальция и характер атероматозного поражения (кальцинированные и мягкие бляшки) [71, 168, 191, 195]. КТ КАГ может быть использована для идентификации пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний [41, 107].

Mollet [155] и Hoffmann с соавторами [55, 79] предлагают использовать эту технику для пациентов с подозрением на патологию коронарных артерий. На рисунке 3 представлена 3-х мерная реконструкция венечных артерий, наглядно показывающая стеноз проксимального сегмента ПМЖА. На данном этапе, методика не позволяет дифференцировать между собой нестабильные

богатые липидами мягкие и более безопасные фиброзные бляшки, что отрицает возможность прогнозирования острого коронарного синдрома [79].

В то же время известно, что кальциноз коронарных артерий – достоверный маркер атеросклероза. На основании оценки степени и распространенности кальцинации коронарных артерий разработан скрининговый критерий Агатстона - Ca-score, позволяющий предсказывать вероятность возникновения стенозирования, т.е. может использоваться с целью диагностики субклинического атеросклероза. Счет кальция (Ca-score) может быть использован для идентификации бессимптомных пациентов с факторами риска [138, 169, 186, 205], по некоторым данным с тремя и более факторами риска [136, 152], а также с атипичным болевым синдромом. У пациентов с умеренным или большим количеством кальция наблюдается более распространенный атеросклероз [117, 168, 169]. У бессимптомных пациентов с большим количеством кальция в дальнейшем вероятно появление клиники ИБС [8, 205].

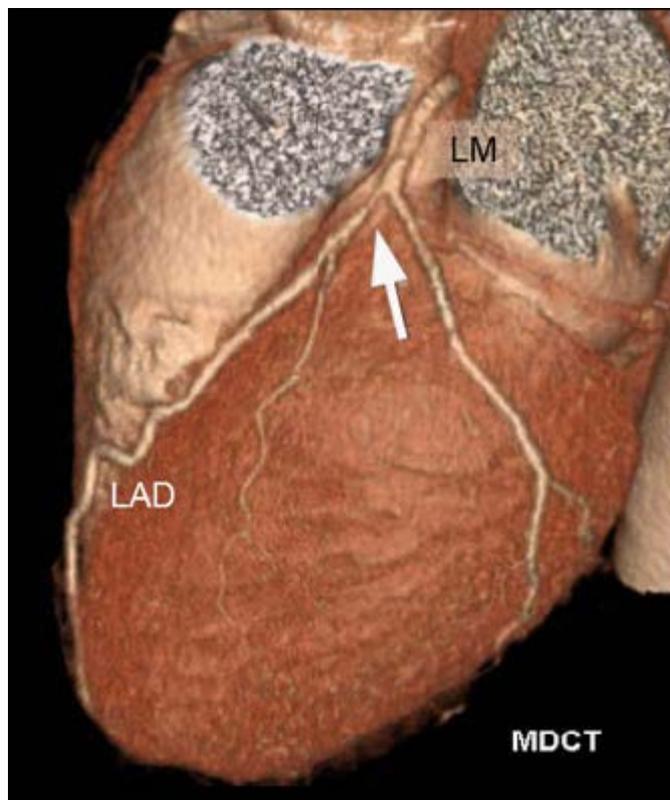


Рисунок 1. Стеноз ПМЖА

У большинства пациентов, имеющих низкое содержание кальция, исключается потребность в дальнейшем инвазивном исследовании [176].

Количественная оценка кальция помогает в определении распространенности поражения коронарного русла, имеет высокую прогностическую ценность для ИБС и указывает на необходимость стентирования или шунтирования коронарных артерий [131, 138, 182, 202]. Прогностическая значимость кальциноза коронарных артерий проявляется независимо от стандартных факторов риска [8, 54, 58, 61], и в будущем коронарный кальциноз будет играть важную роль для пациентов со средним риском [66, 178]. Однако традиционные факторы риска слабо коррелируют с уровнем кальция в артериях, повышение кальция может быть у пациентов с единичными факторами риска [108, 136]. Общее количество коронарного кальция, коррелирует с количеством атеросклеротических бляшек [59, 171, 178, 201]. Чем больше количество кальция в сосуде, тем больше атеросклеротических бляшек у больных, и больше вероятность окклюзии коронарных артерий [51, 52, 201].

Половина впервые выявленных коронарных событий (включая внезапную кардиальную смерть) встречается у бессимптомных больных [189].

В исследовании Paolo Raggi [179] наблюдалось 817 бессимптомных пациентов в течение $2,2 \pm 1,3$ лет. ОИМ перенесли 45 человек с количеством кальция 147 ± 152 ед., у пациентов с кальцием 63 ± 128 ед. за это время ОИМ не было выявлено ($p < 0,001$).

Нестабильная бляшка содержит меньшее количество кальция [101] или вообще может не содержать кальций [113, 205].

Метод МСКТ может обнаружить не только кальцинированные, но и мягкие бляшки, т.е. выявлять ранние стадии атеросклероза. При обследовании 68 человек с факторами риска S. Schroeder с соавторами показал, что 55% больных имели кальций в коронарных артериях. Половина из них имели мягкие

бляшки, 45% больных не имели кальций в коронарных сосудах, и только 10% из них имели мягкие бляшки [191].

Таким образом, метод МСКТ может быть рекомендован:

1. Для дифференциальной диагностики у пациентов с болевым синдромом в грудной клетке неясной этиологии и решения вопроса о необходимости углубленного обследования (атеросклеротическое поражение коронарных артерий).
2. Для определения бессимптомных пациентов с высоким содержанием кальция в коронарных артериях, т.к. эта группа пациентов может быть рассмотрена как группа повышенного риска развития ИБС.
3. Для определения прогрессирования коронарного атеросклероза при проведении повторных обследований.

1.6. Сравнение инвазивной коронарографии и компьютерной томографии коронарных сосудов

Как было указано выше, инвазивная коронарография применяется для диагностики и лечения ИБС, позволяет хорошо видеть просвет сосуда и более точно определять степень стеноза.

Метод КТ КАГ используется для диагностики атеросклероза, позволяет видеть атеросклеротические бляшки не только с ростом в просвет сосуда [53, 56, 77, 166], но также со смешанным ростом и экстравазальным ростом (в сосудистую стенку), позволяет определить характер бляшки – кальцинированная, мягкая. На рисунке 2 показаны результаты инвазивной коронарографии (ИКАГ) и КТ КАГ

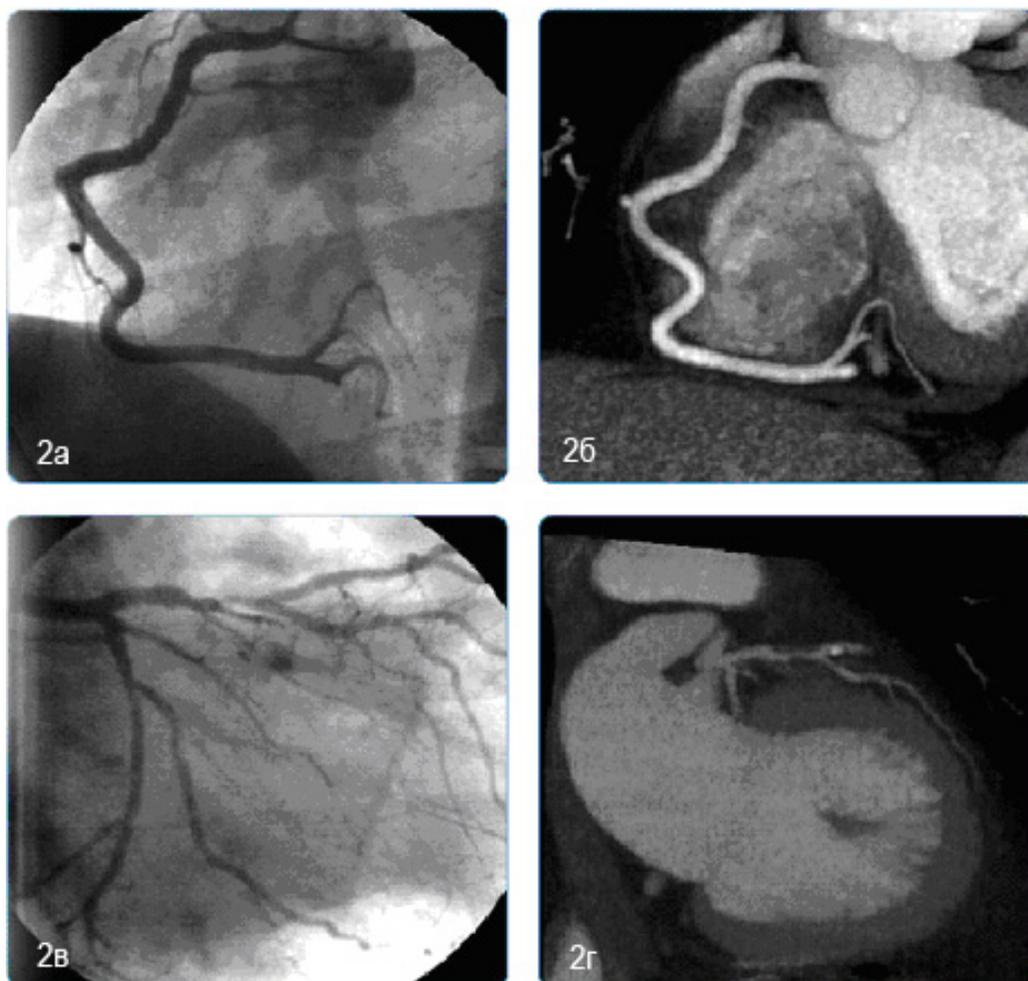


Рисунок 2. Сравнение инвазивной коронарографии и КТ КАГ

(а, б – ИКАГ и КТ КАГ ПКА без патологии, в, г – ИКАГ и КТ КАГ с гемодинамически значимым стенозом ПМЖА).

Большое число исследований посвящено сравнению чувствительности и специфичности обсуждаемых методов. МСКТ-16 позволяет точно обнаружить обструкцию коронарной артерии. Доказана высокая чувствительность и специфичность КТ КАГ (см. табл. 2) [40, 43, 45, 50, 154, 166, 170, 183].

Таблица 2

Чувствительность и специфичность МСКТ

МСКТ с 16-срезовый	n	Чувствительность	Специфичность
Nieman	59	95 %	86 %
Ropers	77	92 %	93 %
Marano	57	93 %	98 %
Pasowicz	88	95 %	93 %

МСКТ по сравнению с обычной коронарографией, для определения стеноза коронарных артерий у пациентов с подозрением на патологию венечных артерий, имеет большую чувствительность и специфичность [119, 157].

По мнению других авторов [77], при сравнении диагностической точности МСКТ с 16 рядами детекторов - не было установлено преимуществ по сравнению с инвазивной коронарографией.

При отсутствии изменений на КТ КАГ инвазивную вазографию не делают, положительные результаты на КТ КАГ (значимый стеноз) должны быть подтверждены инвазивной коронарографией [141].

КТ КАГ может играть важную роль при первичной диагностике патологии коронарных артерий у пациентов с очень низкой клинической вероятностью этого, при подозрении на стеноз коронарных артерий, но не в оценке точной степени стеноза [119]. При диагностировании патологии коронарных артерий, этот метод может использоваться как дополнение к диагностической инвазивной коронарографии [71, 144].

Таким образом, учитывая инвазивность КАГ, интерес к атравматической КТ КАГ увеличивается, делая ее полезной для ранней скрининговой диагностики развития болезни. КТ КАГ лучше проводить при подозрении или в начальной стадии коронарной болезни для оценки доклинического поражения коронарных артерий [140], т.е. для диагностики коронарного атеросклероза.

ГЛАВА 2. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ, МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Организация исследования

Исследование проведено на кафедре внутренних болезней №1 с курсом эндокринологии и клинической фармакологии (заведующий - проф., д.м.н. О.Г. Смоленская) Уральской государственной медицинской академии (ректор – проф., д.м.н. С.М. Кутепов) на базе кардиологического и терапевтического отделения Городской клинической больницы №41 г. Екатеринбурга в период с 2005 по 2008 годы.

В рамках исследования на условиях информированного добровольного согласия наблюдалось 304 пациента, которые проходили обследование в вышеуказанных отделениях по проблемам диагностики и лечения артериальной гипертонии, ИБС. КТ КАГ проводилась для визуализации коронарных артерий в целях уточнения степени их атеросклеротического поражения и выяснения причины сердечно-болевого синдрома. Исследование носило характер открытого одномоментного, сравнительного исследования.

Исследования проводились под контролем этического комитета ГБ №41 в строгом соответствии с требованиями ICH GCP. Все больные подписывали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Для достижения поставленных целей и решения задач работы были сформулированы критерии включения пациентов в исследование и исключения из него, согласно которым проведен анализ полученных результатов.

Критерии включения в исследование:

1. Мужчины и женщины.
2. Возраст от 35 до 65 лет.
3. Больные гипертонической болезнью (ГБ) без клинических признаков ИБС.
4. Больные без ИБС и ГБ, с наличием сердечно-болевого синдрома.

Критерии исключения из исследования:

1. Возраст менее 35 лет или более 65 лет.
2. Беременность.
3. ИБС.
4. Нарушения ритма сердца и проводимости.
5. ХСН более 2 функционального класса.
6. Хроническая почечная и печеночная недостаточность более 1 степени.
7. Невозможность задержки дыхания (для исключения артефактов при КТ КАГ).
8. Непереносимость контрастного вещества при проведении КТ КАГ.

После проведения комплексного обследования все больные были разделены на две группы по следующим признакам:

1. Основная группа - наличие ГБ, 141 человек.
2. Группа без ГБ (группа сравнения), 163 человека.

Гипертоническая болезнь оценивалась по уровню повышения артериального давления в соответствии с классификацией ВОЗ, 2009 г. (см. табл. 3) [18, 206]. Диагностические критерии нарушений углеводного обмена (гликемии натощак, нарушения толерантности к глюкозе, сахарного диабета 2 типа) оценивались по рекомендациям ВОЗ 2009 г. [207]. Степень ожирения определялась по индексу массы тела от 30 кг\м², избыточная масса тела определялась по индексу массы тела от 25 кг\м².

Таблица 3

Классификация гипертонической болезни

Степени ГБ	Артериальное давление (мм. рт. ст.)	
	САД	ДАД
1 ст	140-159	90-99
2 ст	160-179	100-109
3ст	≥180	≥110

2.2. Характеристика основной группы больных

В основную группу вошли 141 пациент с повышением артериального давления. Клиническая характеристика пациентов основной группы представлена в таблице 4.

Средний возраст больных составил $52,96 \pm 7,6$ лет. 51,3% больных имели возраст от 50 до 59 лет. Было обследовано 127 мужчины (90,07%) и 14 женщин (9,92%).

Половой состав обследованной группы несколько отличается от среднестатистических данных по России (1, 18) в сторону увеличения количества мужчин, что обусловлено особенностями контингента больных в ГБ №41.

Таблица 4

Клиническая характеристика пациентов основной группы

Кол-во	N=141	
Возраст, М ± σ	52,96±7,6	
Мужской пол	127 (90,07%)	
Женский пол	14 (9,92%)	
ГБ 1 ст	33 (23,40%)	
ГБ 2 ст	94 (66,66%)	
ГБ 3 ст	14 (9,92%)	
САД, мм. рт. ст.	148,12±19,6	
ДАД, мм. рт. ст.	93,44±11,4	
ДЛП	100 (70,92%)	
Гипергликемия натощак	11 (7,80%)	48 (34,04%)
Нарушение толерантности к глюкозе	19 (13,47%)	
СД 2 типа	18 (12,76%)	
Нормальная масса тела	61 (43,26%)	
Избыточная масса тела	24 (17,02%)	
Ожирение	56 (39,71%)	

В основной группе чаще встречались пациенты с АГ II степени - 94 человека (66,66%). У 33 человек (23,40%) - АГ I степени, у 14 человек (9,92%) - АГ III степени. Данные представлены на рисунке 3.

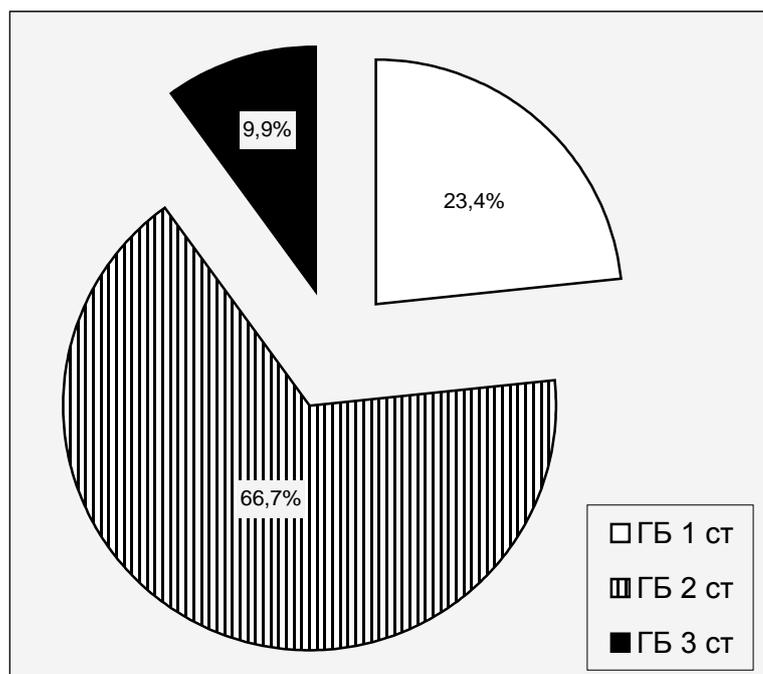


Рисунок 3. Артериальная гипертензия по степени тяжести у пациентов основной группы.

Средний уровень САД у пациентов основной группы составил $148,12 \pm 19,6$ мм. рт. ст.; ДАД - $93,44 \pm 11,4$ мм. рт. ст.

Несмотря на преобладание больных АГ 2 ст (66,66%) средние цифры АД по группе незначительно превышают верхнюю границу нормы, что связано с регулярным приемом гипотензивных препаратов.

Все больные АГ принимали от 1 до 3 гипотензивных препаратов.

У всех больных исследовался липидный спектр. Результаты исследования липидного спектра сыворотки крови представлены в таблице 5.

Уровень ОХС в группе составил $5,99 \pm 1,09$ ммоль/л, ХС ЛПНП - $3,45 \pm 0,98$ ммоль/л, ХС ЛПВП - $1,68 \pm 0,39$ ммоль/л, ХС ЛПОНП - $0,85 \pm 0,38$ ммоль/л, ТГ - $2,01 \pm 1,17$ ммоль/л, КА - $2,68 \pm 0,98$. Очень скромные изменения в липидном спектре больных с нарушением артериального давления можно объяснить тем, что большинство из них - 92 пациента (65,3%), на фоне трех факторов риска (АГ, ДЛП и СД 2 типа) принимали статины.

Отмечено значимое увеличение ОХС и ХС ЛПНП ($p < 0,05$) у пациентов с ГБ 2 ст по сравнению с пациентами страдающими ГБ 1 ст, а также тенденция

нарастания ХС ЛПОНП и ТГ ($p < 0,05$) по мере прогрессирования степени артериальной гипертензии.

48 пациентов имели нарушение углеводного обмена, из них 18 (12,76%) человек - СД 2 типа; 19 (13,47%) – нарушение толерантности к глюкозе и 11 (7,80%) пациентов – гипергликемию натощак.

Таблица 5

Показатели липидного спектра и гликемии больных основной группы

Показатель ($M \pm \sigma$)	Основная группа n =141	ГБ 1 ст n =33	ГБ 2 ст n =94	ГБ 3 ст n =14	P_{3-4} P_{3-5} P_{4-5}
1	2	3	4	5	6
ОХС, ммоль/л	5,99±1,09	5,62±1,09	6,07±1,04	6,34±1,27	0,025 0,098 0,321
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,45±0,98	3,12±0,94	3,54±0,94	3,52±1,29	0,039 0,274 0,840
ХС ЛПОНП, ммоль/л	0,85±0,38	0,79±0,34	0,84±0,37	1,11±0,47	0,523 0,044 0,030
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,68±0,39	1,65±0,35	1,69±0,39	1,70±0,43	0,967 0,861 0,934
ТГ, ммоль/л	2,01±1,17	1,83±0,95	1,94±1,09	2,94±1,71	0,590 0,029 0,024
КА	2,68±0,98	2,49±1,01	2,73±0,96	2,91±1,14	0,051 0,133 0,402
Гликемия натощак, ммоль/л	6,06±2,16	6,38±2,49	5,74±1,58	7,55±3,78	0,461 0,427 0,180
После углеводной нагрузки, ммоль/л*	7,25±3,25	7,42±3,20	7,03±3,17	8,85±4,54	0,785 0,734 0,668

* Углеводная нагрузка предполагает измерение сахара через 2 часа после приема 75 г. глюкозы (при СД 2 типа – после обычного завтрака).

Пациенты с избыточной массой тела и ожирением составили 56,73% (80 человека), средний показатель ИМТ $32,67 \pm 5,03 \text{ кг}\backslash\text{м}^2$. Из них ожирение с ИМТ $\geq 30 \text{ кг}\backslash\text{м}^2$ было выявлено у 56 (39,71%) человек (см. рисунок 4). Средний показатель ИМТ у этих больных составил $34,26 \pm 4,90 \text{ кг}\backslash\text{м}^2$. Нормальная масса тела была у 61 (43,26%) больных с ИМТ $23,97 \pm 0,19 \text{ кг}\backslash\text{м}^2$.

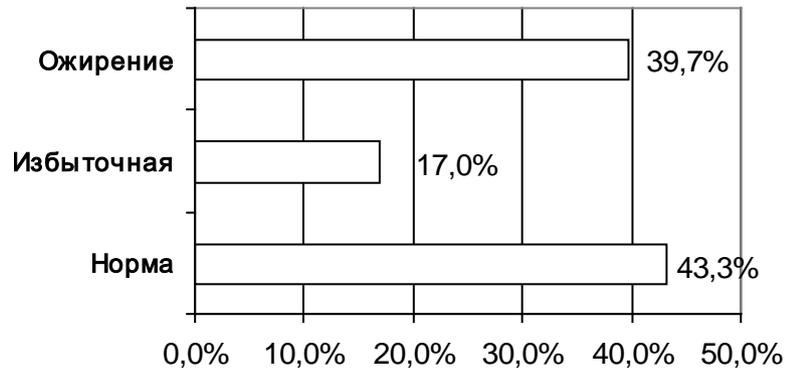


Рисунок 4. Частота избыточной массы тела и ожирения в основной группе.

2.3. Характеристика группы сравнения

В группу сравнения было включено 163 пациента без клинических проявлений ИБС и повышения артериального давления. Причиной обследования явился сердечно-болевой синдром неясного генеза, который при проведении тщательного обследования (ЭКГ, ВЭМ, Холтер ЭКГ) не укладывался в диагноз ИБС. После проведения дополнительных исследований (рентгенография позвоночника, ФГДС) у 42 (25,8%) больных был выявлен остеохондроз позвоночника, у 121 (74,2%) больных - патология ЖКТ (эрозивный гастрит, язвенная болезнь желудка или 12 п.к., ГЭРБ, хронический панкреатит, ЖКБ).

Клиническая характеристика больных группы сравнения представлена в таблице 6. Средний возраст больных составил $52,31 \pm 8,4$ года. 51,7% больных имели возраст от 50 до 59 лет. Было обследовано 142 (87,11%) мужчин и 21 женщина (12,88%).

Таблица 6

Клиническая характеристика группы сравнения

Кол-во	N=163	
Возраст, М ± σ	52,31±8,4	
Мужской пол	142 (87,11%)	
Женский пол	21 (12,88%)	
САД, мм. рт. ст.	121,04±6,0	
ДАД, мм. рт. ст.	86,70±5,9	
ДЛП	79 (48,47%)	
Гипергликемия натощак	6 (3,68%)	13 (7,97%)
Нарушение толерантности к глюкозе	3 (1,84%)	
СД 2 типа	4 (2,45%)	
Нормальная масса тела	110 (67,48%)	
Избыточная масса тела	43 (26,38%)	
Ожирение	10 (6,13%)	

Пациенты с нормотонией имели средний уровень САД - $121,04 \pm 6,0$ мм. рт. ст., ДАД - $86,70 \pm 5,9$ мм. рт. ст.

Результаты исследования липидного спектра сыворотки крови и уровня гликемии представлены в таблице 7. Уровень ОХС в группе составил $5,61 \pm 0,85$ ммоль/л, ХС ЛПНП - $3,07 \pm 1,0$ ммоль/л, ХС ЛПВП - $1,81 \pm 0,28$ ммоль/л, ХС ЛПОНП - $0,7 \pm 0,40$ ммоль/л, ТГ - $1,67 \pm 0,98$ ммоль/л, КА - $2,17 \pm 0,82$.

Таблица 7

Показатели липидного спектра и гликемии у больных группы сравнения

Показатель	n = 163 (M ± σ)
ОХС	$5,61 \pm 0,85$
ХС ЛПНП	$3,07 \pm 1,02$
ХС ЛПОНП	$0,70 \pm 0,40$
ХС ЛПВП	$1,81 \pm 0,28$
ТГ	$1,67 \pm 0,98$
КА	$2,17 \pm 0,82$
Гликемия натощак, ммоль/л	$5,54 \pm 1,37$
Гликемия после нагрузки, ммоль/л	$7,31 \pm 1,95$

У 13 пациентов было выявлено нарушение углеводного обмена, из них: 4 (2,45%) человека с СД 2 типа; 3 (1,84%) - с нарушением толерантности к глюкозе и 6 (3,68%) пациентов с гипергликемией натощак.

Ожирение было выявлено у 10 (6,13%) пациентов. Средний показатель ИМТ у этих больных составил $34,04 \pm 2,95$ кг/м². У 43 (26,4%) больных - избыточная масса тела с ИМТ $27,14 \pm 0,69$ кг/м², у 110 (67,48%) человек ИМТ не превышал 25 кг/м² (рисунок 5).

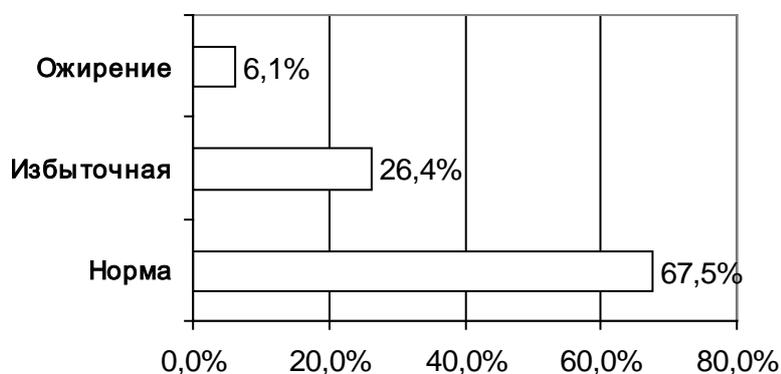


Рисунок 5. Частота избыточной массы тела и ожирения в группе сравнения

2.4. Сравнительная характеристика исследуемых групп больных

При сравнительном анализе основных показателей клинической характеристики больных основной группы и группы сравнения (см. табл. 8) было установлено, что по основным демографическим показателям (средний возраст, половой состав) сравниваемые группы достоверно не отличались.

Таблица 8

Клиническая характеристика пациентов основной группы и группы сравнения

Показатель	Основная группа, n = 141	Группа сравнения, n = 163	P
Средний возраст, М ± σ	52,96±7,62	52,31±8,41	0,741
Мужчины, n (%)	127 (90,07%)	142 (87,11%)	0,090
Женщины, n (%)	14 (9,92%)	21 (12,88%)	0,113
САД, мм. рт. ст.	148,12±19,61	121,04±6,01	<0,001
ДАД, мм. рт. ст.	93,44±11,43	86,70±5,92	<0,001
ДЛП, n (%)	100 (70,92%)	79 (48,47%)	<0,001
Нарушение углеводного обмена, n (%)	48 (34,04%)	13 (7,97%)	0,001
Избыточная масса тела, n (%)	24 (17,02%)	43 (26,38%)	<0,001
Ожирение, n (%)	56 (39,71%)	10 (6,13%)	<0,001

Достоверные отличия касались основных характеристик, по которым были сформированы группы - уровень систолического и диастолического давления, а также наличие факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Нарушение углеводного и липидного обмена, избыточная масса тела пациентов встречались у больных АГ достоверно чаще, чем в группе сравнения.

Средние цифры систолического и диастолического давления основной группы (148,12±19,6 и 93,44±11,4 мм.рт.ст.) достоверно превышали значения пациентов группы сравнения (121,04±6,0 и 86,7±5,9 мм.рт.ст.), $p < 0,001$.

Нарушение углеводного обмена чаще выявлялись в основной группе – 48 (34,04%) больных, чем в группе сравнения – 13 (7,97%) пациентов, $p = 0,001$.

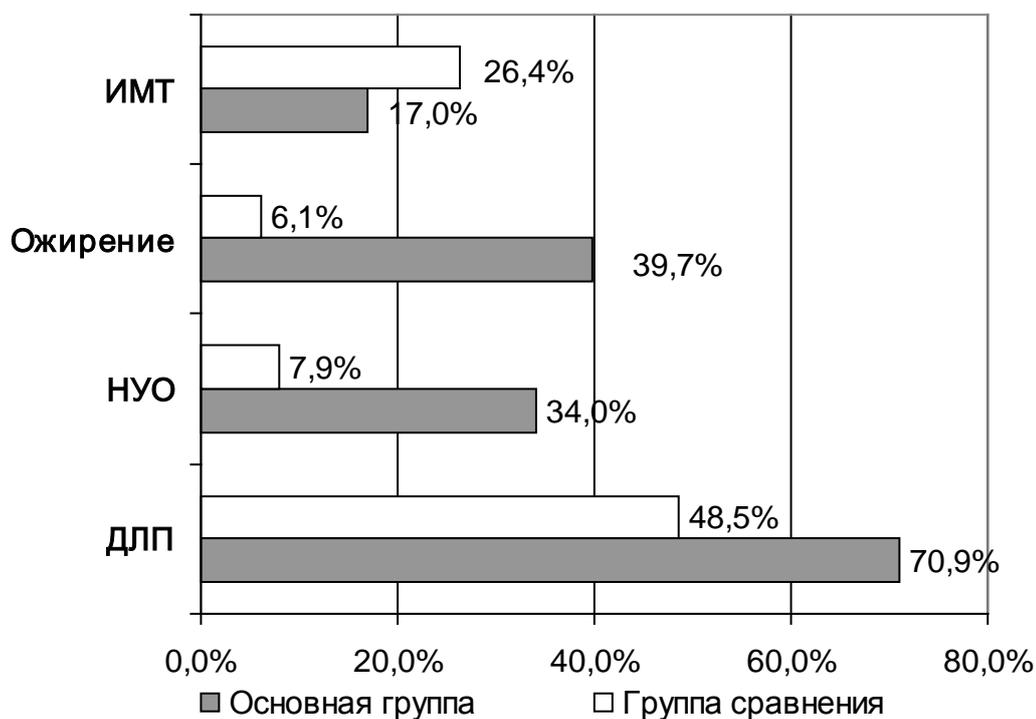


Рисунок 6. Частота встречаемости факторов риска у пациентов с АГ и в группе сравнения

Ожирение имелось у 56 больных (39,7%) основной группы и у 10 пациентов (6,1%) группы сравнения, $p < 0,001$. В основной группе 24 (17%) человек страдали избыточной массой тела, что достоверно ниже группы сравнения – 43 (26,4%) пациента, $p < 0,001$.

Сравнительная характеристика показателей уровня гликемии и липидного спектра представлена в таблице 9.

Достоверные отличия касались показателей липидного обмена, в частности значения ОХС ($5,99 \pm 1,09$ и $5,61 \pm 0,85$), ХС ЛПНП ($3,45 \pm 0,98$ и $3,07 \pm 1,0$), ХС ЛПОНП ($0,85 \pm 0,38$ и $0,7 \pm 0,40$), ХС ЛПВП ($1,68 \pm 0,39$ и $1,81 \pm 0,28$), ТГ ($2,01 \pm 1,17$ и $1,67 \pm 0,98$) и КА ($2,68 \pm 0,98$ и $2,17 \pm 0,82$) в основной группе выше чем в сравнительной, $p = 0,001$.

Уровни гликемии натощак у сравниваемых групп ($6,06 \pm 2,16$ ммоль/л и $5,54 \pm 1,37$ ммоль/л, $p = 0,371$) и после нагрузки ($7,25 \pm 3,25$ ммоль/л и $7,31 \pm 1,95$ ммоль/л, $p = 0,831$) значимо не различались.

Показатели гликемии и липидного спектра в исследуемых группах больных

Показатель	Основная группа, М ± σ	Группа сравнения, М ± σ	Р
ОХС, ммоль/л	5,99±1,09	5,61±0,85	0,001
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,45±0,98	3,07±1,0	0,001
ХС ЛПОНП, ммоль/л	0,85±0,38	0,7±0,40	0,001
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,68±0,39	1,81±0,28	0,001
ТГ, ммоль/л	2,01±1,17	1,67±0,98	0,001
КА	2,68±0,98	2,17±0,82	0,001
Гликемия натощак, ммоль/л	6,06±2,16	5,54±1,37	0,371
Гликемия после нагрузки, ммоль/л	7,25±3,25	7,31±1,95	0,831

Распределение разных типов дислиппротеинемии в основной группе и группе сравнения представлено в таблице 10.

Таблица 10

Частота встречаемости разных атерогенных типов дислиппротеинемии в основной группе (ОГ) и группе сравнения (ГС).

Показатель	ОГ n =141 (%)	ГБ 1 ст n =33 (%)	ГБ 2 ст n =94 (%)	ГБ 3 ст n =14 (%)	ГС N=163 (%)
IIa тип	32 (22,69)	6 (18,18)	25 (26,60)	1 (7,14)	44 (27,00)
IIb тип	33 (23,40)	2 (6,06)	24 (25,53)	7 (50,00)	4 (2,45)
IV тип	13 (9,22)	4 (12,12)	8 (8,51)	1 (7,14)	4 (2,45)
Всего атерогенных ДЛП	78 (55,32)	12 (36,36)	57 (60,64)	9 (64,28)	52 (31,90)

1- ОХС > 5,2 ммоль/л; 2 – ХС ЛПНП>3,5 ммоль/л; 3 – ТГ > 2 ммоль/л

Изменения в ЛС, обусловленные увеличением атерогенных фракций (ХС ЛПНП и ТГ) в ОГ было выявлено у 78 человек (55,32%), нарастая по мере утяжеления гипертонической болезни (ГБ 3 ст – 64,28%), что превышало значения для ГС – 52 пациента (31,9%). Описанная тенденция представлена на рисунке 7.

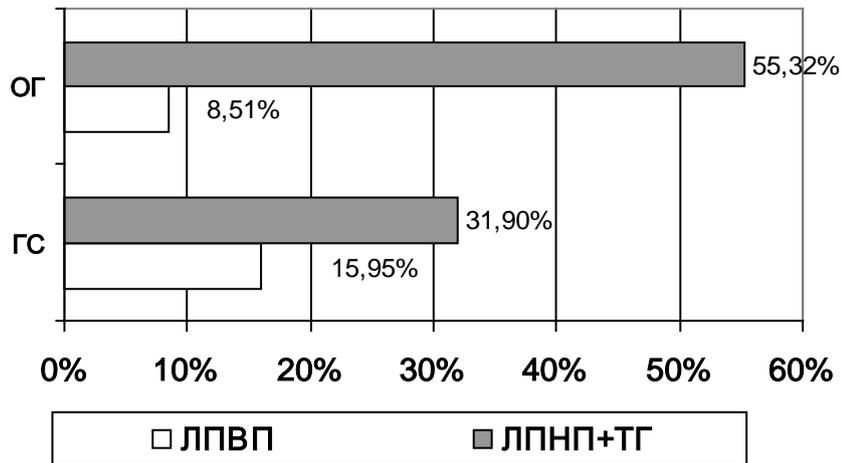


Рисунок 7. Распределение атерогенных и не атерогенных фракций у пациентов с гиперлипидемией в ОГ и ГС.

Повышение ОХС обусловленное увеличением фракции ХС ЛПВП без увеличения ХС ЛПНП и ТГ, преобладало в группе сравнения и не наблюдалось при ГБ 3 ст. В этой группе средние значения ХС ЛПВП для ОГ составили – $2,18 \pm 0,35$ ммоль/л, для ГС – $1,85 \pm 0,29$ ммоль/л.

В основной группе было установлено более частое нарушение углеводного обмена, как в виде гликемии натощак у 11 человек (7,80%) против 6 пациентов (3,68%) группы сравнения, $p < 0,01$; нарушения толерантности к глюкозе 19 (13,47%) и 3 (1,84%) человек, $p < 0,01$; СД 2 типа 18 (12,76%) и 4 (2,45%) человека, соответственно, $p < 0,01$.

У больных АГ в 6,5 раз чаще встречается ожирение (39,71% в основной группе и 6,1% в группе сравнения, $p < 0,001$).

Таким образом, в результате проведенного анализа клинических показателей 304 обследованных больных было выявлено, что в основной группе достоверно чаще, чем в группе сравнения, встречается сочетание АГ с другими факторами риска развития атеросклероза.

2.5. Методы обследования

В ходе исследования все больные были обследованы по установленному протоколу, который включал в себя:

1. Общеклиническое обследование.
2. Клинические и биохимические анализы (ОАК, ОАМ, общий билирубин, АСТ, АЛТ, общий белок, креатинин, К, Na).
3. Специальные методы обследования:
 - a. сахар крови и глюкозо-толерантный тест (постпрандиальный сахар у больных СД 2 типа);
 - b. липидный спектр;
 - c. велоэргометрическое тестирование (ВЭМ) или холтеровское мониторирование ЭКГ; суточное мониторирование АД (СМАД)
 - d. рентгенография позвоночника – для больных группы сравнения;
 - e. ФГДС – для больных группы сравнения;
 - f. КТ КАГ.

Липидный спектр оценивался в соответствии с третьим пересмотром Европейских рекомендаций по профилактике ССЗ [30] в биохимической лаборатории ГКБ №41 с определением уровней общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) и коэффициента атерогенности.

Определение проводилось ферментативным методом на анализаторе HITACHI 902 с использованием диагностических наборов фирмы ROCHE. ХС ЛПОНП, ХС ЛПНП рассчитывался по формуле Фридвальда [102]:

$$\text{ХС ЛПНП} = \text{ОХС} - (\text{ХС ЛПВП} + (\text{ТГ} / 2,18)),$$

$$\text{ХС ЛПОНП} = \text{ТГ} \times 0,46,$$

при концентрации ТГ, не превышающей 4,5 ммоль/л.

КА определялся по формуле Климова:

$$\text{КА} = (\text{ОХС} - \text{ХС ЛПВП}) / \text{ХС ЛПВП}$$

Оценка результатов была количественной (см. таблицу 11).

Определение уровня сахара в сыворотке крови проводилось ферментативным методом в биохимической лаборатории Городской клинической больницы №41 г. Екатеринбурга всем больным, включенным в исследование.

Таблица 11

Нормальное содержание в плазме основных липидов, определяемых ферментативными методами

Показатель	Содержание в плазме
Общий холестерин	3,5-5,2 ммоль/л
ХС-ЛПНП	До 3,5 ммоль/л
ХС-ЛПВП	0,9-1,9 ммоль/л
ТГ	0,5-2,0 ммоль/л
Индекс атерогенности по Климову	До 4

Для подтверждения или исключения сердечно-болевого синдрома использовались ВЭМ и холтеровское мониторирование ЭКГ. ВЭМ проба была выполнена 205 (67,43%) больным, холтеровское мониторирование ЭКГ- 180 (59,21%) больным.

ВЭМ проводилась на аппарате Schiller ЭКГ 500s по методике непрерывно ступенеобразно возрастающих нагрузок до выявления признаков коронарной недостаточности или достижения субмаксимальной ЧСС [186]. Проба считалась «отрицательной» при отсутствии клинических и объективных электрокардиографических критериев ишемии миокарда в случае достижения заданной возрастной ЧСС, развитии существенного повышения АД ($> 250/120$ мм. рт. ст.), выраженной одышки и усталости больного.

«Положительной» считалась проба при регистрации признаков ишемии миокарда (горизонтальная депрессия ST > 2 мм от изолинии) и (или) развитии желудочковой экстрасистолии (> 4 в минуту), болевого синдрома в грудной клетке, типичного для стенокардии.

Холтеровское мониторирование проводилось на аппарате Schiller MT-200 (Holter-ECG V 1.70). Непрерывная запись ЭКГ проводилась в течение суток в условиях обычной для данного пациента активности.

Этот метод позволяет получить дополнительные объективные подтверждения временной преходящей ишемии миокарда, наиболее высокоспецифичным критерием ишемии миокарда являлась горизонтальная или косонисходящая депрессия сегмента RS-T на 2 мм и более, выявляемая на протяжении 0,08 с. от начала сегмента даже при отсутствии в этот момент приступа стенокардии.

При суточном мониторировании АД (СМАД) запись показателей артериального давления проводилась на аппарате Schiller MT-200, в течение суток, через каждые 15-30 минут днем и 30-60 минут ночью. Пациент продолжал выполнять привычные для него нагрузки, с параллельной записью всех видов деятельности, с указанием времени (пробуждение, ходьба, вождение автомобиля, работа за компьютером, курение, прием пищи, прием лекарства, чтение, сон и проч.). Через сутки прибор снимался и проводился анализ суточной записи АД.

Методика суточного мониторирования АД позволяет оценить изменение артериального давления в условиях обычной активности пациента (реакция сердца и сосудов на физическую и эмоциональную нагрузку, уровень артериального давления во время сна, перепады артериального давления в течение суток, выявляет эпизоды артериальной гипертензии, позволяет уточнить причины перепадов АД и т.д.).

Компьютерная коронароангиография (КТ КАГ) проводилась всем пациентам после подписания информированного согласия с подробным разъяснением механизма проведения процедуры и возможных побочных действий и осложнений. Исследование коронарных сосудов проводилось на мультidetекторном компьютерном томографе (MDCT) Somatom Sensation16, (низкодозный субсекундный спиральный КТ), с толщиной среза 1 мм, время сканирования 20-25 с.

КТ КАГ – атравматичное исследование без катетеризации артериальных сосудов. Сканирование происходит под контролем ЭКГ в фазу диастолы на задержке дыхания. В целях снижения артефактов у пациентов, частота сердечных сокращений которых превышала 65 ударов в минуту, при отсутствии противопоказаний, за 30 минут до исследования однократно назначался атенолол в дозе 50 мг.

Для визуализации коронарных артерий использовались стандартные полипозиционные проекции.

Первоначально проводилась томография без контрастного вещества с определением содержания кальция в коронарных сосудах по методике Ca-score. В коронарных артериях оценивались объем, количество и локализация отложения кальция. Количественная оценка выраженности коронарного кальциноза, основана на коэффициенте рентгеновского поглощения и площади кальцинатов, была предложена А. Agatston (1990 г.) (количество коронарного кальция выражается в безразмерных единицах кальциевого индекса - КИ) [222].

Количественная оценка кальция с учетом возраста оценивалась по таблице 12.

Оценка риска развития ИБС проводилась с учетом пола, возраста и количества кальция. По таблице 13 определялось в какую градацию попадает каждый больной и его риск для развития ИБС [34, 222]. Диагностически значимым считалось, если уровень кальция попадал в градацию > 75 перцентилей для соответствующего больному пола и возраста. Именно эти больные требуют углубленного обследования, лечения и диспансерного наблюдения.

Затем проводилась томография с использованием рентгеноконтрастного вещества (оптирей 300 мг внутривенно 4 мл\сек) для оценки просвета коронарных сосудов и состояния сосудистой стенки.

Исследование сосудов проводилось согласно рекомендациям американского общества кардиологов. На рисунке 8 представлена схема расположения и анализа состояния коронарных сосудов, используемые в работе [34].

Количественная оценка и трактовка фактора Агатстона

Показатель Агатстона	Оценка Са	Риск развития ИБС	Показания для лечения с учетом пола и возраста	Лечебная тактика
0	Кальций не определяется	Минимальный	Мужчины и женщины старше 40 лет Исключаются молодые пациенты	Общие профилактические мероприятия
1-10	Минимальная кальцинация	Маловероятно	Мужчины и женщины старше 40 лет. Исключаются молодые пациенты	Общие профилактические мероприятия
11-100	Незначительная кальцинация	ИБС возможна	Более важно если показатель >75 перцентилей	Уточнение и исключение факторов риска
101-400	Умеренная кальцинация	Стенозирование возможно	Более важно, если показатель >75 перцентилей	Уточнение и исключение факторов риска. Кардиологическое обследование
> 400	Выраженная кальцинация	Высокая вероятность выраженного развития стеноза	Более важно, если показатель >75 перцентилей	Стресс ЭКГ, стрессэхо или сцинтиграфия миокарда. Уточнение и исключение факторов риска. Кардиография по необходимости

Таблица 13

Стандартные отклонения фактора Агатстона

	Возраст, лет							
	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	>70
Мужчины								
25 проц.	0	0	0	0	6	33	35	60
50 проц.	0	0	5	18	46	103	152	247
75 проц.	4	11	46	125	204	416	616	616
90 проц.	22	51	160	350	457	989	1100	1452
Женщины								
25 проц.	0	0	0	0	0	0	0	10
50 проц.	0	0	0	0	0	3	15	103
75 проц.	1	0	2	12	22	102	101	375
90 проц.	7	6	16	78	128	248	327	876

В анализ включались наиболее важные артерии, питающие миокард: СЛКА - ствол левой коронарной артерии, ПМЖА - передняя межжелудочковая артерия, ОА - огибающая артерия, ПКА - правая коронарная артерия. Всего оценивались 9 главных сегментов. В каждом сосуде оценивались от 1 до 3 сегментов (проксимальный, средний и дистальный в ПМЖА и ПКА, проксимальный и средний в ОА, СЛКА как одна структура). Изучались длина атеросклеротического поражения сосудистой стенки, качество и количество атеросклеротических бляшек, характер роста, локализация, количество стенозов, их гемодинамическая значимость.

Распространенность атеросклеротического поражения уточнялась с применением трехмерного моделирования и объемных реконструкций.

В анализ не включались сосуды с отложением кальция больше 450 и диаметром, меньше 1,5 мм.

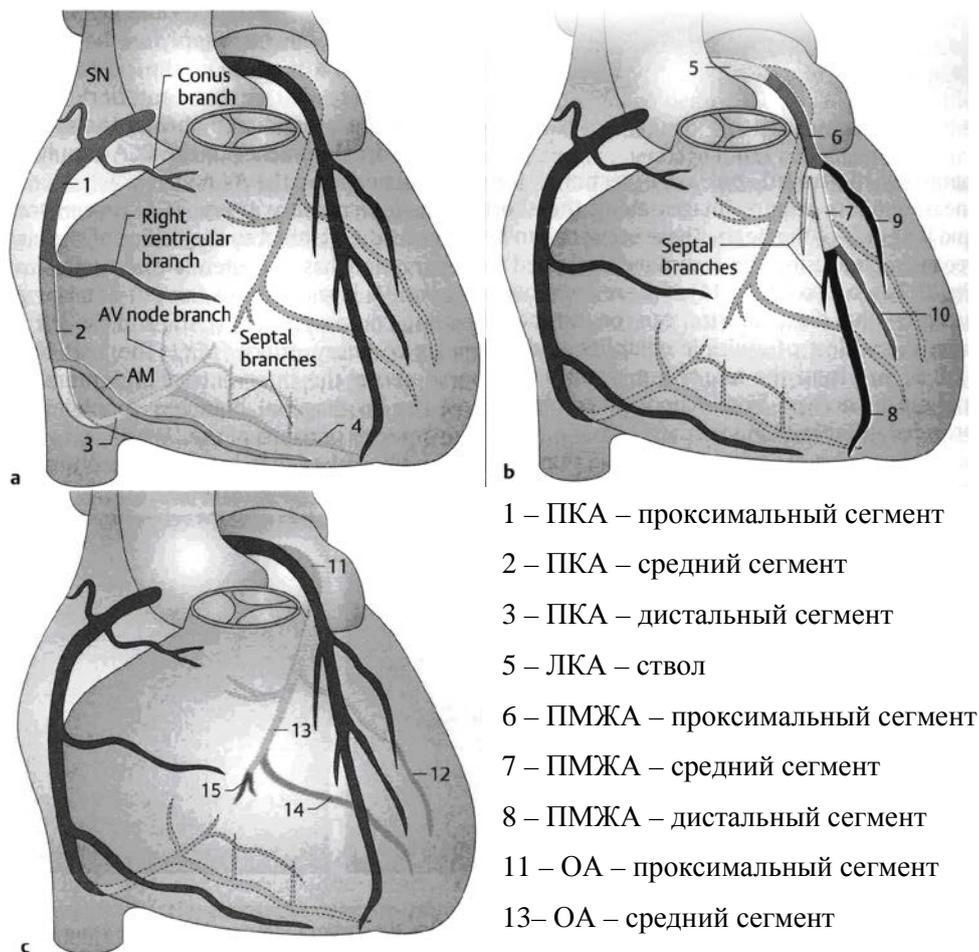


Рисунок 8. Схема расположения коронарных сосудов

2.6. Методики анализа результатов исследования

Для обработки результатов обследования пациентов всех групп использовался персональный компьютер на платформе Intel с программным обеспечением: Windows XP, MS Office 2003. Обработка численных данных производилась с использованием программы «Excel» и «Access».

Статистический анализ полученных результатов исследования проводился с использованием программы SPSS Inc. (версия 17) с использованием методов корреляционного анализа.

С учетом несоответствия характера распределения нормальному, рассчитывали медианы, 25-й и 75-й процентиля. Использовались непараметрические методы статистики. Для сравнения различий в парных группах применялся тест Манна-Уитни (аналог теста Стьюдента для непараметрических данных). Тест Краскела-Уоллиса применялся для сравнения различий в независимых группах, обобщение метода Манна-Уитни - для сравнения трех групп.

Результаты были представлены в виде среднеарифметического значения \pm стандартное отклонение ($M \pm \sigma$), а также в процентах.

При сравнении количественных признаков более двух групп использовался дисперсионный анализ. Различия считались достоверными при вероятности $P < 0,05$.

Для описания линейной связи количественных признаков применялся коэффициент Пирсона и непараметрический тест Спирмена.

Достоверность различий частот в группах оценивалась с помощью критерия χ^2 точного критерия Фишера [9].

Отношение шансов рассчитывалось с помощью программы «EpiCalc». Различия считались значимыми, если доверительный интервал не включал значение 1,0.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ КОМПЬЮТЕРНОЙ КОРОНАРОГРАФИИ

Исследование коронарных артерий проводилось для выявления атеросклеротических изменений сосудов, по данным компьютерной КАГ, с оценкой следующих показателей:

1. Наличие атероматозных изменений в коронарных артериях.
2. Абсолютное количество кальция в коронарных сосудах (показатель Агатстона).
3. Тип атероматозной бляшки (мягкие, кальцинированные, смешанные) Под смешанными бляшками понимался гетерогенный характер бляшки, состоящей из мягкого и кальцинированного компонентов.
4. Характер роста бляшки (эндовазальный, экстравазальный, смешанный, циркулярный). Под смешанным ростом имеется ввиду наличие эндовазального и экстравазального расположения бляшек в разных сегментах сосудов у одного больного.
5. Количество пораженных сосудов (однососудистое, двухсосудистое, трехсосудистое поражение).
6. Преимущественная локализация атероматозных бляшек в основных коронарных сосудах (ОС ЛКА и ПМЖА, ПКА, ОА).
7. Распределение атероматозных поражений в сосудах (проксимальный, средний, дистальный сегменты, либо диффузное поражение сосудов), причем ОС ЛКА принимался за один сегмент.
8. Количество гемодинамически значимых стенозов (более 50% просвета сосуда) и гемодинамически не значимых стенозов (менее 50% просвета сосуда).

3.1. Коронарографическая характеристика больных артериальной гипертонией

Атеросклеротические изменения разной степени выраженности были установлены у 96 больных с артериальной гипертонией из 141 обследованного, что составляет 68,08%.

Результаты анализа томограмм коронарных артерий больных с повышением артериального давления, представлены в таблице 14.

У 91 пациента (64,53%) были обнаружены включения кальция в стенке коронарных сосудов. По классификации Агатстона минимальная кальцинация выявлена у 22 больных (15,60%), незначительная – у 36 (25,53%), умеренная – у 25 (17,73%) человек. У 8 (5,67%) пациентов было обнаружено кальцинация более 400ед., что соответствует выраженной степени.

В ранее проведенных исследованиях [27] было установлено, что содержание кальция в коронарных сосудах имеет достаточно большие половые отличия: у мужчин содержание кальция значительно выше в любом возрасте. Кроме этого содержание кальция постепенно увеличивается с возрастом. Для уточнения прогностической значимости определяемого показателя и в связи с атеросклеротическими изменениями коронарных артерий, вводится [222] стандартное отклонение показателя Агатстона, согласно которому наиболее важным для прогноза и лечения, является отклонение с содержанием кальция более 75 перцентилей, с учетом пола и возраста больного (начиная с 11 ед.).

В основной группе было 28 (19,85%) таких пациентов, т.е. это те больные, у которых содержание кальция в сосудах превышало относительную половозрастную норму, было связано с атеросклерозом и свидетельствовало о высоком риске развития ИБС.

У большинства больных (64 человек, 45,39%) атеросклеротические бляшки имели большое включение кальция и дифференцировались как кальцинированные.

Коронарографические показатели больных основной группы

Изменения коронарных артерий		Больные с ГБ, 141 чел. (%)	
Патология артерий		96 (68,08)	
Наличие кальцинации артерий		91 (64,53)	
Содержание кальция в артерий	Минимальное	22 (15,60)	
	Незначительное	36 (25,53)	
	Умеренное	25 (17,73)	
	Выраженное	8 (5,67)	
Отклонения Агатстона	25 проц	36 (25,53)	
	50 проц	27 (19,14)	
	75 проц	16 (11,34)	
	90 проц	12 (8,51)	
Тип бляшки	мягкая бляшка	5 (3,54)	
	Смешанная	27 (19,14)	
	Кальций	64 (45,39)	
Характер роста атероматозной бляшки	Экстравазальный	47 (33,33)	
	Эндовазальный	5 (3,54)	
	Смешанный	25 (17,73)	
	Циркулярный	19 (13,47)	
Количество пораженных сосудов	1 сос	ОС ЛКА	42 (29,78)
		ПМЖА	4 (2,83)
		ОА	31 (22,01)
		ПКА	3 (2,12)
		ПКА	4 (2,83)
	2 сос	ОС ЛКА-ПМЖА	26 (18,43)
		ПМЖА-ОА	3 (2,12)
		ПМЖА-ПКА	13 (9,21)
		ПМЖА-ПКА	9 (6,38)
		ОА-ПКА	1 (0,71)
	3 сос	ПМЖА-ОА-ПКА	28 (19,85)
		ПМЖА-ОА-ПКА	21 (14,89)
ОС ЛКА-ПМЖА-ОА		4 (2,83)	
ОС ЛКА-ПМЖА-ПКА		3 (2,12)	
Локализация поражения	ОС ЛКА	14 (9,92)	
	ПМЖА	84 (59,57)	
	ОА	42 (29,78)	
	ПКА	38 (27,01)	
Распределение поражения в сосудах	1\треть	50 (35,46)	
	2\треть	13 (9,21)	
	3\треть	1 (0,71)	
	Диффузно	32 (22,69)	
Патология артерий без стенозирования		62 (44,00)	
Коронарные стенозы		34 (24,11)	

Мягкие бляшки (более молодые и менее стабильные) встречались у меньшего числа больных – 5 человек (3,54%). У 27 (19,14%) больных были смешанные бляшки (содержащие в своем составе мягкий и кальцинированный компонент).

У большинства больных - 47 человек (33,33%) атеросклеротические бляшки имели экстравазальный характер роста, что говорит о более молодом процессе. В начале формирования атеросклеротической бляшки рост ее происходит внутрь стенки сосуда, т.е. экстравазально, а при прорастании приблизительно 40% толщины сосуда начинается рост бляшки в просвет сосуда (эндовазально), который в последствии приводит к формированию стенозов [166].

Больных с эндовазальным и смешанным характером роста (наличие экстравазального и эндовазального роста бляшек) было 30 человек (21,27%).

Пять человек (3,54%) имели только эндовазальные бляшки, что позволяет говорить о старом долгоживущем процессе, а у 25 (17,73%) пациентов обнаружено наличие смешанных изменений. У 19 больных (13,47%) атеросклеротические бляшки носили циркулярный характер, т.е. располагались по всему сечению сосудистой стенки. Такие бляшки считаются неблагоприятными в плане быстрого формирования стенотических изменений сосудов.

У 42 (29,78%) человек обнаружено однососудистое поражение, в основном оно касалось ПМЖА (31 пациент, 22,01%), - значимого коронарного сосуда, питающего перегородку, переднюю стенку, верхушку и часть боковой стенки левого желудочка.

У 26 больных (18,43%) было выявлено поражение двух сосудов, причем комбинации ПМЖА-ОА и ПМЖА-ПКА встречались у 22 человек (15,60%).

Трехсосудистое поражение найдено у 28 больных (19,85%), с преимущественным поражением ПМЖА-ОА-ПКА – 21 пациент (14,89%).
Случаев четырехсосудистого поражения выявлено не было.

Атеросклеротические изменения ПМЖА обнаружены более чем у половины больных гипертонической болезнью – 84 пациента (59,57%). Частота поражения ПКА и ОА отличалась незначительно – 38 (27,01%) и 42 (29,78%) человека, соответственно.

Чаще всего выявлялись атеросклеротические изменения проксимальных сегментов коронарных артерий - 50 человек (35,46%). Значительно реже отмечалось поражение среднего и дистального отделов сосудов – 13 (9,21%) и 1 (0,71%) человек, соответственно. Диффузное поражение сосудистой стенки встречалось у 32 больных (22,69%).

Группу пациентов с атеросклеротическим поражением венечных артерий, но без стенозирования (см. таблицу 15) составило 62 человека (44,00%). В этой группе преобладал кальцинированный тип бляшки (55 пациентов, 88,70%) с экстравазальным ростом (43 человека, 69,35%).

Таблица 15

Характер атеросклеротических изменений у больных основной группы без стенозирования.

Характер бляшки	Всего, n=62 чел. (%)
- кальций	55 (88,70)
смешанный рост	3 (4,83)
циркулярная	9 (14,51)
экстравазальная	43 (69,35)
- мягкая бляшка	1 (1,61)
смешанный рост	1 (1,61)
- смешанная бляшка	6 (9,67)
смешанный рост	3 (4,83)
экстравазальная	2 (3,22)
эндовазальная	1 (1,61)

В группе со стенозическими изменениями коронарных артерий - 34 пациента (24,11%) (см. таблицу 16), гемодинамически значимые и незначимые поражения встречались с одинаковой частотой – по 17 человек (50,00%). В

- Степени стеноза с мягким типом бляшки - $r=0,235$, $p=0,005$
- Степени стеноза и кальцинированного типа бляшки - $r=0,204$, $p<0,015$
- Степени стеноза с экстра-, эндовазальным и циркулярным ростом - $r=0,331$, $p<0,001$, $r=0,274$, $p=0,001$ и $r=0,293$, $p<0,001$
- Степени стеноза с количеством кальция - $r=0,369$, $p<0,001$

Таким образом, атеросклеротические изменения коронарных сосудов выявляются у 68,08% больных гипертонической болезнью без клинических и функциональных проявлений ИБС. Определяется повышенное содержание кальция в коронарных сосудах, различные по качеству, локализации и распространенности атеросклеротические бляшки во всех основных коронарных артериях с максимальным поражением ПМЖА.

3.2. Коронарографические показатели группы сравнения

В группу сравнения вошли 163 пациента без повышения артериального давления, с сердечно-болевым синдромом, у которых после проведения ВЭМ пробы или холтеровского мониторирования ЭКГ диагноз ИБС был отвергнут. Данные КТ КАГ представлены в таблице 17.

Атеросклеротические изменения были выявлены у 75 человек (46,01%). У 69 пациентов (42,33%) обнаружены включения кальция в стенке коронарных сосудов. По классификации Агатстона минимальная кальцинация выявлена у 16 больных (9,81%), незначительная – у 24 (14,72%), умеренная – у 19 (11,65%) человек. У 10 (6,13%) пациентов была обнаружена кальцинация более 400 ед., что соответствует выраженной степени.

Количество кальция у пациентов было рассмотрено с учетом пола и возраста. Уровень кальция более 75 перцентилей, пациенты с высоким риском развития ИБС, был выявлен у 21 (12,88%) человек, т.е. это те больные, у которых содержание кальция в сосудах превышало относительную половозрастную норму и было связано с атеросклерозом.

Мягкие и смешанные атеросклеротические бляшки были выявлены у 31 пациента (19,01%): у 6 человек (3,68%) – только мягкие бляшки, у 25 больных (15,33%) – смешанные. Чаще обнаруживались более стабильные кальцинированные бляшки – у 44 человек (27,00%).

Экстравазальный рост бляшек встречался почти в 3 раза чаще чем эндовазальный – у 28 (17,17%) и 10 больных (6,13%), соответственно. Циркулярные бляшки выявлены у 22 больных (13,49%). Чаще встречалось многососудистое поражение (2 и больше сосудов) – у 45 больных (27,60%), чем однососудистое - 30 (18,40%). 4 сосуда одновременно не были изменены ни у одного больного.

Атеросклеротические изменения развивались чаще всего в ПМЖА – у 64 пациентов (39,26%). Поражение ОА и ПКА выявлялось реже – у 35 (21,47%) и 34 (20,85%) человек соответственно. Еще реже отмечалось вовлечение ОС ЛКА – у 11 больных (6,73%).

Коронарографические показатели группы сравнения

Изменения коронарных артерий		Группа сравнения, 163 чел. (%)
Патология артерий		75 (46,01)
Наличие кальцинации артерий		69 (42,33)
Содержание кальция в артерий	минимальное	16 (9,81)
	незначительное	24 (14,72)
	умеренное	19 (11,65)
	выраженное	10 (6,13)
Отклонения Агатстона	25 проц	31 (19,01)
	50 проц	17 (10,43)
	75 проц	11 (6,73)
	90 проц	10 (6,13)
Тип бляшки	мягкая бляшка	6 (3,68)
	смешанная	25 (15,33)
	кальций	44 (27,00)
Характер роста атероматозной бляшки	экстравазальный	28 (17,17)
	эндовазальный	10 (6,13)
	смешанный	15 (9,20)
	циркулярный	22 (13,49)
Количество пораженных сосудов	1 сос	30 (18,40)
	ОС ЛКА	2 (1,22)
	ПМЖА	24 (14,72)
	ОА	2 (1,22)
	ПКА	2 (1,22)
	2 сос	21 (12,88)
	ОС ЛКА-ПМЖА	3 (1,84)
	ОС ЛКА-ПКА	1 (0,61)
	ПМЖА-ОА	8 (4,90)
	ПМЖА-ПКА	7 (4,29)
	ОА-ПКА	2 (1,22)
	3 сос	24 (14,72)
	ПМЖА-ОА-ПКА	19 (11,65)
	ОС ЛКА-ПМЖА-ОА	2 (1,22)
ОС ЛКА-ПМЖА-ПКА	1 (0,61)	
ОС ЛКА-ОА-ПКА	2 (1,22)	
Локализация поражения	ОС ЛКА	11 (6,73)
	ПМЖА	64 (39,26)
	ОА	35 (21,47)
	ПКА	34 (20,85)
Распределение поражения в сосудах	1\треть	44 (27,00)
	2\треть	12 (7,36)
	3\треть	1 (0,61)
	диффузно	17 (10,43)
Патология артерий без стенозирования		43 (26,38)
Коронарные стенозы		32 (19,63)

В основном поражались проксимальные сегменты сосудов – у 44 человек (27,00%), значительно реже встречалось диффузное поражение – 17 человек (10,43%) и вовлечение средних сегментов – 12 пациентов (7,36%).

Группу пациентов с атеросклеротическим поражением венечных артерий, но без стенозирования (см. таблицу 18) составило 43 человека (26,38%). В этой группе преобладал кальцинированный тип бляшки (39 пациентов, 90,69%) с экстравазальным ростом (25 человек, 58,14%).

Таблица 18

Характер атеросклеротических изменений у больных группы сравнения без стенозирования.

Характер бляшки	Кол-во, n=43 чел. (%)
- мягкая бляшка	-
- смешанная бляшка	4 (9,30)
экстравазальный рост	1 (2,32)
эндовазальный	1 (2,32)
смешанный	1 (2,32)
циркулярный	1 (2,32)
- кальций	39 (90,69)
экстравазальный рост	25 (58,14)
эндовазальный	-
смешанный	1 (2,32)
циркулярный	13 (30,23)

В группе со стенотическими изменениями коронарных артерий, которая составила 32 пациента (19,63%) (см. таблицу 19), гемодинамически значимые и незначимые поражения встречались с одинаковой частотой – по 16 человек (50,00%). В обоих случаях преобладал смешанный тип атероматозной бляшки: при значимых стенозах – 10 человек (31,25%), незначимых – 11 (34,37%). Обращает внимание повышенное количество мягких (молодых) бляшек при незначимом стенозировании – 5 человек (15,62%), тогда как при значимом стенозировании выявлен только один случай (3,12%).

Характер атеросклеротических изменений у больных группы сравнения со стенозированием.

Изменения коронарных артерий	Кол-во, n=32 чел. (%)
Гемодинамически незначимые стенозы	16 (50,00)
- мягкая	5 (15,62)
эндовазальный	2 (6,25)
смешанный	2 (6,25)
циркулярный	1 (3,12)
- смешанная	10 (31,25)
экстравазальный	1 (3,12)
эндовазальный	3 (9,37)
смешанный	5 (15,62)
циркулярный	1 (3,12)
- кальцинированная	1 (3,12)
циркулярный	1 (3,12)
Гемодинамически значимые стенозы	16 (50,00)
- мягкая	1 (3,12)
циркулярный	1 (3,12)
- смешанная	11 (34,37)
экстравазальный	1 (3,12)
эндовазальный	4 (12,50)
смешанный	4 (12,50)
циркулярный	2 (6,25)
- кальцинированная	4 (12,50)
смешанный	2 (6,25)
циркулярный	2 (6,25)

При проведении корреляционного анализа, отмечается статистически значимая связь средней силы:

- Степени стеноза и смешанного типа атероматозной бляшки – $r=0,651$, $p<0,001$
- Количества кальция и 3-х сосудистого поражения – $r=0,712$, $p<0,001$

Статистически значимая корреляция слабой силы:

- Возраста с распространенностью поражения в группе сравнения - $r=0,429$, $p<0,001$
- Степени стеноза с эндовазальным ростом – $r=0,435$, $p<0,001$
- Степени стеноза со смешанным ростом – $r=0,450$, $p<0,001$
- Степени стеноза и количества кальция в группе сравнения - $r=0,402$, $p<0,001$

Статистически значимая корреляция очень слабой силы:

- Возраста с патологией коронарных артерий в группе сравнения - $r=0,366$, $p<0,001$, количеством кальция - $r=0,350$, $p<0,001$ и выраженностью стенозирования - $r=0,272$, $p<0,001$
- Степени стеноза с мягким типом бляшки – $r=0,344$, $p<0,001$
- Степени стеноза с циркулярным ростом бляшки – $r=0,205$, $p=0,009$

Кальций в коронарных артериях достоверно чаще выявляется у пациентов гипертонической болезнью. Таких больных было 91 (64,53%) по сравнению с 69 (42,33%) в группе сравнения, $p < 0,001$. Средние значения количества кальция у больных с ГБ составила - $123,7 \pm 351,8$ ед. Агатстона, в группе сравнения - $77,2 \pm 191,3$ ед. Агатстона.

Увеличение содержания кальция в венечных артериях при ГБ преимущественно было прогностически незначимым для развития ИБС (отклонения Агатстона. < 75 перцентилей): ГБ – 63 (44,68%) человека, ГС – 48 (29,44%) пациента, $p = 0,006$.

В обеих группах преобладали кальцинированные бляшки, но при ГБ они отмечались у 64 человек (45,39%), а группе сравнения – у 44 пациентов (27,00%), $p = 0,001$. Количество мягких и смешанных бляшек было невелико и сравнимо в исследуемых группах.

По характеру роста атеромы можно косвенно судить о длительности атеросклеротического процесса. Так, согласно различным морфологическим исследованиям, рост бляшки происходит сначала внутрь стенки сосуда (экстравазально), а по мере увеличения атеромы отмечается нарастающее пролабирование её в просвет сосуда, с сужением последнего (эндовазальный рост) [80].

Количество больных с экстравазально расположенными бляшками было наибольшим во всех анализируемых группах. При ГБ таких больных обнаружено почти в два раза больше (47 человек – 33,33%) по сравнению с группой сравнения (28 человек – 17,17%).

На втором месте по частоте расположены пациенты со смешанным характером роста бляшки. При ГБ данный вид изменений встречается чаще – у 25 человек (17,73%), чем в группе сравнения – 15 пациентов (9,20%).

Количество пациентов с циркулярно расположенными бляшками было одинаково в сравниваемых группах – 13,5%.

Эндовазальный рост бляшек встречался реже: при ГБ – 5 человек (3,54%), в группе сравнения - у 10 пациентов (6,13%). Различия между группами недостоверны.

У пациентов с артериальной гипертензией и в группе сравнения чаще встречалось многососудистое поражение (вовлечение 2-х и более сосудов) – 54 (38,29%) и 45 (27,60%) человек, чем однососудистые – 42 (29,78%) и 30 (18,40%) человек, соответственно. Количество больных в группе с ГБ достоверно выше.

По локализации атеросклеротических изменений на первом месте находится ПМЖА, что соответствует результатам исследований других авторов [82]. В основной группе патология ПМЖА была выявлена у 84 человек (59,57%), что достоверно больше чем в группе сравнения – 64 (39,26%), $p < 0,001$.

Поражение ОА и ПКА выявлялось реже: при ГБ – у 42 (29,78%) и 38 (27,01%) пациентов, в группе сравнения – 35 (21,47%) и 34 (20,85%) человек соответственно. Еще реже отмечалось вовлечение ОС ЛКА – у 14 (9,92%) и 11 больных (6,74%).

В основной группе были выявлены изменения проксимальных сегментов у 50 пациентов (35,46%), что больше, чем в группе сравнения - 44 человека (27,00%).

На втором месте отмечается диффузное поражение венечных артерий, преобладающее при гипертонической болезни: основная группа – 32 человека (22,69%), группа сравнения – 17 человек (10,4%), $p = 0,004$.

Изменения средних сегментов обнаружены у 9,21% в основной группе и у 7,36% - в группе сравнения. Изменения дистальных сегментов обнаруживалось в 0,71 и 0,61% случаев, соответственно.

Количество больных со стенозами коронарных артерий больше при артериальной гипертензии, чем без неё: 34 человека (24,11%) и 32 пациента (19,63%), соответственно. Что статистически недостоверно, $p = 0,345$.

Таким образом, при анализе КТ коронарограмм 304 пациентов, было установлено, что гипертоническая болезнь приводит к достоверно более существенным атеросклеротическим изменениям коронарных сосудов по сравнению с пациентами не страдающими артериальной гипертонией, при условии отсутствия значимого отличия групп по полу, возрасту и основным факторам риска.

3.4. Сопоставление результатов коронарографических исследований в зависимости от степени гипертонической болезни

Проанализированы результаты исследования коронарных сосудов у больных в зависимости от выраженности гипертонической болезни. Пациенты были разделены на 3 группы: ГБ 1 ст – 33 человека, ГБ 2 ст – 94 человека, ГБ 3 ст – 14 человек (таб. 21).

Таблица 21

Коронарографические показатели в зависимости от степени гипертонической болезни

Показатель	ГБ 1ст, 33 чел. (%)	ГБ 2ст, 94 чел. (%)	ГБ 3ст, 14 чел. (%)	P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
Патология артерий	19 (57,57)	67 (71,27)	10 (71,42)	0,149	0,377	0,991
Наличие кальцинации артерий	17 (51,51)	64 (68,08)	10 (71,42)	0,090	0,212	0,802
Отклонение Агатстона <75 проц	12 (36,36)	46 (48,93)	5 (35,71)	0,214	0,967	0,357
Отклонение Агатстона >75 проц	5 (15,15)	18 (19,14)	5 (35,71)	0,609	0,119	0,160
Мягкая бляшка	2 (6,06)	3 (3,19)	-	0,468	0,352	0,500
Смешанная бляшка	7 (21,21)	18 (19,14)	2 (14,28)	0,798	0,585	0,664
Кальцинированная бляшка	10 (30,30)	46 (48,93)	8 (57,14)	0,065	0,087	0,568
Экстравазальный рост	9 (27,27)	32 (34,04)	6 (42,85)-	0,476	0,300	0,521
Эндовазальный рост	1 (3,03)	4 (4,25)	-	0,756	0,515	0,434
Смешанный рост	6 (18,18)	18 (19,14)	1 (7,14)	0,903	0,336	0,273
Циркулярный рост	3 (9,09)	13 (13,82)	3 (21,42)	0,482	0,251	0,457
Однососудистое поражение	5 (15,15)	32 (34,04)	5 (35,71)	0,041	0,119	0,903
Многососудистое	14 (42,42)	35 (37,23)	5 (35,71)	0,600	0,671	0,913
ОС ЛКА	3 (9,09)	10 (10,63)	1 (7,14)	0,802	0,829	0,688
ПМЖА	18 (54,54)	56 (59,57)	10 (71,42)	0,616	0,286	0,398
ОА	11 (33,33)	27 (28,72)	4 (28,57)	0,620	0,751	0,991
ПКА	9 (27,27)	25 (26,59)	4 (28,57)	0,940	0,928	0,877
Поражение 1\трети	10 (30,30)	36 (38,29)	4 (28,57)	0,413	0,907	0,484
Поражение 2\трети	2 (6,06)	9 (9,57)	2 (14,28)	0,539	0,361	0,588
Поражение 3\трети	-	1 (1,06)	-	0,554	1,000	0,700
Диффузное поражение	7 (21,21)	21 (22,34)	4 (28,57)	0,893	0,590	0,608
Патология без стенозирования	11 (33,33)	44 (46,80)	7 (50,00)	0,979	0,837	0,805
Коронарные стенозы	8 (24,24)	23 (24,46)	3 (21,42)	0,979	0,837	0,805

Атеросклеротические изменения коронарных сосудов нарастают по мере утяжеления гипертонической болезни: у больных ГБ 1ст - 19 пациентов из 33

(57,57%), больше при ГБ 2ст - 67 из 94 (71,27%) и ГБ 3ст - 10 из 14 больных (71,42%) - рисунок 9.

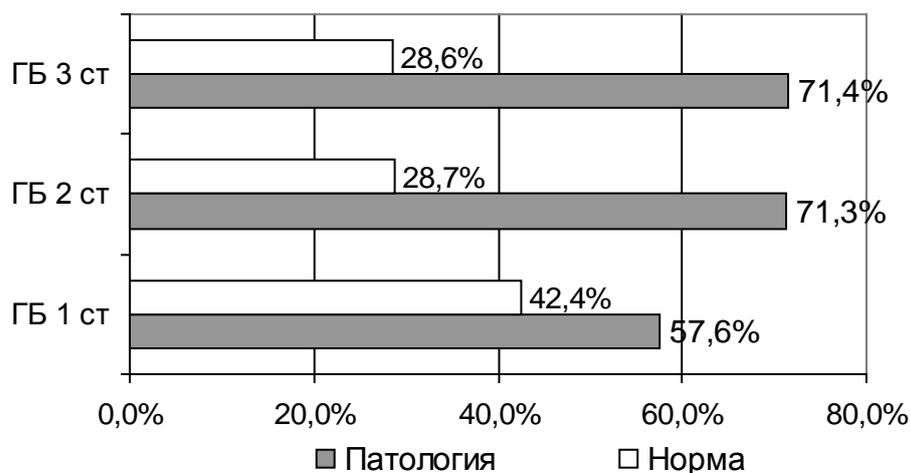


Рисунок 9. Распределение патологии коронарных артерий в зависимости от степени гипертонической болезни.

Степень кальцинации повышалась по мере прогрессирования гипертонической болезни: ГБ 1 ст – 51,51% ($93,9 \pm 242,9$ ед), ГБ 2 ст – 68,08% ($82,6 \pm 199,4$ ед), ГБ 3 ст – 71,42% ($469 \pm 871,7$ ед). Хотя в различия между групп статистически не достоверны, содержание кальция у больных с ГБ 3 ст в 6 раз превышало показатель группы сравнения.

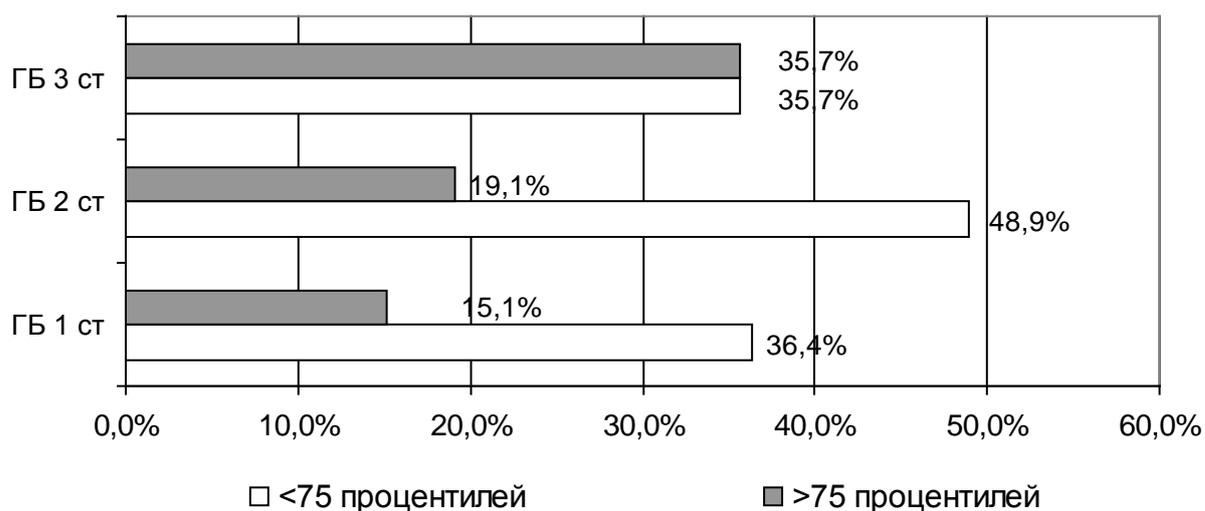


Рисунок 10. Отклонения Агатстона в зависимости от степени гипертонической болезни

С утяжелением артериальной гипертензии отмечается нарастание количества пациентов с прогностически значимым и незначимым количеством кальция в стенке коронарных артерий. Так, при сравнении ГБ 1ст и ГБ 3ст, определяется увеличение кальцинации с отклонением Агатстона >75 перцентилей, более чем 2 раза (см рис 10).

При начальных стадиях гипертонической болезни прослеживается повышенное количество мягких и смешанных атеросклеротических бляшек в коронарных сосудах (рис 11): для ГБ 1ст – у 2 (6,06%) и 7 (21,21%), для ГБ 2ст – у 3 (3,19%) и 18 (19,14%) пациентов, соответственно. Со снижением их количества по мере прогрессирования артериальной гипертензии: при ГБ 3 ст – мягких бляшек не выявлено, смешанные – у 2 (14,3%) больных.

Обратная тенденция отмечена для кальцинированных бляшек: при ГБ 1ст – у 10 (30,30%) человек, для ГБ 2ст – у 46 (48,93%) человек, при ГБ 3 ст - у 8 (57,14%) больных.

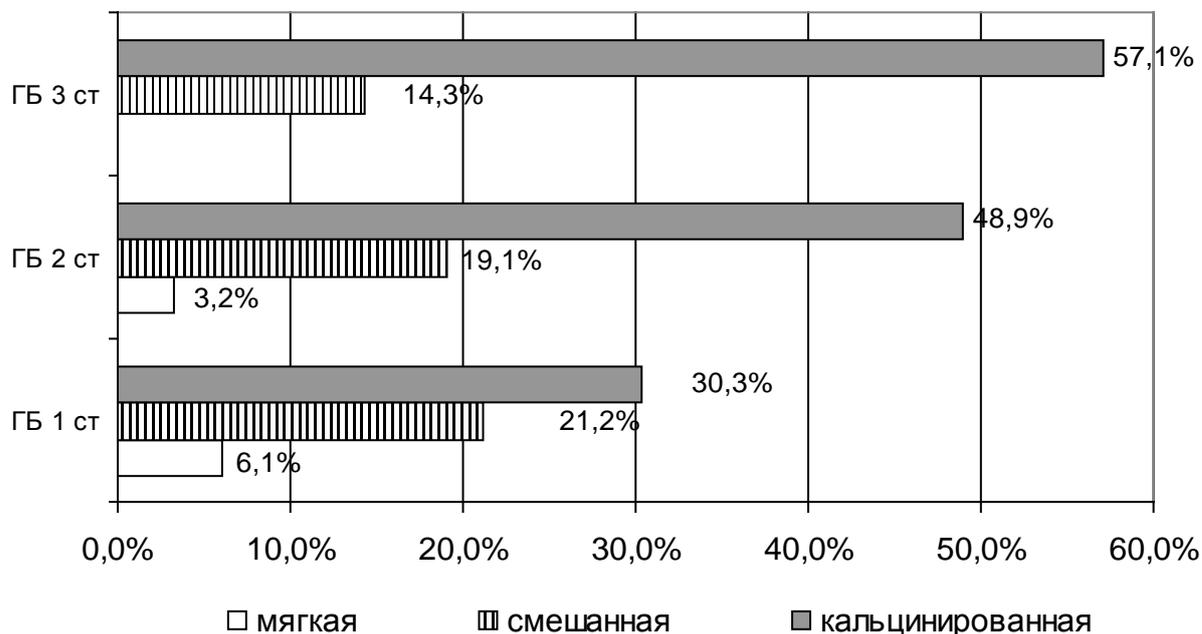


Рисунок 11. Тип атероматозной бляшки

В основной группе, преимущественно встречается экстравазальный рост бляшки (рис 12), с нарастанием частоты по мере прогрессирования

гипертонической болезни: при ГБ 1ст – у 9 (27,27%) человек, для ГБ 2ст – у 32 (34,04%) человек, при ГБ 3 ст - у 6 (42,85%) больных.

Аналогичная закономерность прослеживается при циркулярном росте бляшки: для ГБ 1ст – у 3 (9,09%) больных, при ГБ 2ст – у 13 (13,82%) человек, для ГБ 3ст – у 3 (21,42%) пациентов.

Для групп с эндовазальным и смешанным поражением характерно нарастание изменений при ГБ 2ст со снижением частоты при ГБ 3ст.

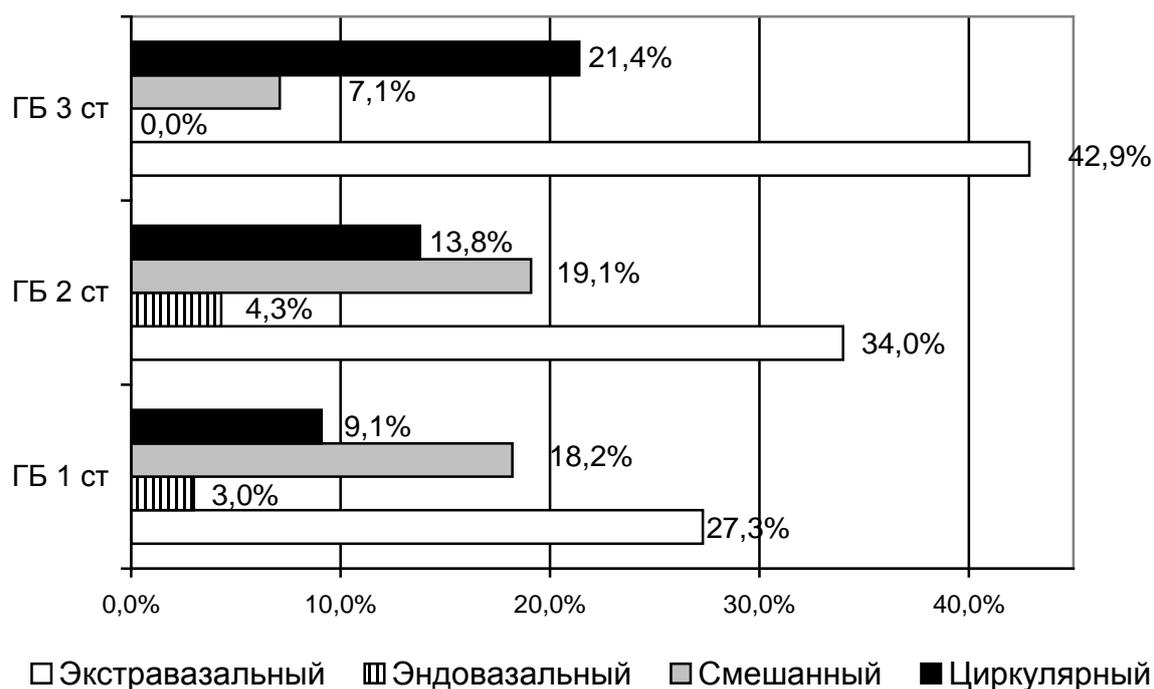


Рисунок 12. Характер роста атероматозной бляшки

По мере утяжеления гипертонической болезни, увеличивается частота и распространенность поражения коронарных артерий (рис 13).

Так при ГБ 1ст однососудистое поражение встречалось у 5 (15,15%) больных, для ГБ 2ст – у 32 (34,04%) человек, для ГБ 3ст – у 5 (35,71%) пациентов.

Многососудистое поражение отмечено при ГБ 1ст - у 14 (42,42%) больных, для ГБ 2ст – у 35 (37,23%) человек, для ГБ 3ст – у 5 (35,71%) пациента.

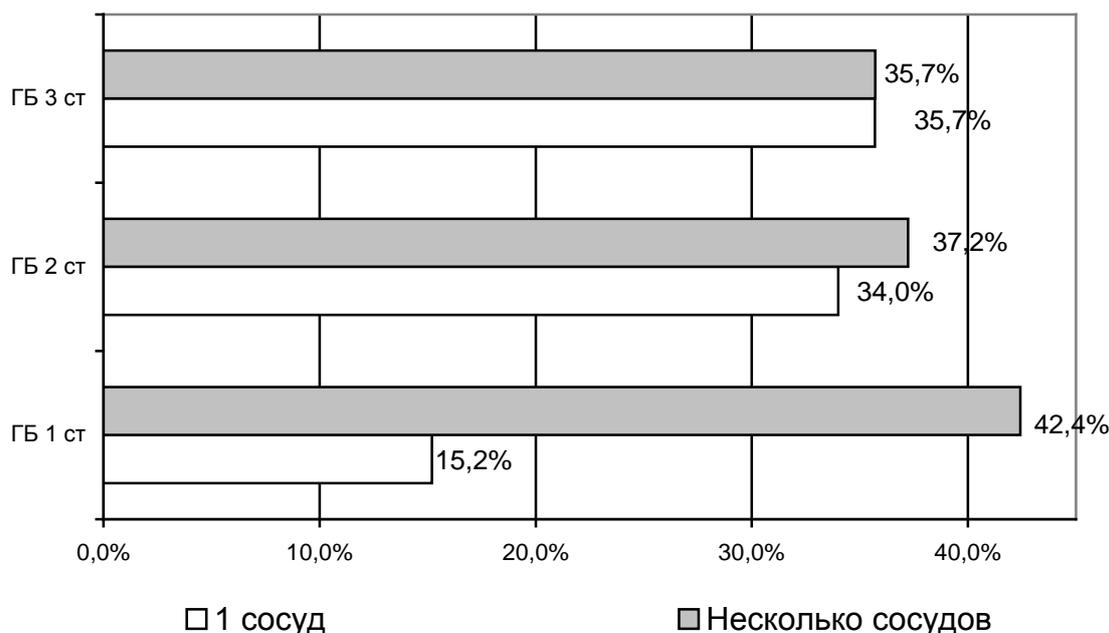


Рисунок 13. Распределение пациентов по количеству пораженных коронарных сосудов

Следует отметить неравномерность поражения коронарных артерий, с преимущественным вовлечением в атеросклеротический процесс ПМЖА, что прослеживается при 1, 2 и 3-х сосудистых поражениях, с сохранением тенденции нарастания частоты по мере прогрессирования ГБ (таблица 14).

Так изолированное поражение ПМЖА определяется при ГБ 1ст - у 18 (54,54%) больных, для ГБ 2ст – у 56 (59,57%) человек, для ГБ 3ст – у 10 (71,42%) пациентов.

При суммации одно- и многососудистых типов поражения данная тенденция выглядит более наглядно (рис. 14). Динамика нарастания частоты поражения ОС ЛКА, ПКА и ОА, при прогрессировании ГБ, была сглажена.

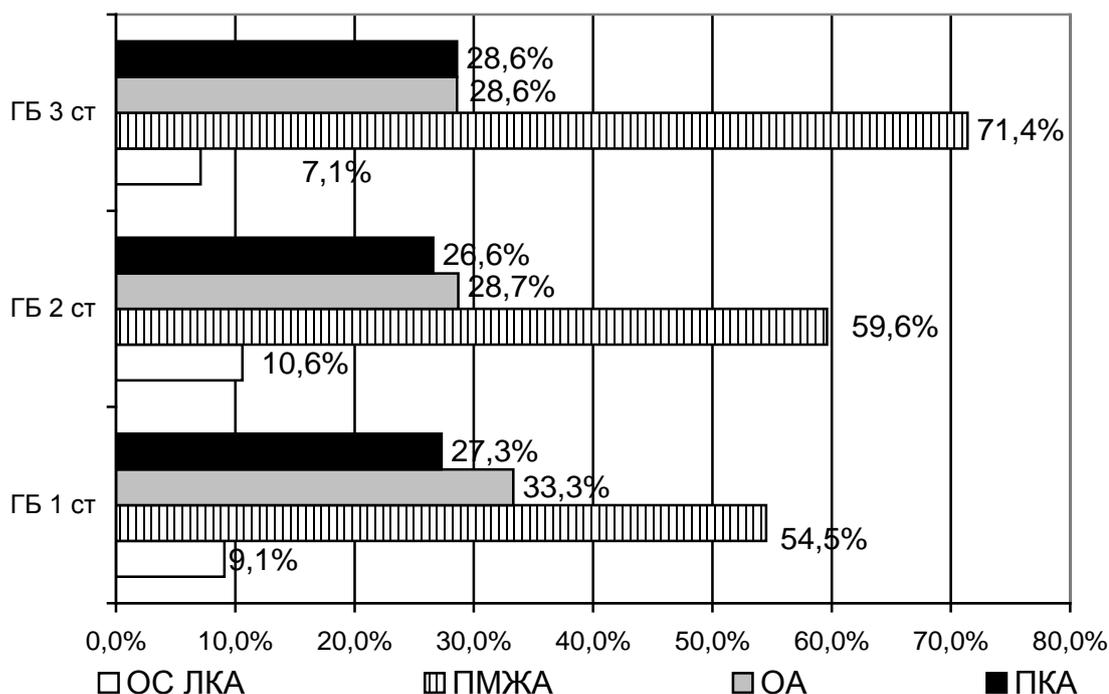


Рисунок 14. Частотное распределение поражения по локализации в зависимости от степени гипертонической болезни

Нарастание коронарного атеросклероза при утяжелении ГБ, с поражением проксимального и среднего сегментов сосудов, а также диффузного типа поражения, идет достаточно равномерно. Вовлечение дистальных отделов встречалось редко, только при ГБ 2ст – 1 человек (1,06%). Преобладали повреждения проксимального отдела сосудов и диффузного типа поражения (рисунок 15).

При анализе случаев стенозирования коронарных артерий отмечается разнонаправленная динамика количества значимых и незначимых стенозов (таблица 22 и рисунок 16).

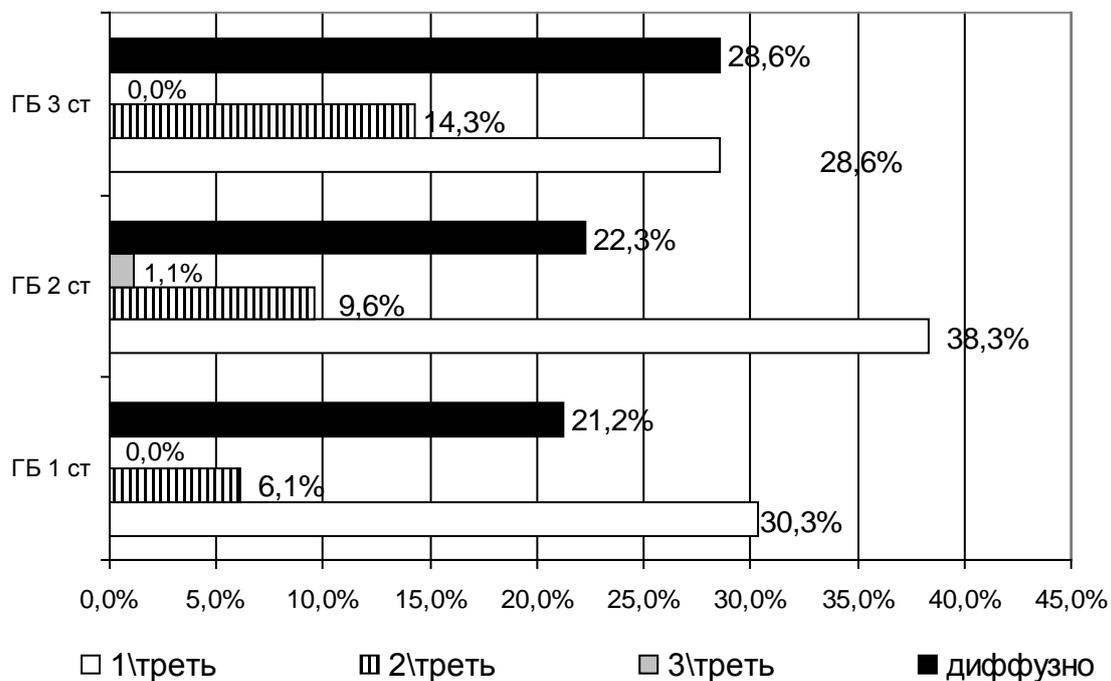


Рисунок 15. Распределение поражения по локализации в сосуде в зависимости от степени гипертонической болезни

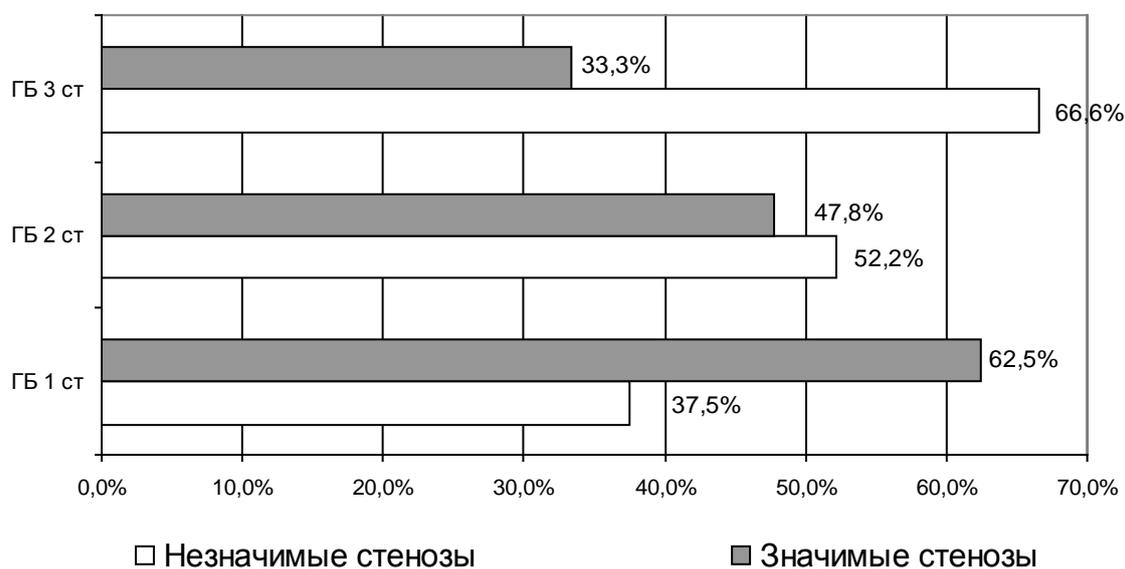


Рисунок 16. Распределение стенозов коронарных сосудов в зависимости от степени гипертонической болезни

Характер атеросклеротических изменений у больных основной группы со стенозированием.

Изменения коронарных артерий	ГБ 1 ст, n=8 чел. (%)	ГБ 2 ст n=23 чел. (%)	ГБ 3 ст, n=3 чел. (%)
Гемодинамически значимые стенозы	5 (62,50)	11 (47,82)	1 (33,33)
- кальцинированная	2 (25,00)	1 (4,34)	1 (33,33)
смешанный рост	1 (12,50)	1 (4,34)	-
циркулярная	1 (12,50)	-	1 (33,33)
- мягкая	-	1 (4,34)	-
эндовазальная	-	1 (4,34)	-
- смешанная	3 (37,50)	9 (39,13)	-
смешанный рост	1 (12,50)	5 (21,73)	-
циркулярная	1 (12,50)	4 (17,39)	-
эндовазальная	1 (12,50)	-	-
Гемодинамически незначимые стенозы	3 (37,50)	12 (52,17)	2 (66,6)
- кальцинированная	-	4 (17,39)	1 (33,33)
смешанный рост	-	1 (4,34)	-
циркулярная	-	2 (8,68)	-
экстравазальная	-	1 (4,34)	1 (33,33)
- мягкая	1 (12,50)	2 (8,78)	-
смешанный рост	1 (12,50)	1 (4,34)	-
эндовазальная	-	1 (4,34)	-
- смешанная	2 (25,00)	6 (26,08)	1 (33,33)
смешанный рост	2 (25,00)	5 (21,73)	-
циркулярная	-	-	1 (33,33)
эндовазальная	-	1 (4,34)	-

При утяжелении гипертонической болезни отмечается увеличение количества незначимых стенозов и почти пропорциональное уменьшение гемодинамически значимых случаев сужения венечных артерий. В обоих случаях преимущественной причиной стеноза служили смешанные бляшки со смешанным характером роста.

При проведении корреляционного анализа, отмечается статистически значимая связь средней силы:

- Степени стеноза и смешанного типа атероматозной бляшки у пациентов с ГБ 2 ст – $r=0,689$, $p<0,001$.
- Количества кальция и 3-х сосудистого поражения у пациентов с ГБ 3 ст - $r=0,849$, $p<0,001$.

Статистически значимая корреляция слабой силы:

- Степени стеноза со смешанным типом бляшки при ГБ 1 ст - $r=0,555$, $p=0,001$
- Степени стеноза с эндовазальным ростом у пациентов с ГБ 1 ст - $r=0,403$, $p=0,020$.
- Степени стеноза со смешанным ростом при ГБ 1-2ст - $r=0,570$, $p=0,001$ и $r=0,511$, $p<0,001$, соответственно.
- Степени стеноза и количества кальция у пациентов с ГБ 1 и 3ст - $r=0,576$, $p<0,001$ и $r=0,504$, $p=0,05$
- Количества кальция и 3-х сосудистого поражения при ГБ 1-2 ст - $r=0,577$, $p<0,001$ и $r=0,545$, $p<0,001$

Статистически значимая корреляция очень слабой силы:

- Степени стеноза с мягким типом бляшки при ГБ 2 ст - $r=0,333$, $p=0,001$
- Степени стеноза и кальцинированного типа бляшки при ГБ 2ст - $r=0,340$, $p=0,001$
- Степени стеноза с экстравазальным ростом у пациентов с ГБ 1 и 2ст - $r=0,332$, $p=0,05$ и $r=0,370$, $p<0,001$
- Степени стеноза с эндовазальным ростом у пациентов с ГБ 1ст - $r=0,264$, $p=0,010$
- степени стеноза с циркулярным ростом бляшки при ГБ 1-3ст - $r=0,308$, $p=0,05$, $r=0,233$, $p=0,024$ и $r=0,308$, $p<0,05$, соответственно.

Таким образом, несмотря на статистически незначимые различия между группами, установлено отчетливое прогрессирование атеросклеротического процесса по мере утяжеления гипертонической болезни, независимо от пола и возраста больных. Выявлены разной силы корреляционные связи между количеством кальция, возрастом больных и степенью стеноза коронарных артерий.

ГЛАВА 4. ЗНАЧЕНИЕ РАЗЛИЧНЫХ КОМБИНАЦИЙ ФАКТОРОВ РИСКА В РАЗВИТИИ КОРОНАРНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА У БОЛЬНЫХ АГ

Большое распространение гипертонической болезни, частое развитие тяжелых сосудистых осложнений (ОИМ и ишемический инсульт) делают особо актуальным ранее выявление патологии коронарных артерий у этих пациентов.

До сих пор нет четкого единого представления об особенностях механизмов развития атеросклероза у больных с артериальной гипертензией, а также различными метаболическими нарушениями: патологией углеводного и липидного обменов, ожирением. У части исследуемых отмечаются выраженные изменения коронарных сосудов без клиники ИБС, в тоже время, по данным классической инвазивной коронарографии, выявляется значимая группа больных с клиническими проявлениями ИБС без определяемой патологии коронарных артерий [143].

В связи с этим, уточнение взаимосвязи отдельных факторов риска с данными прямого рентгеноконтрастного исследования коронарных артерий может облегчить диагностику атеросклероза на ранних стадиях, до развития клинических проявлений ИБС.

4.1. Отношение шансов развития атеросклероза коронарных артерий у больных с артериальной гипертонией и группы сравнения

Согласно данным таблиц 8 и 9, достоверные различия в клинической характеристике анализируемых групп больных касались показателей артериального давления, избыточной массы тела, ожирения и липидного спектра. По остальным характеристикам (пол, возраст, показатели гликемии) группы достоверно не различались. При подсчете, шансов выявления различных показателей атеросклеротического поражения коронарных сосудов в основной и группе сравнения, и отношения этих шансов (ОШ) были получены данные, которые приведены в таблице 23.

Согласно таблице у больных ГБ установлено достоверное повышение шанса выявления атеросклеротических изменений коронарных артерий (ОШ 2,54; 95% ДИ 1,56-4,00), поражения венечных артерий диффузного типа (ОШ 2,52; 95% ДИ 1,33-4,77), атеросклеротических изменений без стенозирования артерий (ОШ 2,19; 95% ДИ 1,33-3,54). Высокий шанс выявления кальцинации (ОШ 2,48, 95% ДИ 1,56-3,94) за счет кальцинированных бляшек (ОШ 2,24; 95% ДИ 1,39-3,63) с преимущественно экстравазальным (ОШ 2,41; 95% ДИ 1,14-4,12) и смешанным (ОШ 2,12; 95% ДИ 1,07-4,22) характером роста. Достоверный шанс поражения ПМЖА (ОШ 2,27; 95% ДИ 1,43-3,61).

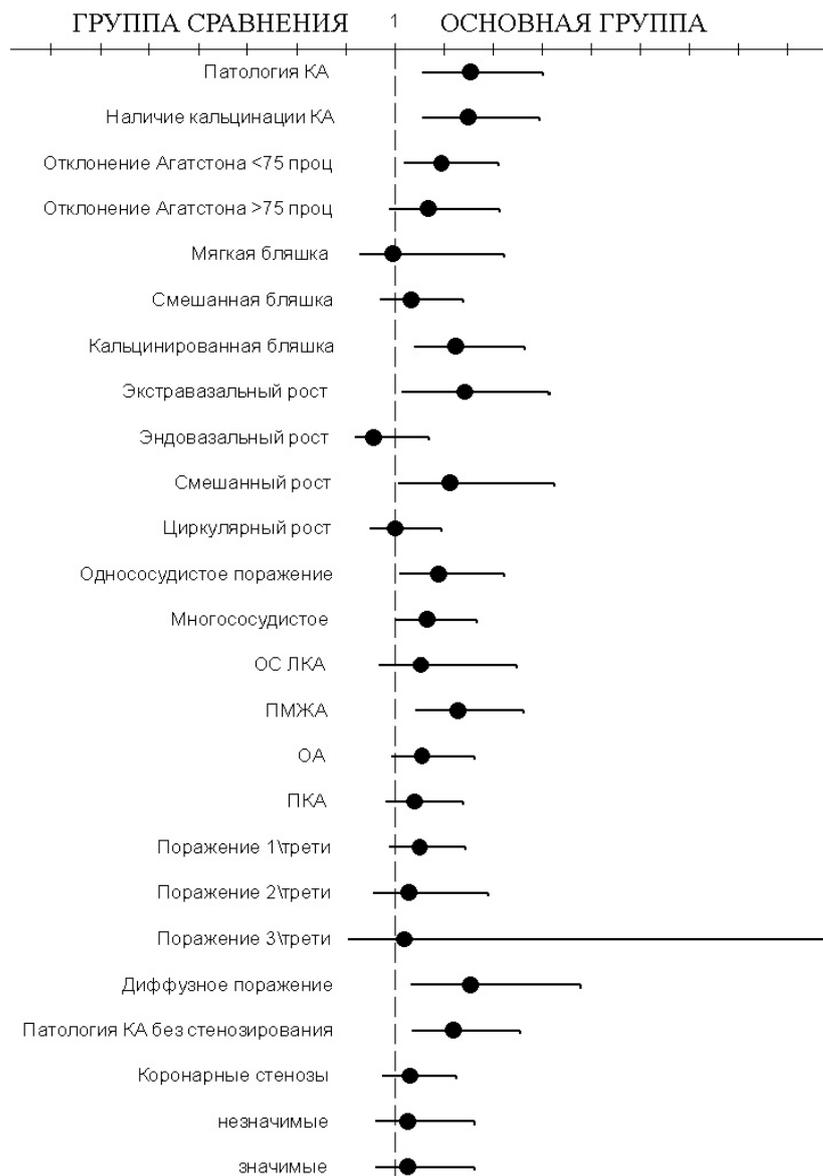


Рисунок 17. Отношения шансов развития атеросклероза исследуемых групп

Большой интерес представляет значение выраженности гипертонической болезни для определения шанса развития атеросклероза. С целью выяснения этого, были проанализированы шансы развития атеросклеротических изменений коронарных артерий, у больных с артериальной гипертонией 1-ой, 2-ой и 3 степени в отношении к группе сравнения.

В таблице 24 представлены отношения шансов развития атеросклеротических изменений сосудов больных с ГБ 1 степени по отношению к контрольной группе.

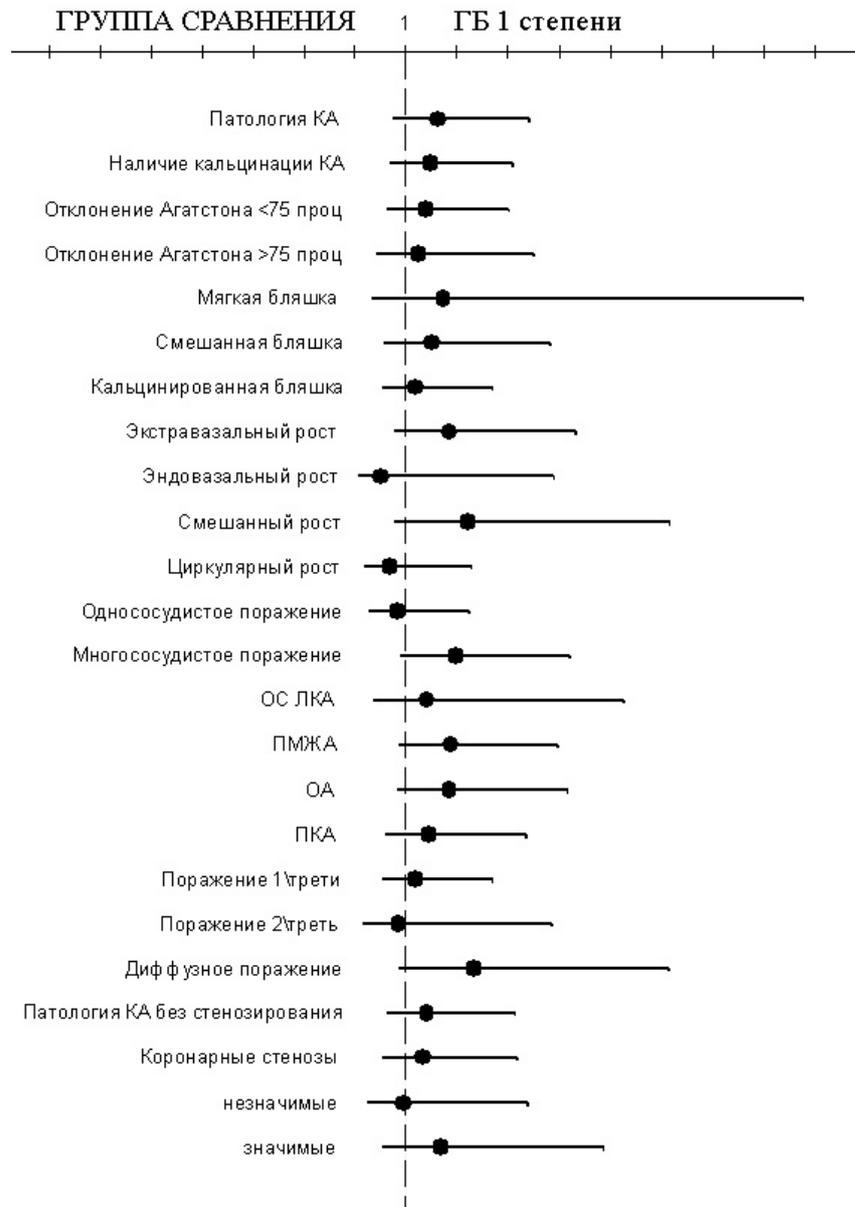


Рисунок 18. Отношение шансов развития атеросклеротического поражения КА у пациентов с ГБ 1ст и группы сравнения

Для остальных показателей ОШ колеблется около 1,0, различия недостоверны. Это подтверждает, что при ГБ 1ст атеросклеротические изменения в сосудах только начинают формироваться и данная степень повышения АД не является существенным фактором риска развития атеросклероза. Указанная тенденция подтверждается на рисунке 18.

В таблице 25 представлены отношения шансов развития атеросклеротических изменений коронарных сосудов у больных с ГБ 2ст и группой сравнения.

2,29; 95% ДИ 1,28-4,09), диффузного типа (ОШ 2,47; 95% ДИ 1,23-4,97) поражения и вовлечения ПМЖА (ОШ 2,28; 95% ДИ 1,36-3,83). Отмечается высокий шанс выявления патологии венечных артерий без стенозирования (ОШ 2,45; 95% ДИ 1,44-4,19).

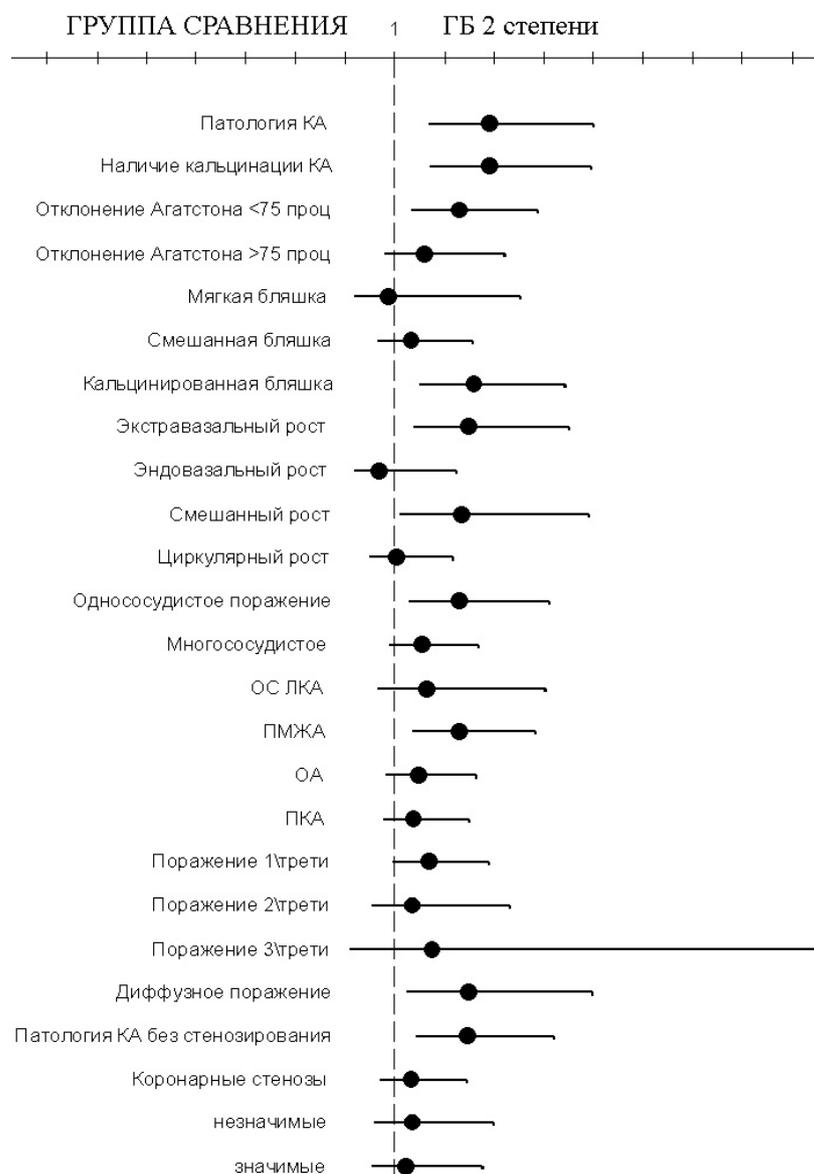


Рисунок 19. Отношение шансов развития атеросклеротического поражения КА у пациентов с ГБ 2 ст и группы сравнения

Как следует из рисунка 19, шанс выявления других изученных показателей атеросклеротического поражения сосудов, за исключением мягкой бляшки с эндовазальным ростом, также преобладал у больных с артериальной гипертензией, но увеличения ОШ не достоверны.

Отмечается недостоверное повышение шанса диффузного распространения процесса в сосуде (ОШ 3,43; 95% ДИ 0,97-12,15), вовлечения среднего сегмента сосудов (ОШ 2,09; 95% ДИ 0,41-10,47), однососудистого поражения (ОШ 2,46; 95% ДИ 0,77-7,88) и выявления патологии венечных артерий без стенозирования (ОШ 2,79; 95% ДИ 0,92-8,41). Указанная тенденция отражена на рис 20.

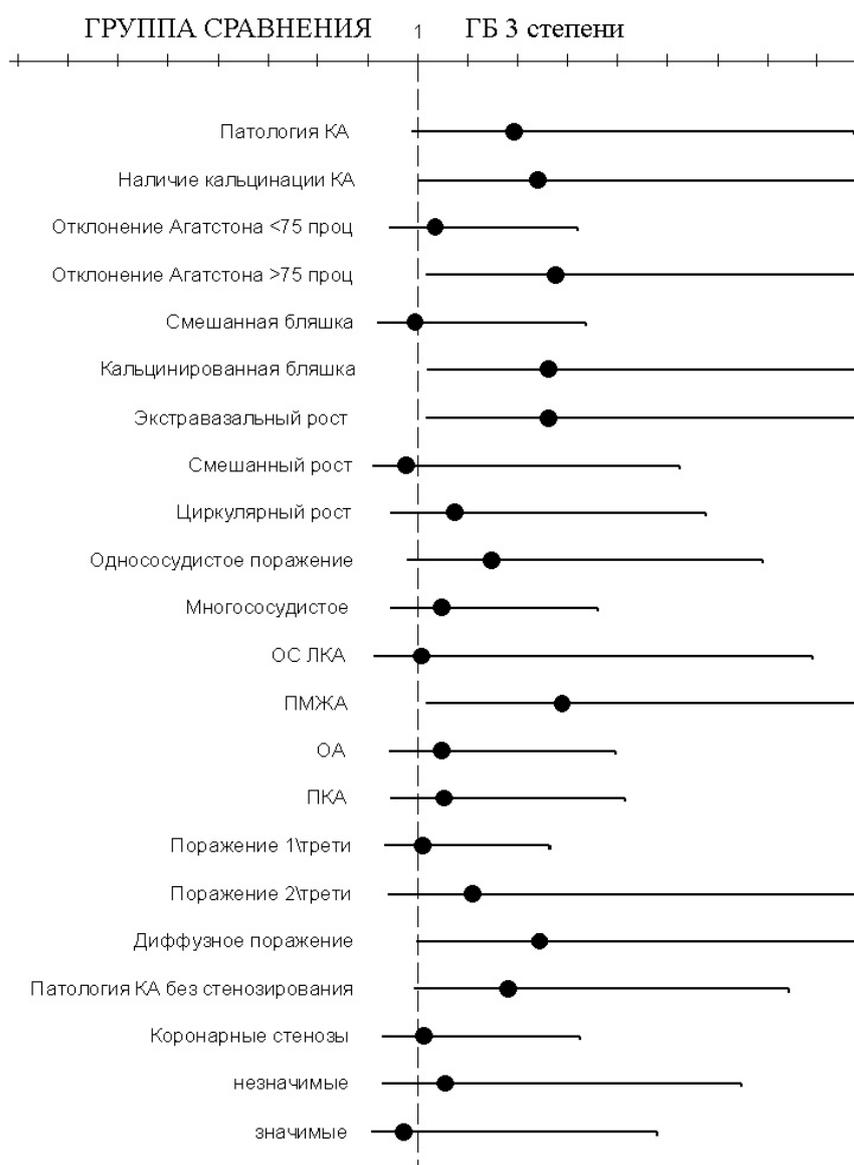


Рисунок 20. Отношение шансов развития атеросклеротического поражения КА у пациентов с ГБ 3ст и группы сравнения

Таким образом шанс развития атеросклероза коронарных артерий у больных ГБ достоверно выше чем в группе сравнения (ОШ 2,54, 95%ДИ 1,50-4,00). Прослеживается достаточно четкая тенденция в нарастании патологических изменений по многим важным характеристикам атеросклеротического процесса, в зависимости от степени повышения АД. В первую очередь это относится к увеличению количества больных с различными проявлениями коронарного атеросклероза, ОШ этих проявлений по сравнению с контрольной группой больных АГ 1 ст составила 1,59, для больных АГ 2 ст - 2,91, для пациентов с АГ 3 ст – 2,93.

Значительно нарастает вероятность обнаружения кальция в венечных артериях: у больных АГ 1 ст этот показатель составил 1,45, у больных АГ 2 ст – 2,9, у больных АГ 3 ст – 3,40.

Шанс выявления значительной кальцификации (>75 перцентилей по Агатстону), что является установленным фактором риска развития ИБС и требует медикаментозного лечения, также закономерно увеличивается по мере повышения АД: ОШ у больных АГ 1 ст составляет 1,21 (95% ДИ 0,42-3,47), у больных АГ 2 ст - 1,6 (95% ДИ 0,9-3,14), у больных АГ 3 ст – 3,75 (95% ДИ 1,15-12,29, $p < 0,01$).

Кроме этого нарастает шанс атеросклеротического поражения ПМЖА: ОШ при АГ 1 ст - 1,85 (95% ДИ 0,87-3,94), при АГ 2 ст – 2,28 (95% ДИ 1,36-3,83), при 3 ст – 3,87 (95% ДИ 1,16-12,86); выявления кальцинированных бляшек: ОШ при АГ 1 ст - 1,17 (95% ДИ 0,52-2,67), при АГ 2 ст – 2,59 (95% ДИ 1,52-4,41), при 3 ст – 3,60 (95% ДИ 1,18-10,98) и бляшек с циркулярным ростом: ОШ при АГ 1 ст – 0,64 (95% ДИ 0,18-2,27), при АГ 2 ст – 1,02 (95% ДИ 0,49-2,15), при 3 ст – 1,74 (95% ДИ 0,45-6,76).

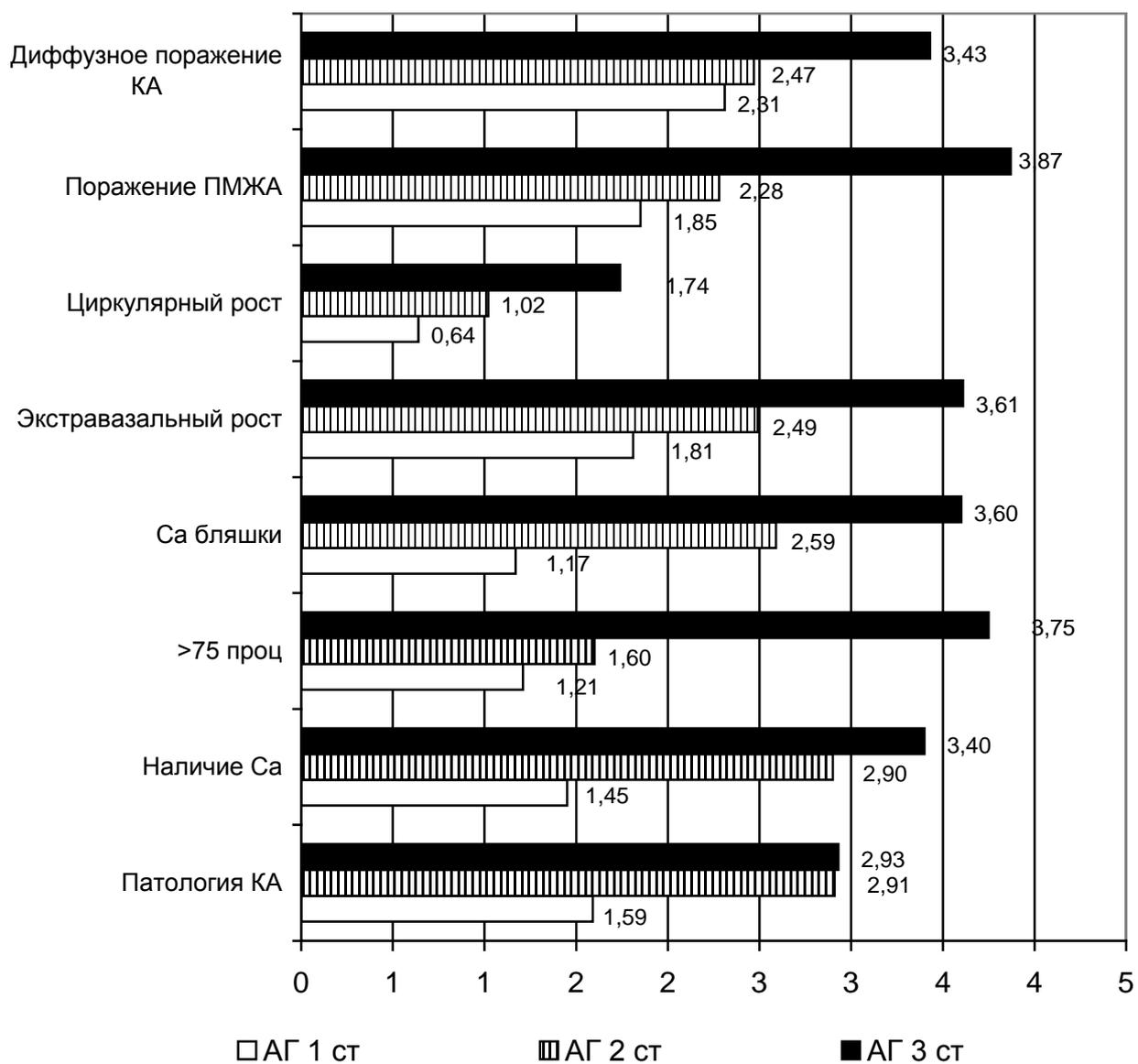


Рисунок 21. Отношение шансов выявления атеросклеротических изменений коронарных артерий при разных степенях АГ.

4.2. Значение факторов риска в развитии коронарного атеросклероза

Сочетание различных факторов риска часто встречается у сердечно-сосудистых больных в реальной клинической практике. По результатам нашего исследования наибольшее значение имело сочетание АГ с ДЛП, НУО и повышенной массой тела (пациенты с ИМТ больше 25 кг/м^2). В связи с этим была сделана попытка установить насколько выше шанс развития атеросклероза коронарных артерий у больных с 2 ФР по сравнению с их отсутствием.

4.2.1. Отношение шансов атеросклеротического поражения КА у больных АГ и ДЛП

Для уточнения связи коронарного атеросклероза, АГ и ДЛП из всей когорты больных было выделено 2 группы:

1 группа - пациенты с АГ и ДЛП	(АГ+ДЛП+)	- 100 больных
2 группа - пациенты без АГ и ДЛП	(АГ-ДЛП-)	- 84 пациента

Результаты приведены в таблице 27.

В группе пациентов с АГ страдающих ДЛП (АГ+ДЛП+) шанс развития атеросклеротического поражения КА по 7-ти признакам был достоверно выше, чем у пациентов без указанных факторов риска (АГ-ДЛП-) (рис. 22).

Достоверная разница шансов прослеживалась в отношении выявления патологии коронарных артерий (ОШ 1,95, 95% ДИ 1,07 – 3,52, $p=0,027$), содержания кальция в сосудах (ОШ 1,80, 95% ДИ 1,00 – 3,25 $p=0,049$), количества больных с показателем Агатстона менее 75 перцентилей (ОШ 2,31, 95% ДИ 1,22 – 4,39, $p=0,01$), преобладанием экстравазального роста атероматозной бляшки (ОШ 3,27, 95% ДИ 1,53 – 6,98, $p=0,002$), с однососудистым поражением коронарных артерий (ОШ 2,57, 95% ДИ 1,22 – 5,42, $p=0,012$), преимущественным вовлечением ПМЖА (ОШ 1,84, 95% ДИ 1,02 – 3,31, $p=0,041$); вызывающим незначимое <50% стенозирование сосуда (ОШ 2,99, 95% ДИ 0,93 – 9,54, $p=0,055$).

Обращает внимание, что вероятность кальцинации сосудов в группе с 2-мя факторами риска ниже (ОШ 1,80, 95% ДИ 1,00 – 3,25, $p=0,049$), чем при сравнении больных с АГ и без таковой (ОШ 2,48, 95% ДИ 1,56 – 3,94, $p<0,001$).

Присоединение ДЛП связано с увеличением вероятности экстравазального роста атеросклеротической бляшки (ОШ 3,27, 95% ДИ 1,53 – 6,98, $p=0,002$), что выше чем при сравнении больных имеющих АГ и без неё (ОШ 2,41, 95% ДИ 1,14 – 4,12, $p=0,001$). Аналогичная ситуация складывается с частотой однососудистого поражения (ОШ 2,57, 95% ДИ 1,22 – 5,42, $p=0,012$) при наличии и отсутствии АГ и ДЛП, чем при сравнении групп по 1 ФР (АГ) (ОШ 1,88, 95% ДИ 1,10 – 3,21, $p=0,020$).

Самое существенное значение имеет нарастание темпа формирования гемодинамически незначимых стенозов в КА. Так при наличии 2 ФР (АГ и ДЛП) вероятность выявления этого патологического состояния в 2,99 раза выше, чем при отсутствии этих факторов риска (ОШ 2,99, 95% ДИ 0,93 – 9,54, $p=0,055$). В тоже время при сравнении групп отличающихся по 1 ФР - наличие АГ отношение шансов значительно меньше (ОШ 1,25, 95% ДИ 0,61 – 2,60, $p=0,532$). Таким образом наши данные подтверждают положение, что ДЛП способствует стенозированию коронарных артерий.

Наличие двух факторов риска (АГ и НУО), провоцирует достоверное повышение шанса развития патологии коронарных артерий (ОШ 2,58, 95% ДИ 1,29–5,14, $p=0,006$) с кальцинацией (ОШ 2,45, 95% ДИ 1,25–4,81 $p=0,008$) менее 75 перцентилей (ОШ 2,26, 95% ДИ 1,16–4,39, $p=0,015$), преобладанием кальцинированных атероматозных бляшек (ОШ 2,79, 95% ДИ 1,43–5,45, $p=0,002$) с экстравазальным ростом (ОШ 3,68, 95% ДИ 1,83–7,43, $p<0,001$) и преимущественно однососудистым (ОШ 2,27, 95% ДИ 1,09 – 4,73, $p=0,025$) поражением проксимальной трети (ОШ 2,66, 95% ДИ 1,36 – 5,19, $p=0,004$) ПМЖА (ОШ 2,81, 95% ДИ 1,43 – 5,53, $p=0,002$) (рисунок 23).

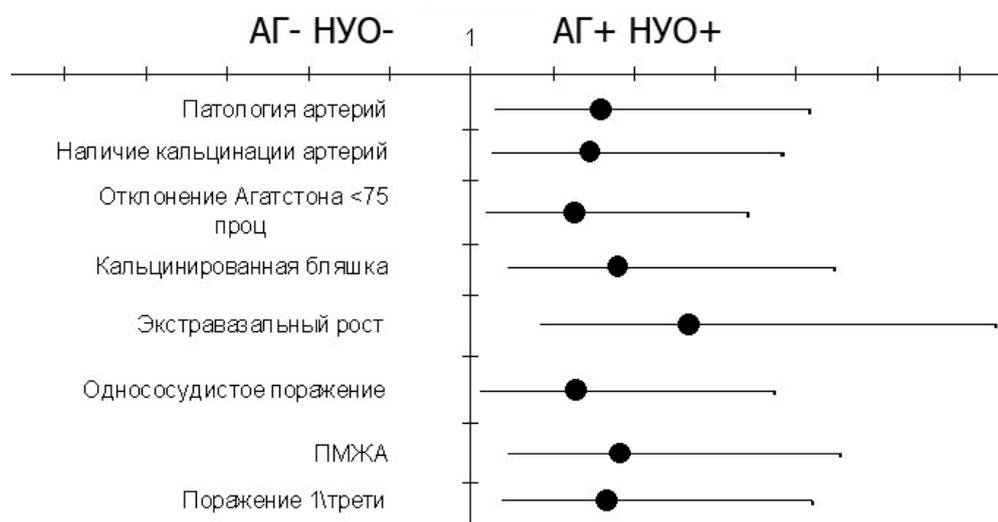


Рисунок 23. Отношение шансов возникновения патологии коронарных артерий у пациентов АГ+НУО+ и АГ-НУО-.

4.2.3. Отношение шансов атеросклеротического поражения КА у больных АГ и ПМТ.

Для уточнения связи коронарного атеросклероза, АГ и повышенной массы тела (пациенты с ИМТ выше 25 кг/м^2) из основной группы и группы сравнения были выделены пациенты с ПМТ и сравнены шансы развития патологических изменений коронарных сосудов в 2 подгруппах:

- 1 группа - пациенты с АГ и ПМТ (АГ+ПМТ+) - 80 больных
 3 группа - пациенты без АГ и ПМТ (АГ-ПМТ-) - 110 больных

Результаты приведены в таблице 29.

Таблица 29

Отношение шансов атеросклеротического поражения КА у больных АГ и ПМТ

№	Показатель	АГ +ПМТ +, 80 чел. (%)	АГ -ПМТ -, 110 чел. (%)	ОШ (95% ДИ)	P
1.	Патология артерий	60 (75,04)	50 (45,52)	3,59 (1,92 - 6,76)	<0,001
2.	Наличие кальцинации артерий	55 (68,81)	44 (40,01)	3,30 (1,79 - 6,06)	<0,001
3.	Отклонение Агатстона <75 проц	38 (47,52)	33 (30,02)	2,11 (1,16 - 3,84)	0,014
4.	Отклонение Агатстона >75 проц	17 (21,32)	11 (10,03)	2,43 (1,06 - 5,52)	0,031
5.	Мягкая бляшка	5 (6,33)	6 (5,54)	1,18 (0,34 - 4,00)	0,817
6.	Смешанная бляшка	19 (23,82)	20 (18,21)	1,40 (0,69 - 2,84)	0,349
7.	Кальцинированная бляшка	36 (45,05)	24 (21,81)	2,93 (1,56 - 5,51)	0,001
8.	Экстравазальный рост	29 (36,31)	14 (12,72)	3,89 (1,89 - 8,03)	<0,001
9.	Эндовазальный рост	3 (3,81)	9 (8,23)	0,43 (0,11 - 1,66)	0,216
10.	Смешанный рост	19 (23,82)	13 (11,84)	2,32 (1,07 - 5,04)	0,030
11.	Циркулярный рост	9 (11,22)	14 (12,75)	0,87 (0,35 - 2,12)	0,759
12.	Однососудистое поражение	30 (37,53)	23 (20,91)	2,26 (1,19 - 4,32)	0,012
13.	Многососудистое	30 (37,53)	27 (24,52)	1,84 (0,98 - 3,45)	0,055
14.	ОС ЛКА	9 (11,22)	7 (6,43)	1,86 (0,66 - 5,24)	0,232
15.	ПМЖА	53 (66,33)	42 (38,22)	3,18 (1,74 - 5,80)	<0,001
16.	ОА	22 (27,52)	20 (18,21)	1,70 (0,85 - 3,40)	0,127
17.	ПКА	24 (30,03)	22 (20,01)	1,71 (0,87 - 3,34)	0,113
18.	Поражение 1\трети	33 (41,33)	29 (26,43)	1,96 (1,06 - 3,62)	0,031
19.	Поражение 2\трети	10 (12,54)	9 (8,23)	1,60 (0,62 - 4,15)	0,329
20.	Диффузное поражение	16 (20,02)	11 (10,03)	2,25 (0,98 - 5,15)	0,052
21.	Патология артерий без стенозирования	55 (68,81)	82 (74,42)	0,75 (0,39 - 1,42)	0,380
22.	Коронарные стенозы	25 (31,32)	28 (25,51)	1,33 (0,70 - 2,52)	0,380
23.	незначимые	12 (15,01)	15 (13,62)	0,51 (0,24 - 1,09)	0,791
24.	значимые	13 (16,35)	13 (11,84)	1,44 (0,63 - 3,32)	0,381

Одновременное присутствие двух факторов риска (АГ и ПМТ), провоцирует достоверное повышение шанса развития патологии коронарных артерий (ОШ 3,59, 95% ДИ 1,92–6,76, $p < 0,001$) с кальцинацией (ОШ 3,30, 95% ДИ 1,79–6,06, $p < 0,001$), как менее 75 перцентилей (ОШ 2,11, 95% ДИ 1,16–4,84, $p = 0,014$), так и более 75 перцентилей (ОШ 2,43, 95% ДИ 1,06–5,52, $p = 0,031$), преобладанием кальцинированных атероматозных бляшек (ОШ 2,93, 95% ДИ 1,56–5,51, $p = 0,001$) с экстравазальным ростом (ОШ 3,89, 95% ДИ 1,89–8,03, $p < 0,001$) и преимущественно однососудистым (ОШ 2,26, 95% ДИ 1,19 – 4,32, $p = 0,012$) поражением проксимальной трети (ОШ 1,96, 95% ДИ 1,06 – 3,62, $p = 0,031$) ПМЖА (ОШ 3,18, 95% ДИ 1,74 – 5,80, $p < 0,001$) (рисунок 24).

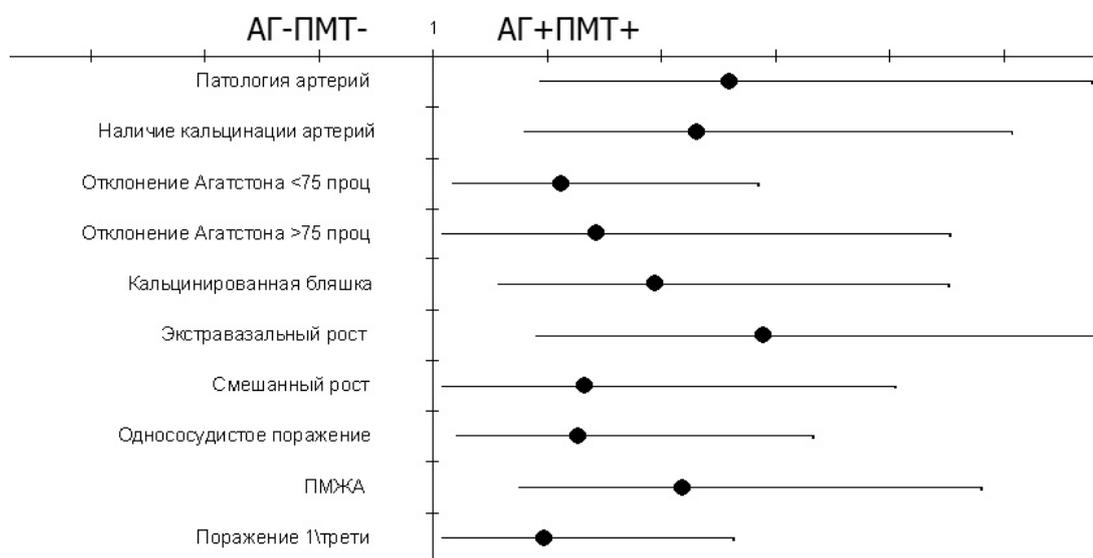


Рисунок 24. Отношение шансов возникновения патологии коронарных артерий у пациентов АГ+ПМТ+ и АГ-ПМТ-.

Таким образом в результате проведенного анализа можно сделать заключение, что присоединение к АГ таких факторов риска, как ДЛП, НУО и ПМТ приводит к повышению шансов развития атеросклеротических изменений в коронарных сосудах.

При наличии АГ и ДЛП наиболее значимо возрастает шанс формирования стенозирующего процесса, но ниже шанс отложения кальция в стенке сосуда. При сочетании АГ и НУО достоверно возрастает вероятность поражения ПМЖА с экстравазальным ростом и кальцинацией атероматозных

бляшек. Аналогичные изменения прослеживаются у больных АГ с ПМТ (рисунок 25).

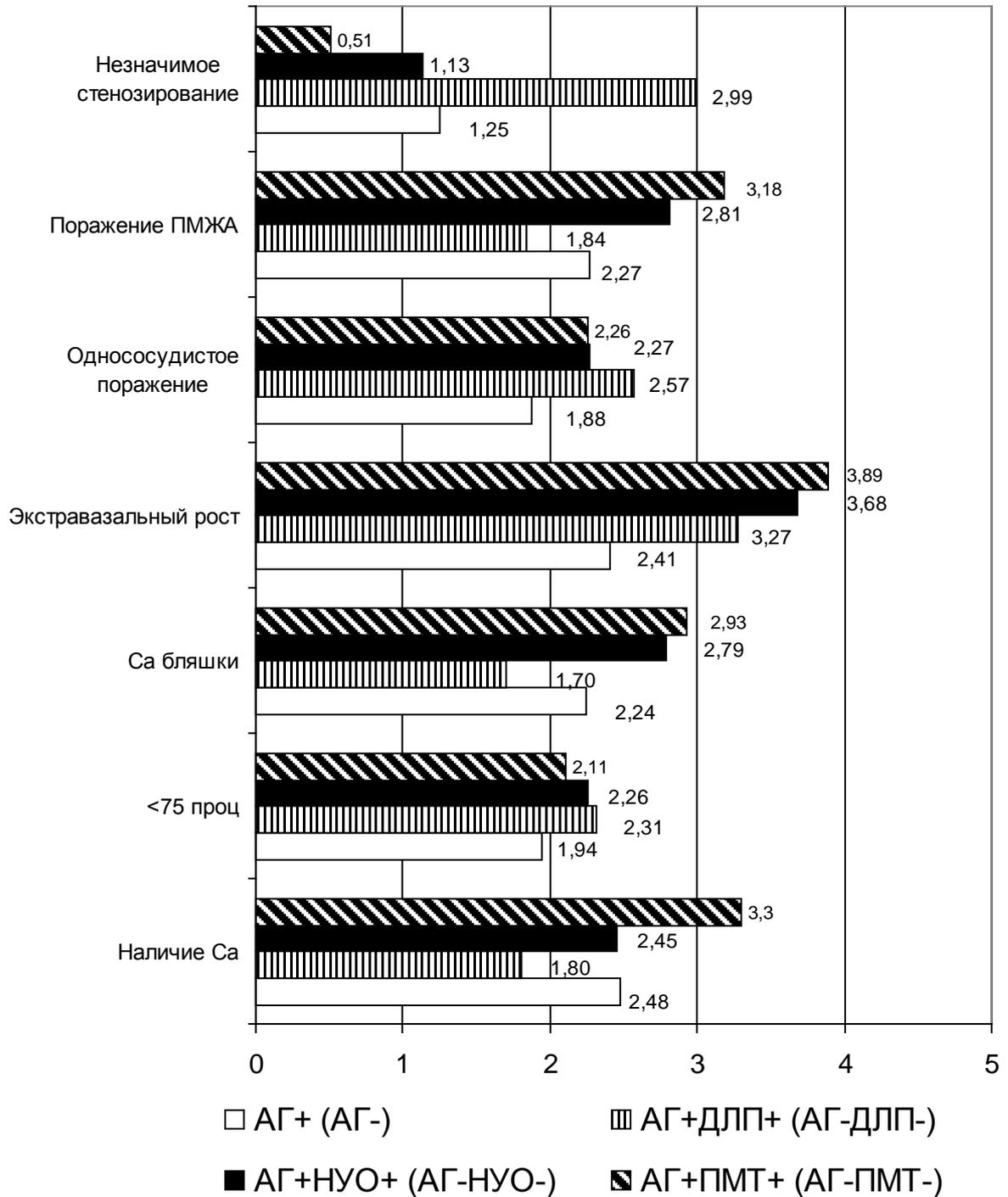


Рисунок 25. Отношение шансов выявления атеросклеротических изменений коронарных артерий при различных сочетаниях факторов риска.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Атеросклероз и его основные осложнения (инфаркт миокарда и ишемический инсульт) продолжают лидировать в структуре заболеваемости и смертности западных стран и в России. Прямые убытки мирового сообщества от сердечно-сосудистых заболеваний составляют около 400 млрд евро в год, каждые 26 секунд в мире случается 1 инфаркт миокарда, каждые 40 секунд – 1 ишемический инсульт. [175].

В России болезни системы кровообращения на протяжении многих лет занимают первое место в общей структуре смертности. Каждый год от них умирает более 1 млн человек.

Современные подходы, направленные на снижение сердечно-сосудистой и общей смертности, включают в первую очередь выявление пациентов с высоким риском развития атеросклероза и его осложнений, а также раннюю диагностику сосудистых поражений с помощью КТ или МР-томографии и внутрисосудистого ультразвука, первичную и вторичную профилактику и разработку новых эффективных методов лечения. [39].

В последние десятилетия обозначилась группа больных высокого риска развития сердечно-сосудистой патологии. Одним из наиболее клинически значимым фактором у этих больных является повышение артериального давления. Количество этих больных растет большими темпами, а поражение сердечно-сосудистой системы у них развивается рано и прогрессивно. Смертность от инфаркта миокарда и инсульта среди больных артериальной гипертонией значительно выше, чем в популяции [25, 31]. В связи с этим ранняя диагностика атеросклеротических изменений сосудистой стенки у данного контингента больных становится наиболее актуальным.

Выявление основных факторов риска безусловно важно и имеет большое значение для диагностики атеросклероза в широкой клинической практике, но факторы риска нельзя приравнивать к самому атеросклеротическому процессу в сосудах, так как ни один ФР не имеет 100% совпадения с диагностикой

атеросклероза и сформулированы они были при анализе заболеваемости, частоты проявлений острых сердечно-сосудистых катастроф или смертности [67, 217]. В связи с тем, что многие больные получают гиполипидемическую и гипотензивную терапию подсчет коэффициента коронарного риска у них затруднен и не всегда объективен. Выявляемость атеросклеротических изменений в коронарных артериях путем прямого рентгеноконтрастного исследования сосудов методом КТ КАГ дает возможность значительно более точно и на более ранних стадиях установить наличие атеросклероза.

В рамках исследования наблюдалось 304 пациента, среднего возраста 52,71 ±7,90 года, в основном мужского пола, которые проходили обследование в ООО «ГБ №41» по проблемам диагностики и лечения артериальной гипертонии, ИБС и сердечно-болевого синдрома. КТ КАГ проводилась для визуализации коронарных артерий в целях уточнения степени их атеросклеротического поражения и выяснения причины сердечно-болевого синдрома. Исследование носило характер открытого одномоментного сравнительного исследования.

Исследования проводились под контролем этического комитета ГБ №41 в строгом соответствии с требованиями ICH GCP. Все больные подписывали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Критериями включения в исследование выступали следующие признаки:

1. Мужчины и женщины.
2. Возраст от 35 до 65 лет.
3. Больные гипертонической болезнью без клинических признаков ИБС.
4. Больные без ИБС и ГБ, с наличием сердечно-болевого синдрома.

Основным критерием исключения из исследования было наличие ИБС. Всем больным было проведено общеклиническое обследование, СМАД, ЭКГ, ВЭМ проба, холтеровское мониторирование ЭКГ, исследование липидного спектра сыворотки крови, определение гликемии натощак, постпрандиальной гликемии или теста толерантности к глюкозе и компьютерная

коронароангиография на мультidetекторном субсекундном компьютерном томографе Somaton Sensation 16, Siemens. Больные были разделены на 2 группы по признаку наличия артериальной гипертонии (основная группа 141 человек) и с нормальным артериальным давлением (группа сравнения 163 человека). По основным демографическим показателям (пол и возраст) различий между группами не было выявлено. Следует отметить, что избыточная масса тела и ожирение встречались у больных с АГ достоверно чаще, чем в группе сравнения (56,73% и 32,51% соответственно, $p < 0,001$), ОШ ожирения 10,08 (95% ДИ 4,89-20,77). Нарушение углеводного обмена также было выявлено достоверно чаще при наличии АГ, у 48 больных (34,04%) в основной группе и у 13 больных (7,97%) в группе сравнения. Вероятность появления нарушений углеводного обмена была почти в 6 раз выше при наличии АГ, ОШ 5,95 (95% ДИ 3,06-11,58). Различные атерогенные изменения липидного спектра у больных АГ выявляются достоверно чаще, чем при нормальном артериальном давлении, в 70,92% и 48,47% соответственно. Патологические изменения касались всех атерогенных компонентов липидного спектра (ОХС, ХС ЛПВП, ТГ). ОШ развития ДЛП при АГ в сравнении с нормотониками составило 2,59 (95% ДИ 1,61- 4,17).

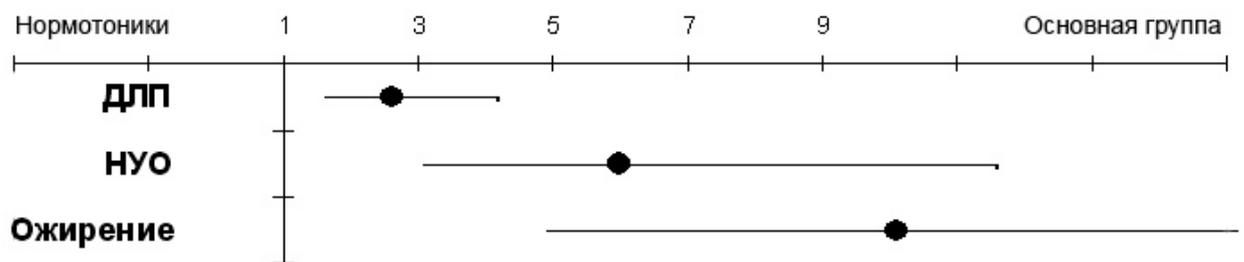


Рисунок 26. Отношение шансов выявления факторов риска у больных АГ и в группе сравнения

При анализе КТ коронарограмм обследованных больных было установлено, что атеросклеротические изменения разной степени выраженности выявлялись у 96 из 141 больного артериальной гипертонией, что составляет 68,08% и достоверно больше, чем в группе сравнения (46,01%).

Включения кальция в стенке коронарных сосудов при артериальной гипертензии были обнаружены у 91 больного (64,53%). Это также достоверно превышает аналогичные данные группы сравнения – 69 пациента (42,33%), $p < 0,001$. Атеросклеротические бляшки с включением кальция дифференцировались как кальцинированные или смешанные. По классификации Агатстона [58] минимальное содержание кальция в сосудах было выявлено у 22 больных (15,60%), незначительная кальцинация у 36 больных (25,53%), умеренное содержание кальция у 25 человек (17,73%). У 8 больных (5,67%) была обнаружена кальцинация сосудов более 400 ед., что соответствует выраженной степени.

В ранее проведенных исследованиях [60, 61] было установлено, что содержание кальция в коронарных сосудах имеет достаточно большие половые отличия: у мужчин содержание кальция выше, чем у женщин. Кроме этого содержание кальция постепенно увеличивается с возрастом. С учетом этих особенностей прогностически значимым для развития ИБС является содержание кальция, превышающее 75 перцентилей по таблице отклонений показателя Агатстона [138, 169, 186, 205].

При наличии АГ установлено достоверно большее количество больных по сравнению с нормотониками, имеющее прогностически незначимое для развития ИБС содержание кальция в коронарных сосудах, 63 (44,68%) и 48 (29,44%) соответственно, $p = 0,006$. Больных с прогностически значимым кальцинозом (>75 перцентилей) при АГ было больше, 28 (19,85%), чем в группе сравнения, 21 (12,88%), но различия статистически не достоверны, $p = 0,100$.

Мягкие бляшки (молодые и менее стабильные) встречались у небольшого числа больных в обеих группах с одинаковой частотой, у 5 больных (3,54%) в основной группе и у 6 (3,68%) в группе сравнения, $p = 0,950$.

В начале формирования атеросклеротической бляшки рост ее происходит внутрь стенки сосуда (экстравазально), а при прорастании приблизительно 40% толщины сосуда начинается рост бляшки в просвет сосуда (эндовазально),

который в последствии приводит к формированию стенозов. [83, 91]. У большинства больных АГ (47 человек – 33,33%) рост атеросклеротических бляшек носил экстравазальный характер, что говорит о ранних стадиях атеросклеротического процесса. В группе сравнения больных с экстравазальным расположением атеромы было в 2 раза меньше чем в основной (28 человека – 17,17%, $p=0,001$). Смешанный рост бляшки встречался также почти в 2 раза чаще при наличии АГ по сравнению с больными без АГ, у 25 человек (17,73%) и 15 (9,20%) соответственно, $p=0,029$.

С одинаковой частотой в обеих группах выявлены больные с эндовазальным и циркулярным расположением атеромы. Формирование стенозов, как гемодинамически значимых, так и незначимых, было зарегистрировано в основной группе чаще, но различия статистически недостоверны.

Атеросклеротические изменения были выявлены во всех 4 исследованных коронарных артериях, но частота их поражения была различной. Патология ПМЖА обнаружена более чем у половины больных АГ – 84 больных (59,57%), изменения в ПКА и ОА отмечались почти одинаково: 38 больных (27,01%) и 42 больных (29,78%), соответственно, поражения ствола ЛКА выявлены у 14 больных (9,92%). В группе сравнения изменения в сосудах были похожими по локализации, но в ПМЖА встречались достоверно у меньшего количества больных, у 64 человек (39,26%), $p<0,001$, что подтверждает универсальность поражения коронарных сосудов атеросклеротическим процессом при различных факторах риска.

У 42 больных (29,78%) было однососудистое поражение, в основном оно касалось ПМЖА, самого крупного и значимого коронарного сосуда, питающего перегородку, переднюю стенку, верхушку и часть боковой стенки левого желудочка. В группе сравнения частота 1-но сосудистого поражения была достоверно реже, 30 больных (18,40%), $p=0,020$.

Многососудистое поражение зарегистрировано у больных АГ достоверно чаще, чем в группе сравнения (38,29% и 27,60% соответственно, $p=0,048$).

В обеих группах больных атеросклеротические изменения имели достаточно локализованный характер и преобладали в пределах одного проксимального сегмента сосуда. Диффузные изменения в 2 или 3 сегментах в 2,2 раза чаще встречались у больных артериальной гипертонией (22,69% и 10,43% соответственно, $p=0,004$). Наиболее часто изменения касались проксимальных сегментов.

У больных АГ достоверно чаще определяются атеросклеротические изменения в коронарных артериях, не вызывающие стенозирования сосуда, подобная патология была у 62 больных (44,00%) АГ и у 43 человек (26,38%) группы сравнения, $p>0,05$. Уменьшение просвета сосуда за счет развития атеросклеротических изменений в артериальной стенке без клинических проявлений ИБС выявлено у 34 больных (24,11%) основной группы и у 32 больных (19,63%) группы сравнения, то есть несколько чаще при АГ, $p>0,05$.

Количество больных с гемодинамически значимыми стенозами (>50% просвета сосуда) при АГ и в группе сравнения было одинаковое и составляло 50% больных с выявленными стенозическими изменениями венечных сосудов. Следует отметить, что при отсутствии стенозирования у больных АГ преобладали кальцинированные атеросклеротические бляшки (55 больных - 88,70%) с экстравазальным ростом у 43 больных (69,35%). При наличии гемодинамически незначимых стенозов такие изменения выявлены у 5 больных (14,70%), $p<0,01$, а при наличии гемодинамически значимых стенозов – у 4 больных (11,76%), $p<0,01$. Больные с гемодинамически значимыми стенозами характеризовались наличием смешанных атеросклеротических бляшек (12 человек - 35,29%) с циркулярным ростом у 5 больных (14,70%). При наличии гемодинамически незначимых стенозов такие изменения встречались достоверно реже (у 9 больных - 26,47%), а при отсутствии атеросклеротических стенозов коронарных артерий лишь у 6 больных (9,67%), $p <0,05$ в обоих

случаях. Выявлена прямая корреляционная зависимость между степенью стенотических изменений коронарных артерий и смешанным типом формирования атеросклеротической бляшки ($r=0,59$, $p<0,001$), между степенью стенотических изменений коронарных артерий и смешанным ростом атеросклеротической бляшки ($r=0,47$, $p<0,001$), между степенью стенотических изменений коронарных артерий и диффузными изменениями коронарных артерий ($r=0,40$, $p<0,001$), между степенью стенотических изменений коронарных артерий и содержанием кальция в коронарных сосудах ($r=0,37$, $p<0,001$), между содержанием кальция в коронарных артериях и трехсосудистым поражением ($r=0,55$, $p<0,001$).

В группе сравнения качественная характеристика атеросклеротических изменений коронарных артерий была иной. Мягкие бляшки были обнаружены только у больных со стенозами коронарных артерий, у 5 человек (15,62%) с наличием гемодинамически незначимых стенозов и у 1 больного (3,12%) с гемодинамически значимым стенозом. Смешанные атеросклеротические бляшки были выявлены у 4 больных (9,30%) без стенотических изменений в коронарных артериях, у 10 больных (31,25%) с гемодинамически незначимыми стенозами и у 11 человек (34,37%) с гемодинамически значимыми стенозами. По типу роста бляшки значимых отличий не обнаружено, представлены все изучаемые варианты роста (экстравазальный, эндовазальный, смешанный и циркулярный). Наиболее существенные отличия касались кальцинированных атеросклеротических бляшек. Такие встречались у 39 больных (90,69%) группы сравнения без признаков сужения просвета коронарных артерий, причем в 25 случаях (58,14%) рост бляшки был экстравазальным. При наличии гемодинамически незначимых и значимых стенозов рост бляшки был иным, но различия недостоверны, $p>0,1$. Выявлены такие же, как в основной группе, корреляционные связи между степенью стенотических изменений коронарных артерий и смешанным типом формирования атеросклеротической бляшки ($r=0,65$, $p<0,001$), между степенью стенотических изменений коронарных артерий

и смешанным ростом атеросклеротической бляшки ($r= 0,45$, $p<0,001$), между степенью стенотических изменений коронарных артерий и содержанием кальция в коронарных сосудах ($r= 0,40$, $p<0,001$), между содержанием кальция в коронарных и трехсосудистым поражением ($r= 0,71$, $p<0,001$).

Кроме этого у представителей группы сравнения установлена достоверная связь средней силы между возрастом больных и распространенностью атеросклеротического процесса ($r= 0,43$, $p<0,001$) и между возрастом и количеством кальция в сосудах ($r= 0,35$, $p<0,001$), что свидетельствует о физиологических особенностях старения организма.

Таким образом, можно предполагать, что процессы атерогенеза с формированием стенотических изменений коронарных артерий у больных АГ идут по стандартному сценарию, схожему с изменениями в группе сравнения, но встречаются чаще и выражены сильнее, чем при отсутствии повышенного АД. Наиболее характерным является формирование кальцинированных бляшек с экстравазальным ростом у людей без признаков стенозирования. При наличии стенозов достоверно чаще выявляются смешанные и мягкие бляшки, прогностически менее благоприятные в плане развития острых сосудистых катастроф.

Большое количество исследований указывает на клиническую связь АГ и ИБС, АГ и острых сосудистых катастроф [126, 127, 139, 184, 209]. Стратификация сосудистого риска при АГ учитывает наличие различных факторов риска и степень повышения артериального давления. Но прямых исследований развития атеросклероза коронарных сосудов на ранних доклинических стадиях с уровнем повышения АД в доступной нам литературе не встретилось. Был проведен анализ состояния коронарного русла больных АГ в зависимости от степени повышения артериального давления. По мере повышения артериального давления выявлена тенденция к нарастанию атеросклеротических изменений коронарных артерий. Особенно это касается содержания кальция. Наличие кальцификации артерий закономерно нарастает по мере повышения АД и у больных с 1 степенью повышения АД выявляется в

51,51% случаев, со 2 степенью повышения АД - у 68,08%, а у больных с 3 степенью АГ – у 71,42%. Аналогичные изменения касаются прогностически значимого для развития ИБС содержания кальция (отклонение Агатстона >75 перцентилей). Так у больных с 1 степенью повышения АД показатель Агатстона более 75 перцентилей выявляется в 15,15,% случаев, со 2 степенью повышения АД - у 19,14%, а у больных с 3 степенью АГ – у 35,71%. Такая же тенденция установлена относительно циркулярного роста бляшки, поражения среднего сегмента артерий и увеличения количества больных без стенозирования коронарных сосудов, различия статистически недостоверны. Достоверно нарастает по мере повышения АД количество больных с однососудистым поражением, при 1 степени АГ однососудистое поражение выявлено у 5 больных (15,15%), при 2 степени – у 32 больных (34,04%), при 3 степени АГ – у 5 больных (35,71%), $p_{1-2}=0,041$ (рисунок 27).

Таким образом, атеросклеротические изменения коронарных сосудов выявляются у 68,08% больных АГ без клинических и функциональных проявлений ИБС. Выявляется повышенное содержание кальция в коронарных сосудах, различные по качеству, локализации и распространенности атеросклеротические бляшки во всех основных коронарных артериях с максимальным поражением ПМЖА. Установлена тенденция прогрессирования атеросклеротического процесса при АГ по мере повышения артериального давления.

Проведение корреляционного анализа выявило, что в группе сравнения ряд патологических показателей коронарографии имеет достоверную связь с возрастом больных.

В основной группе никаких взаимосвязей возраста и изменения сосудов установлено не было, что подтверждает патологический характер обнаруженных изменений. Кроме этого в обеих группах была установлена достоверная, одинаковой степени выраженности взаимосвязь между различными проявлениями атеросклеротического процесса.

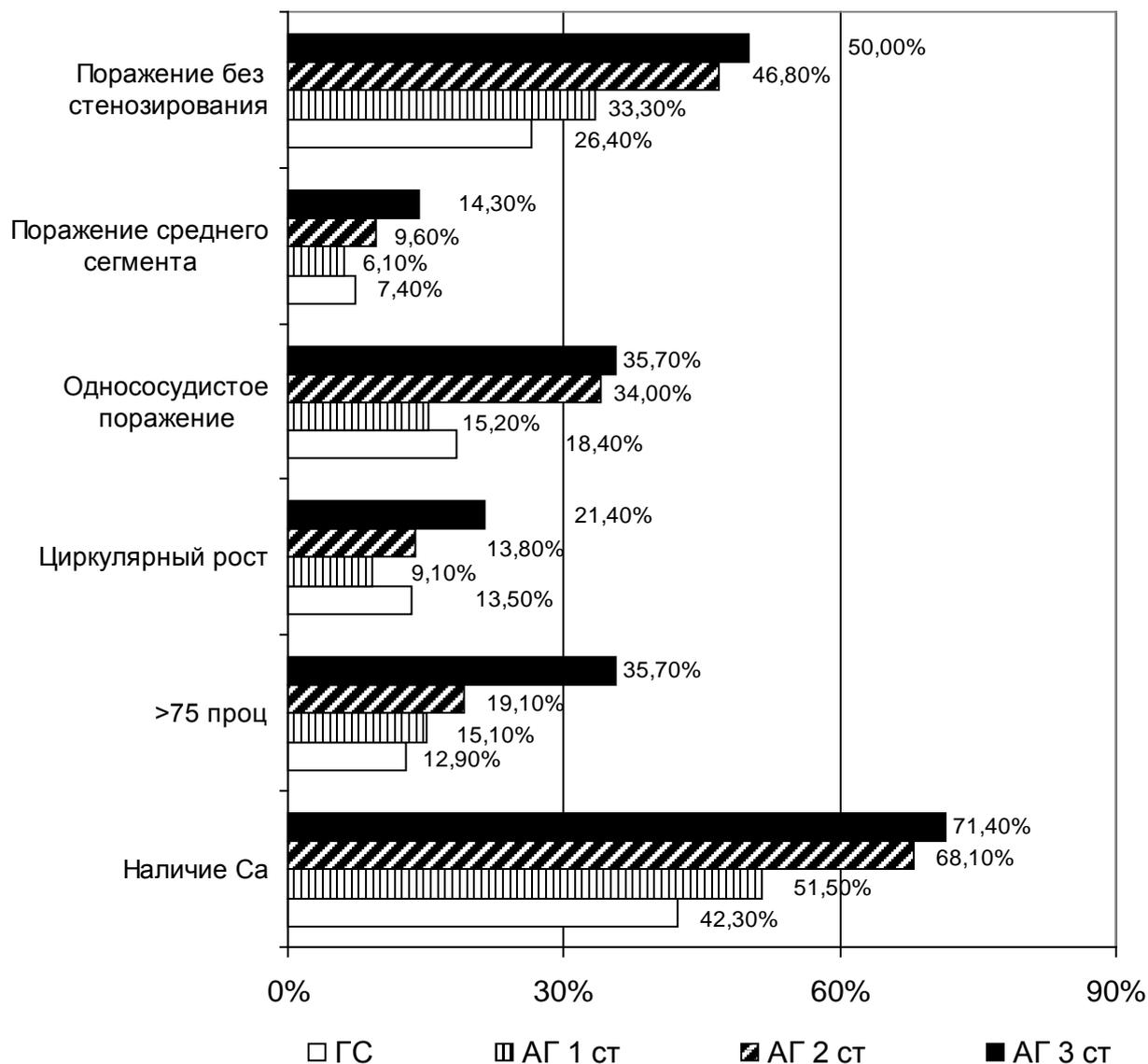


Рисунок 27. Частота поражения атеросклеротических изменений коронарных артерий при разных степенях АГ.

Комбинация различных факторов риска характерна для большинства больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. Результаты, полученные нами при анализе ФР 304 пациентов, подтверждают, что наиболее характерными для больных АГ являются сочетание АГ с ДЛП, НУО и повышенной массой тела (ПМТ). Теоретический и практический интерес представляют особенности атеросклеротического поражения коронарных артерий больных, имеющих по 2 фактора риска. С этой целью мы выделили из всей когорты больных группы, имеющие и не имеющие по 2 ФР и сравнили полученные показатели с ОШ

атеросклеротических изменений при анализе 1 ФР (АГ). Сочетание АГ и ДЛП приводит к достоверному увеличению шанса однососудистого поражения (ОШ 2,57, 95% ДИ 1,22 – 5,42, $p=0,012$) с экстравазальным ростом бляшки бляшки (ОШ 3,27, 95% ДИ 1,53 – 6,98, $p=0,002$) и к достоверному увеличению шанса развития гемодинамически незначимых стенозов (ОШ 2,99, 95% ДИ 0,93 – 9,54, $p=0,055$), а также к уменьшению шанса кальцинации сосудов (ОШ 1,80, 95% ДИ 1,00 – 3,25 $p=0,049$, что меньше, чем ОШ в основной группе и группе сравнения). По-видимому, на ранних стадиях атерогенеза ДЛП не является таким мощным стимулом для развития атеросклеротических изменений коронарных артерий на ранних доклинических стадиях, как АГ. При появлении ДЛП процесс атерогенеза прогрессирует в сторону стенозирования и развития ИБС.

Сочетание АГ с НУО приводит к достоверному и значительному росту шанса развития атеросклеротических изменений в венечных (ОШ 2,58, 95% ДИ 1,29–5,14, $p=0,006$), к увеличению содержания кальция в сосудах (ОШ 2,79, 95% ДИ 1,43–5,45, $p=0,002$), к достоверному увеличению шанса однососудистого поражения (ОШ 2,27, 95% ДИ 1,09 – 4,73, $p=0,025$) с вовлечением ПМЖА (ОШ 2,81, 95% ДИ 1,43 – 5,53, $p=0,002$) с экстравазальным ростом бляшки (ОШ 3,68, 95% ДИ 1,83–7,43, $p<0,001$). Присоединение ПМТ к АГ также ведет к увеличению шанса атеросклеротических изменений в коронарных артериях (ОШ 3,59, 95% ДИ 1,92–6,76, $p<0,001$) с выраженной кальцинацией сосудов (ОШ 3,30, 95% ДИ 1,79–6,06, $p<0,001$) и поражением ПМЖА (ОШ 3,18, 95% ДИ 1,74 – 5,80, $p<0,001$).

Таким образом, на доклинической стадии атеросклероза артериальная гипертония является одним из наиболее существенных факторов риска развития клинических проявлений атеросклероза, степень повышения АД связана с прогрессированием атерогенных изменений в коронарных сосудах, а присоединение других факторов риска (ДЛП, НУО и ПМТ) приводят к прогрессированию и некоторым особенностям атерогенеза.

ВЫВОДЫ

1. Атеросклеротические изменения коронарных сосудов у людей в возрасте $52,71 \pm 7,9$ лет при наличии АГ и без клинических и функциональных признаков ИБС встречаются в 68,08% случаев, что достоверно чаще, чем в группе сравнения больных с нормальным артериальным давлением и отсутствием ИБС (46,01%). ОШ 2,54; 95% ДИ 1,56-4,00, $p = 0,015$.
2. Количество больных с включением кальция в венечных сосудах достоверно выше при АГ (64,53%), чем в группе сравнения (42,33%), $p < 0,001$. Среднее содержание кальция по Ca-score при АГ составило $123,7 \pm 351,8$ ед. Агатстона, в группе сравнения - $77,2 \pm 191,3$ ед. Агатстона, $p < 0,05$.
3. На доклинических стадиях атеросклероза в коронарных артериях у больных АГ преобладают кальцинированные бляшки, ОШ 2,24, (95% ДИ 1,39-3,63, $p = 0,001$), расположенные в стенке артерии и не вызывающие сужение просвета сосуда, (33,33% больных в основной группе и 17,17 % больных в группе сравнения), ОШ 2,41 (95% ДИ 1,14-4,12, $p = 0,001$). Достоверно чаще встречается многососудистое поражение, ОШ 1,63 (95% ДИ 1,00-2,64, $p = 0,048$) с вовлечением ПМЖА, ОШ 2,27 (95% ДИ 1,43-3,61, $p < 0,001$) и диффузными изменениями по длине сосуда, ОШ 2,52 (95% ДИ 1,33-4,77, $p = 0,004$).
4. Установлено отчетливое прогрессирование атеросклеротического процесса по мере утяжеления гипертонической болезни, выявлены разной силы корреляционные связи между степенью стеноза и количеством кальция у пациентов с ГБ 1 и 3 ст ($r_1 = 0,576$, $p < 0,001$ и $r_3 = 0,504$, $p < 0,05$), количеством кальция и 3-х сосудистым поражением у пациентов с ГБ 3 ст ($r = 0,849$, $p < 0,001$). При ГБ 2 ст шанс развития атеросклеротических изменений коронарных артерий достоверно увеличивается в 2,9 раза, ОШ 2,91 (95% ДИ 1,69-5,00, $p < 0,001$). При ГБ 3 ст достоверно нарастает количество больных с прогностически значимым для развития ИБС содержанием кальция в коронарных сосудах, ОШ 3,75 (95% ДИ 1,15-12,29, $p = 0,021$).

5. Наличии артериальной гипертонией и других факторов риска (ДЛП, НУО или ПМТ) приводит к увеличению шанса развития атеросклероза и некоторым особенностям атерогенеза.
6. Проведение КТ КАГ дает возможность выделять больных с высоким риском развития ИБС для проведения адекватных мероприятий по профилактике и лечению атеросклероза.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При АГ достоверно чаще, чем в группе сравнения встречаются такие факторы риска ИБС, как ДЛП (70,92% больных АГ и 48,47% больных группы сравнения), избыточная масса тела и ожирение (56,73% и 32,51% соответственно) и различные нарушения углеводного обмена (34,04% и 7,97% соответственно), что необходимо учитывать при обследовании и лечении больных.
2. Прямое исследование коронарных артерий методом КТ КАГ является более информативным для диагностики атеросклеротических поражений коронарных артерий по сравнению с выявлением факторов риска развития атеросклероза и позволяет выявить угрожаемых больных на доклинической стадии болезни.
3. Больным АГ необходимо максимально рано начинать профилактику и лечение атеросклероза в связи со значительными атеросклеротическими изменениями коронарных артерий.
4. Больные с сочетанием АГ с другими ФР (ДЛП, НУО или ПМТ) должны подвергаться тщательному диспансерному наблюдению и активной первичной профилактике ИБС, в связи с высоким риском развития выраженных атеросклеротических изменений в коронарных сосудах.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Аронов Д.М. Первичная и вторичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний - интерполяция на Россию / Д.М. Аронов // Сердце. - 2002.- № 3.- С. 109 - 112.
2. Аронов Д.М. Функциональные пробы в кардиологии. Лекции / Д.М. Аронов, В.П. Лупатов, Т.Г. Михеева // Кардиология.- 1995.- №12.- С. 83 - 93.
3. Балаболкин М.И. Диабетология / М.И. Балаболкин.- М.: Медицина, 2000.- 672 с.
4. Балаболкин М. И. Роль окислительного стресса в патогенезе сосудистых осложнений диабета / М.И. Балаболкин, Е.М. Клебанова // Проблемы эндокринологии.- 2000.- №6.- С. 29 - 34.
5. Барац С. С. Клиника, лечение и профилактика атеросклероза / С.С. Барац, О. Г. Смоленская.- Екатеринбург, 1998.- 84 с.
6. Бессесен Д.Г. Избыточный вес и ожирение: Профилактика, диагностика, лечение / Д. Г. Бессесен, Р. Кушнер.- М.: Бином-Пресс, 2004.- 240 с.
7. Волков В.И. Атеросклероз и атеротромбоз: патогенез, клинические проявления, лечение / В.И. Волков // Клинические лекции.- 2002.- №2.- С. 13-22.
8. Гагарина Н.В. Кальциноз коронарных артерий: фактор риска внезапной коронарной смерти / Н.В. Гагарина // Медицинская визуализация.- 2001.- №2.- С. 45-47.
9. Гланц С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц.- М.: Практика, 1999.- 459 с.
10. Глезер М.Г. Результаты российского исследования ПОЛОНЕЗ / М.Г.Глезер // Терапевтический архив. -2006.- Т. 78, № 4. - С. 44-50.
11. Гуревич В.С. Современные представления о патогенезе атеросклероза / В.С. Гуревич // Медицинский вестник.- 2006.- №4.-С. 43-57.

12. Данилов Н.М Показания к проведению коронарной ангиографии / Н.М.Данилов, Ю.Г.Матчин, Т.Т. Горгадзе // Российский кардиологический научно-производственный комплекс Росздрава.- 2006.- №1.- С. 25 - 27.
13. Дедов И.И. Ожирение. Метаболический синдром. Сахарный диабет 2 типа / И.И. Дедов.- М.: Медицина, 2000.- 111 с.
14. Дедов И.И. Ожирение. Этиология, патогенез, клинические аспекты: руководство для врачей / И.И Дедов, Г.А. Мельниченко.- М.: МИА, 2004.- 456с.
15. Дедов И.И. Применение метформина у больных с абдоминальным типом ожирения / И.И. Дедов, С.А. Бутрова, Б.М. Мищенко // Проблемы эндокринологии.- 2000.- №5.- С. 25 - 29.
16. Дедов И.И. Сахарный диабет / И.И. Дедов, М.В. Шестакова.- М: Универсум Паблишинг, 2003.- 455 с.
17. Демин В.В. Клиническое руководство по внутрисосудистому ультразвуковому исследованию / В.В.Демин.- Оренбург, 2005.- 35 с.
18. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008. Прилож. 2.
19. Ефимов А. С. Актуальные проблемы клинической диабетологии патогенез. Классификация и лечение диабетических ангиопатий. / А. С. Ефимов // Медицинский вестник.- 2002.- №1. С. 14-16.
20. Зимин Ю.В. Метаболические расстройства в рамках метаболического синдрома Х (синдрома инсулинорезистентности): необходимость строгого применения критериев диагностики синдрома // Кардиология.- 1999.- №8.- С. 37 - 41.
21. Ивлева А.Я. Повышение эффективности антигипертензивной фармакотерапии при уменьшении массы тела у молодых пациентов с алиментарно-конституциональным ожирением / А.Я. Ивлева, Н.В. Полуянова, А.Г. Арутюнов // Артериальная гипертензия.- 2003.- Т. 9, №2.- С. 34 - 37.
22. Калашникова М.Ф. Особенности постменопаузального периода у женщин с эндокринными заболеваниями (клиническая лекция) / М.Ф.

- Калашникова, Ю.Б. Катхурия, Г.А. Мельниченко // Проблемы репродукции. - 2003.- №1.- С. 44 - 52.
23. Калло И.Д. Механизмы и клинические проявления разрывов атеросклеротических бляшек / И.Д. Калло, В.Д. Эдвардс, Р.С. Шварц // ИнтерМед.- 1998.- С. 1050-1060.
24. Кобалава Ж.Д. Клинико-генетические аспекты нарушений углеводного обмена и эффективность их коррекции моксонидином и метформином у больных артериальной гипертонией / Ж.Д. Кобалава, В.В. Толкачева, И.В. Игнатъев // Терапевтический архив.- 2005.- Т. 77.- С. 78 - 93.
25. Кобалава Ж.Д. Артериальная гипертония / Ж.Д. Кобалава, Ю.В. Котовская.- М. Медицина, 2000.- 208 с.
26. Козлов С.Г. Влияние сахарного диабета на результаты шунтирования коронарных артерий у больных ишемической болезнью сердца / С.Г. Козлов, А.А. Лякишев, Т.Е. Лобанова [и др.]. // Кардиология.- 2001.- №9.- С. 81 - 86.
27. Константинов В.В. Распространенность избыточной массы тела и ее связь со смертностью от сердечно-сосудистых и других хронических неинфекционных заболеваний среди мужского населения в городах разных регионов / В.В. Константинов, А.Д. Деев, А.В. Капустина // Кардиология.- 2002.- № 10. - С. 45 - 49.
28. Котовская Ю.В. Основные результаты исследования ELSA. / Ю.В. Котовская, Ж.Д. Кобалова // Качественная клиническая практика.- 2002.- Т. 4.- С. 23 -3 3.
29. Кухарчук В.В. Диагностика и лечение нарушений липидного обмена с целью профилактики атеросклероза / В.В. Кухарчук // Кардиоваскулярная терапия и профилактика.- 2004.- № 2.- С. 36.
30. Либов И.А. Нарушение липидного обмена и атеросклероз: актуальность проблемы и диагностика / И.А. Либов // Лечащий врач.- 2001.- №3.- С. 7 - 9.
31. Липовецкий Б.М. Клиническая липидология / Б.М. Липовецкий - СПб.: Наука, 2000.- 119 с.

32. Маколкин В.И. Гипертоническая болезнь. / В.И. Маколкин, В.И. Подзолков.- М.: Медицина, 2000.- 96 с.
33. Мычка В.Б. Артериальная гипертония у больных сахарным диабетом 2 типа и метаболическим синдромом / В.Б. Мычка, В.В. Горностаев, Р.М. Богиева // Медицинский консилиум.- 2001.- Т.3, №1.- С.22 - 25.
34. Прокоп М. Спиральная и многосрезовая компьютерная томография / М. Прокоп, М. Галански.- М.: Thieme, 2003.- 1090 с.
35. Протасов Е. А. К вопросу об этиологии атеросклероза / Е.А. Протасов // Российский биомедицинский журнал.- 2003.- Т. 4.- С. 187.
36. Руксин В.В. Неотложная кардиология / В.В. Руксин.- М.: Лаборатория базовых знаний, 2003.- 512 с.
37. Сеницын В.Е. Мультиспиральная компьютерная томография: исследование коронарных артерий / В.Е. Сеницын, Д.Ю. Устюжанин // Болезни сердца и сосудов.- 2006.- Том 1, №1.- С.- 21 - 24.
38. Смирнова О. М. Особенности дебюта и прогноз сосудистых осложнений у больных медленно прогрессирующим диабетом взрослых. Пособие для врачей / О. М. Смирнова, О. Е. Соловьева; под ред. И. И. Дедова. - М.: ЭНЦ РАМН, 2003.- 40 с.
39. Сусеков А.В. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза / А.В.Сусеков // Медицинский консилиум.- 2004.- Т. 6, № 11.- С. 21 - 24.
40. Терещенко С.Н. Ишемическая болезнь сердца и сахарный диабет / С.Н. Терещенко, Н.А. Джаиани, А.В. Голубев // Медицинский консилиум.- 2005.- Т.7, № 5.- С. 27 - 29.
41. Терновой С.К. Место мультиспиральной компьютерной томографии в диагностике ишемической болезни сердца / С.К. Терновой, А.Л. Сыркин, П.Ш. Чомахидзе // Кардиология.- 2004.- Т. 44, № 12.- С. 23-26.

42. Терновой С.К. Неинвазивная диагностика атеросклероза и кальциноза коронарных артерий / С.К.Терновой, В.Е. Сеницын, Н.В. Гагарина.- М.: Атмосфера, 2003.- 144 с.
43. Федотенков И. С. Сравнительный анализ мультиспиральной и электронно-лучевой компьютерной томографии для выявления и количественной оценки кальциноза коронарных артерий: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.19 / Федотенков Игорь Сергеевич; Московская гос. мед. акад. им.Сеченова.- М., 2007. - 24с.
44. Чазова И.Е. Метаболический синдром / И.Е. Чазова, В.Б. Мычка // Медицинский консилиум.- 2002.- Т. 4, № 11.- С. 14 - 17.
45. Чернявский А.М. Хирургическое лечение мультифокального атеросклероза / А.М Чернявский, А.М. Караськов, С.П. Мироненко // Бюллетень СО РАМН.- 2006.- № 2 (120).- С. 126 - 131.
46. Шальнова С.А. Распространенность артериальной гипертонии в России. Информативность, лечение, контроль / С.А. Шальнова, А.Д.Деев, О.В. Вихерева // Профилактика заболеваний и укрепление здоровья.- 2001.- № 2.- С. 3 - 7.
47. ACCF/ACR/SCCT/SCMR/ASNC/NASCI/SCAI/SIR 2006 appropriateness criteria for cardiac computed tomography and cardiac magnetic resonance imaging: a report of the American College of Cardiology Foundation Quality Strategic Directions Committee Appropriateness Criteria Working Group, American College of Radiology, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, American Society of Nuclear Cardiology, North American Society for Cardiac Imaging, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Interventional Radiology. // J Am Coll Cardiol.- 2006.- P. 1475 - 1497.
48. Achenbach S. Assessment of coronary remodeling in stenotic and nonstenotic coronary atherosclerotic lesions by multidetector spiral computed tomography / S.Achenbach, D. Ropers, U. Hoffmann // J. Am. coll. cardiol.- 2004.- Vol. 43, № 5.- P. 842-847.

49. Achenbach S. Detection of calcified and noncalcified coronary atherosclerotic plaque by contrast-enhanced, submillimeter multidetector spiral computed tomography / S. Achenbach, F. Moselewski, D. Ropers // *Circulation*.- 2004.- Vol. 109.- P. 14-17.
50. Achenbach S. Detection of coronary artery stenoses by contrast-enhanced, retrospectively electrocardiographically-gated, multislice spiral computed tomography / S.Achenbach // *Circulation*.- 2001.- Vol. 103.- P. 2535 -2 538.
51. Achenbach S. Detection of coronary calcifications by electron beam tomography and multislice spiral CT: clinical relevance / S. Achenbach, A. Schmermund, R. Erbel // *Z. kardiol*.- 2003.- Vol. 92.- P. 899 - 907.
52. Achenbach S. Detection of coronary calcinosis with multislice spiral computerized tomography: an alternative to electron beam tomography / S. Achenbach, A. Schmermund, R. Erbel // *Cardiol*.- 2002.- Vol. 91.- P. 642 - 649.
53. Achenbach S. Detection of coronary stenoses by multidetector computed tomography: it's all about resolution / S. Achenbach // *J. Am. coll. cardiol*.- 2004.- Vol. 43.- P. 840 - 841.
54. Achenbach S. Relation between coronary calcium and 10-year risk scores in primary prevention patients / S. Achenbach, A. Nomayo, G. Couturier // *Am. J. cardiol*.- 2003.- Vol. 92, № 12.- P. 1471 - 1475.
55. Achenbach S. Tomographic coronary angiography by EBCT and MDCT / S. Achenbach, U. Hoffmann, M. Ferencik // *Prog. card. bis*.- 2003.- Vol. 46.- P. 185 - 195.
56. Achenbach S. Submillimeter multidetector spiral computed tomography / S. Achenbach // *Herz*.- 2003.- Vol. 28, № 2.- P. 119-125.
57. AHA guidelines for preventing heart attack and death in patients with atherosclerotic cardiovascular disease // *Circulation*.- 2001.- Vol. 104.- P. 1577-1581.
58. Agatston A.S. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography / A.S. Agatston, W.R. Janowitz, F.J. Hildner // *J. Am coll. cardiol*. - 1990.- Vol. 15.- P. 827 - 832.

59. American heart association expert consensus document on electron-beam computed tomography for the diagnosis and prognosis of coronary artery disease / Am. coll. // *Cardiol.*- 2000.- Vol. 36.- P. 326 - 340.
60. Anthony S. Electron-beam computed tomography, coronary artery calcium, and evaluation of patients with coronary artery disease / S. Anthony, M. Fiorino // *Ann. intern. med.* - 1998.- Vol. 128, № 10.- P. 839-847.
61. Arad Y. Coronary calcification, coronary disease risk factors, C- reactive protein and atherosclerotic cardiovascular disease events / Y. Arad, K.J. Goodman, M. Roth // *Hypertension.*- 2005.- Vol. 46.- P. 173 - 175.
62. Arauz-Pacheco C. The treatment of hypertension in adults patients with diabetes. Technical review / C. Arauz-Pacheco, M.A. Parrott, P. Raskin // *Diabetes Care.* - 2007.- Vol. 25.- P. 134 - 147.
63. Beaussier H. Carotid plaque, arterial stiffness gradient, and remodeling in hypertension. / Beaussier H, Masson I, Collin C [et al.] // *Hypertension.*- 2008.- Vol. 52. - P. 729 - 736.
64. Bech J.W. Fractional flow reserve to determine the appropriateness of angioplasty in moderate coronary stenosis / J. W. Bech, B. Bruyne, N.H. Pijls // *Circulation.*- 2004.- Vol. 103.- P. 2928.
65. Becker C.R. Coronary artery calcium measurement: agreement of multi-row detector and electron beam CT / C.R. Becker, T. Kleffel, A. Crispin // *AJR.*- 2001.- Vol. 176.- P. 1295 - 1298.
66. Berman D.S. Relationship between stress-induced myocardial ischemia and atherosclerosis measured by coronary calcium tomography / D.S. Berman, N.D. Wong, H. Gransar // *Journal of the American college of cardiology.*- 2004.- Vol. 44.- P. 923 - 930.
67. Bittner V. Women and coronary heart disease risk factors / V. Bittner // *J. cardiovasc. risk .*- 2002.- Vol. 9, № 6.- P. 315 - 322.

68. Brown G. Regression of coronary artery disease as a result of intensive lipid-lowering therapy in men with high levels of apolipoprotein B / G. Brown., J. Albers J., L.D. Fisher // *New Engl. J. Med.*- 1990.- Vol. 323.- P. 1289 - 1298.
69. Budoff M. J. Diabetes and progression of coronary calcium under the influence of statin therapy / M. J. Budoff, K. Nasir, R. Mehrotra // *American heart journal.*- 2005.- Vol. 149.- P. 695 - 700.
70. Budoff M.J. Long-term prognosis associated with coronary calcification: observations from a registry of 25,253 patients / Budoff MJ, Shaw LJ, Liu ST [et al.] // *J Am Coll Cardiol.*- 2007.- P. 1860 - 1870.
71. Cademartiri F. Impact of coronary calcium score on diagnostic accuracy for the detection of significant coronary stenosis with multislice computed tomography angiography / F. Cademartiri, N.R. Mollet, P.A. Lemos // *The American journal of cardiology.*- 2005.- Vol. 95.- P. 1225 - 1227.
72. Cademartiri F. Improving diagnostic accuracy of MDCT coronary angiography in patients with mild heart rhythm irregularities using ECG editing / F. Cademartiri, N. R. Mollet, G. Runza // *AJR.*- 2006.- Vol. 186.- P. 634 - 638.
73. Carrigan Thomas P. Prognostic utility of 64-slice computed tomography in patients with suspected but no documented coronary artery disease / Carrigan Thomas P. [et al.] // *Eur. Heart J.*- 2009.- Vol. 2.- P. 362 - 371.
74. Carr J.J. Evaluation of subsecond gated helical CT for quantification of coronary artery calcium and comparison with electron beam CT. Technology of measuring CAC / J.J. Carr, J.R. Crouse, D.C. Goff // *AJR Am J. Roentgenol.*- 2000.- Vol. 174.- P. 915 - 921.
75. Celermajer D. S. Endothelial dysfunction: does it matter? Is it reversible? / Celermajer D. S. // *J. Am. Coll. Cardiol.*- 1997.- Vol. 30.- P. 325 - 333.
76. Cheng G.C. Distribution of circumferential stress in ruptured and stable atherosclerotic lesions. A structural analysis with histopathological correlation / G.C.Cheng, H.M.Loree, R.D.Kamm // *Circulation.*- 1993.- Vol. 87.- P. 1179 - 1187.

77. Clouse M.E. Noninvasive screening for coronary artery disease with computed tomography is useful / M.E. Clouse // *Circulation*.- 2006.- Vol. 113.- P. 125-146.
78. Cooper M. The prevalence of hypertension in patients with diabetes. / M.Cooper // *Hypertension and diabetes*.- 2008.- Vol. 34.- P. 3 - 9.
79. Corcia M. Coronary assessment by CT scanning and catheter angiography: Protocol of a multi-center trial Cleveland clinic foundation. / M. Corcia, M. Hoffmann, J. Lessick // *Philips Medical Systems*.- 2004.- Vol. 11.- P. 30 - 35.
80. Corti R. Effects of aggressive versus conventional lipid-lowering therapy by simvastatin on human atherosclerotic lesions. A prospective, randomized, double-blind trial with high-resolution magnetic resonance imaging / R. Corti, V. Fuster, Z.A. Fayad // *J Am coll cardiol*.- 2005.- Vol. 5.- P. 106 - 112.
81. Crea Filippo. The unstable plaque: a broken balance / Filippo Crea and Felicita Andreotti // *Eur. Heart J*.- 2009.- Vol. 8.- P. 1821 - 1823.
82. Ganz Peter. Structural and functional manifestations of human atherosclerosis: do they run in parallel? / Peter Ganz, Jennifer E. Ho, Priscilla Y. Hsue // *Eur. Heart J*.- 2009.- Vol. 7.- P. 1556 - 1558.
83. Davies M.J. Factors influencing the presence or absence of acute coronary artery thrombi in sudden ischaemic death / M.J. Davies, J.M. Bland, J.R. Hangartner // *Eur. heart. J*.- 1989.- Vol. 10.- P. 203-208.
84. Davies M.J. Stability and instability: two faces of coronary atherosclerosis / M.J. Davies // *Circulation*.- 1996.- Vol. 94.- P. 2013 - 2020.
85. Deen D. Metabolic syndrome: time for action / D. Deen // *Am. fam. physician*.- 2004.- Vol. 69.- P. 2875 - 2882.
86. Despres. J.P. From metabolic syndrome to global cardiometabolic risk / J.P. Despres // *Diabetes&Vascular disease resrarch*.- 2007.- Vol. 4.- P. 38.
87. Detrano R.C. Comparison of calcium scores from thick and thin image slice-computed tomography scanning in predicting future coronary events / R.C. Detrano, T.M. Doherty, M. Xiang // *The American journal of cardiology*.- 2006.- Vol. 93, №5.- P. 624 - 626.

88. Detrano R. Coronary calcium as a predictor of coronary events in four racial or ethnic groups / Detrano R, Guerci AD, Carr JJ [et al.] // N. Engl. J. Med.- 2008.- P.1336 - 1345.
89. Donnelly R. Vascular complications of diabetes / R. Donnelly, A.M. Smith, I.D. Gardner // BMJ.- 2000.- Vol. 320.- P. 1062-1066.
90. Earls JP. Prospectively gated transverse coronary CT angiography versus retrospectively gated helical technique: improved image quality and reduced radiation dose. / Earls JP, Berman EL, Urban BA [et al] // Radiology.- 2008.- Vol.246.- P. 742 - 753.
91. Edwards W.D. Atherosclerotic plaques: natural and unnatural history / W.D. Edwards // Monogr. Pathol.- 1995.- Vol. 37.- P. 12-46.
92. Einstein AJ. Estimating risk of cancer associated with radiation exposure from 64-slice computed tomography coronary angiography. / Einstein AJ, Henzlova MJ, Rajagopalan S. // JAMA.- 2007.- Vol. 298.- P. 317-323.
93. Elkeles R.S. The association of coronary calcium score and conventional cardiovascular risk factors in type 2 diabetic subjects asymptomatic for coronary heart disease / R.S. Elkeles, M.D. Feher, M.D. Flather // Diabetes med.- 2004.- Vol.21.- P. 1129-1134.
94. Elkeles R. Computed tomography imaging, coronary calcium and atherosclerosis. // Elkeles R. / Expert. Rev. Cardiovasc. Ther.- 2008.- Vol. 6.- P.1083-1093.
95. Feyter P.J. Reference chart derived from post-stent-implantation intravascular ultrasound predictors of 6-month expected restenosis on quantitative coronary angiography / P.J. Feyter, P. Kay, C. Disco // Circulation.- 1999.- Vol. 100.- P. 1777-1783.
96. Feyter P.J. Noninvasive visualisation of coronary atherosclerosis with multislice computed tomography / P.J. Feyter, N. Molleta, K. Niemana // Cardiovascular radiation medicine.- 2004.- Vol. 5, № 1.- P. 49-56.

97. Fiorino A.S. Electron-beam computed tomography, coronary artery calcium and evaluation of patients with coronary artery disease / A.S. Fiorino // *Ann. Intern. med.*- 1998.- Vol. 128.- P. 839-847.
98. Fitzgerald J.P. CRUISE investigators final results of the can routine ultrasound influence stent expansion (CRUISE) study / P.J. Fitzgerald, A. Oshima, M. Hayase // *Circulation.*- 2000.- Vol. 102.- P. 523 - 530.
99. Frey A.W. Ultrasound-guided strategy for provisional stenting with focal balloon combination catheter. Results from the randomized strategy for intracoronary ultrasound-guided PTCA and stenting (SIPS) trial / A.W. Frey, J.M. Hodgson, C. Muller // *Circulation.*- 2000.- Vol. 102.- P. 2497.
100. Froelicher V.F. Electron-Beam computed tomography for the diagnosis and prognosis of coronary artery disease / V.F. Froelicher, A. Robert, H.B. Brundage // *Circulation.*- 2000.- Vol. 102.- P. 126-140.
101. Fujii K. Intravascular Ultrasound Study of Patterns of Calcium in Ruptured Coronary Plaques / K. Fujii, S. G. Carlier, G. S. Mintz // *The American Journal of Cardiology.*- 2005.- Vol. 46.- P. 158-166.
102. Fritdwald W.T. Estimation of the concentration of low-density-lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge / W.T. Fritdwald, D.S. Fredrickson, R. J. Levy // *Clin. Chem.*- 1972.- Vol. 18.- P. 499 - 502.
103. Gaemperli O. Coronary 64-slice CT angiography predicts outcome in patients with known or suspected coronary artery disease. / Gaemperli O, Valenta I, Schepis T [et al.] // *Eur Radiol.*- 2008.- Vol. 18.- P. 1162-1173.
104. Garcia M. CATSCAN (coronary assessment by CT scanning and catheter angiography): Protocol of a multi-center trial / M. Garcia, J. Hoffmann, M. Lessick // *Medicamundi.*- 2004.- Vol. 48.- P. 30-35.
105. Gertz S.D. Usefulness of multidetector computed tomography for noninvasive evaluation of coronary arteries in asymptomatic patients / S.D. Gertz // *Am. J. cardiol.*-2007.- Vol. 15.- P. 287-293.

106. Gieffers J. Chlamydia pneumoniae infection in circulating human monocytes is refractory to antibiotic treatment / J. Gieffers, H. Füllgraf, J. Jahn // *Circ.*- 2001.- Vol. 103.- P. 351-356.
107. Ghersin E. 16-MDCT coronary angiography versus invasive coronary angiography in acute chest pain syndrome: a blinded prospective study / E. Ghersin, D. Litmanovich, R. Dragu. // *AJR.*- 2006.- Vol. 186.- P. 177-184.
108. Greenland P. Coronary artery calcium score combined with framingham score for risk prediction in asymptomatic individuals / P. Greenland, P. Stanley, M. Terence // *JAMA.*- 2004.- Vol. 291.- P. 210-215.
109. Greenland P. Improving coronary heart disease risk assessment in asymptomatic people: role of traditional risk factors and noninvasive cardiovascular tests / P. Greenland, S.C. Smith, S.M. Grundy // *Circulation.*- 2001.- Vol. 104, № 15.- P. 1863-1867.
110. Greenland P. Prevention Conference V: Beyond secondary prevention: identifying the high-risk patient for primary prevention: noninvasive tests of atherosclerotic burden / P. Greenland, J. Abrams, G. Aurigemma // *Circulation.*- 2000.- Vol. 101.- P. 16-22.
111. Guidelines on Diabetes, pre-diabetes and cardiovascular diseases: executive summary / The task force on diabetes and cardiovascular diseases of the European society of cardiology (ESC) and of the European association for the study diabetes (EASD) // *Eur. heart J.*- 2007.- Vol. 28.- P. 88-136.
112. Gupta S. Chronic infection in the etiology of atherosclerosis - the case for chlamydia pneumoniae / S. Gupta, J. Camm // *Clin. cardiol.*- 1997.- Vol. 20.- P. 829-836.
113. Haberl R. Multislice spiral computed tomographic angiography of coronary arteries in patients with suspected coronary artery disease: An effective filter before catheter angiography? / R. Haberl, J. Tittus, E. Böhme // *American heart journal.*- 2005.- Vol. 149, № 6.- P. 1112-1119.

114. Halliburton S.S. Editor multi-slice computed tomography (MSCT): a new technology for cardiac imaging / S.S. Halliburton, P.D. Richard // Cardiac imaging scientist head, section of cardiovascular imaging.- 2002.- P. 4-5.
115. Hamon M. Diagnostic performance of multislice spiral computed tomography of coronary arteries as compared with conventional invasive coronary angiography: a meta-analysis. / Hamon M, Biondi-Zoccai GG, Malagutti P [et al.] // J Am Coll Cardiol.- 2006.- P. 1896-1910.
116. Hanefeld M. Five-year incidence of coronary heart disease related to major risk factors and metabolic control in newly diagnosed non-insulin-dependent diabetes. The Diabetes Intervention Study (DIS) / M. Hanefeld, H. Schemel, U. Juilus // Nutr Metab Cardiovasc Dis.- 1991.- Vol. 1.- P. 135-140.
117. Herzog C. Multidetector-row cardiac CT: diagnostic value of calcium scoring and CT coronary angiography in patients with symptomatic, but atypical, chest pain / C. Herzog, M. Britten, J.O. Balzer // Eur. radiol.- 2004.- Vol. 14, № 2.- P. 169-177.
118. Hoff J.A. Age and gender distributions of coronary artery calcium detected by electron beam tomography in 35,246 adults. / J.A. Hoff // Am J cardiology.- 2001.- Vol. 87.- P. 1335-1339.
119. Hoffman M.H. Noninvasive Coronary Angiography with multislice computed tomography / M.H. Hoffman, H. Shi, D.C. Schmitz // JAMA.- 2005.- Vol. 293.- P. 2471-2478.
120. Hopkins D. Risk stratification in uncomplicated type 2 diabetes: prospective evaluation of the combined use of coronary artery calcium imaging and selective myocardial perfusion scintigraphy / D. Hopkins, E. Liml, R. Corde // European Heart Journal.- 2006.- Vol.- 27.- P. 713-721.
121. Horne B.D. Atorvastatin therapy, lipid levels, C-reactive protein and the survival of patients with angiographically severe coronary artery disease / B.D. Horne, J.B. Muhlestein, J.F. Carlquist // J. Am. coll. cardiol.- 2000.- Vol. 36.- P. 1774-1780.

122. Hoshi T. Three-dimensional computed tomography angiography of coronary artery bypass graft with electron beam tomography / T. Hoshi, T. Yamauchi, J. Kanauchi // *Cardiol.*- 2001.- Vol. 38.- P. 197-202.
123. Husmann L. Diagnostic accuracy of computed tomography coronary angiography and evaluation of stress-only single-photon emission computed tomography/computed tomography hybrid imaging: comparison of prospective electrocardiogram-triggering vs. retrospective gating / L. Husmann, R. Kaul, J. Uphoff [et al.] // *Eur. Heart J.*- 2009.- Vol. 3.- P. 600 - 607.
124. Husmann L. Feasibility of low-dose coronary CT angiography: first experience with prospective ECG-gating. / L. Husmann, I. Valenta, O. Gaemperli [et al.] // *Eur Heart J.*- 2008.- Vol. 29.- P. 191-197.
125. Iftikhar J. Association between metabolic syndrome and subclinical coronary atherosclerosis in asymptomatic adults / J. Iftikhar, M. Kullo, A.E. Cassidy // *American journal of cardiology.*- 2006.- Vol. 94, № 12.- P. 1554-1558.
126. Isomaa B. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome / B. Isomaa, P. Almgren, T. Tuomi // *Diabetes care.*- 2001.- Vol. 24.- P. 683-689.
127. Isoyama S. Coronary vasculature in hypertrophy / Isoyama S.- London, 1998.- P. 236.
128. Jacob M. van Werkhoven. Incremental prognostic value of multi-slice computed tomography coronary angiography over coronary artery calcium scoring in patients with suspected coronary artery disease / Jacob M. van Werkhoven, W. Kevin, J. H. O'Keefe [et al.] // *Eur. Heart J.*- 2009.- Vol. 11.- P. 2622 - 2629.
129. Johnson Kevin M. Traditional Clinical Risk Assessment Tools Do Not Accurately Predict Coronary Atherosclerotic Plaque Burden: A CT Angiography Study / Kevin M. Johnson, David A. Dowe, James A. Brink. // *AJR.*- 2009.- Vol. 1.- P. 235-243.

130. Juergens K. Using ECG-gated multidetector CT to evaluate global left ventricular myocardial function in patients with coronary artery disease / K. Juergens, M. Grude, E. Fallenberg // *AJR.*- 2002.- Vol. 179.- P. 1545-1550.
131. Kaiser C.P. Calcium protocols focus on radiation dose For reproducibility, researchers measure mass rather than use Agatston method / C.P. Kaiser, C. Hong // *Radiology.*- 2002.- Vol. 225.- P. 901-906.
132. Kannel W.B. Fifty years of Framingham Study contributions to understanding hypertension / W.B. Kannel // *J. Hum. Hypertens.*- 2000.- Vol. 14.- P. 83-90.
133. Kannel W.B. Risk stratification in hypertension: new insights from the Framingham Study / W.B. Kannel // *Am. J. Hypertens.*- 2000.- Vol. 13.- P. 235-240.
134. Kaul R. Detection of chlamydia pneumoniae DNA in CD3+ lymphocytes from healthy blood donors and patients with coronary artery disease / R. Kaul, J. Uphoff, J. Wiedeman // *Circ.*- 2000.- Vol. 102.- P. 2341-2346.
135. Kawachi I. Smoking cessation in relation to total mortality rates in women a prospective cohort study / I. Kawachi, G.A. Golditz, M.J. Stampfer // *Ann. intern. med.*- 1993.- Vol. 119.- P. 992-1000.
136. Kevin W Coronary calcium screening in asymptomatic patients as a guide to risk factor modification and stress myocardial perfusion imaging / W. Kevin, J. H. O'Keefe, T. M. Bateman // *Journal of nuclear cardiology.*- 2003.- Vol. 10.- P. 590-598.
137. Knez A. Determination of coronary calcium with multi-slice spiral computed tomography: a comparative study with electron-beam CT / A. Knez, C. Becker, A. Becker // *Int. J. cardiovasc. imaging* 2002. - Vol. 18. - P. 295-303.
138. Koster R. A small primer on the clinical use of MSCT for heart exams / R. Koster // *Cardiology.*- 2004.- Vol. 4, №5.- P. 6-17.
139. Kuettner A. Diagnostic accuracy of noninvasive coronary imaging using 16-detector slice spiral computed tomography with 188 ms temporal resolution / A. Kuettner, A. Torsten, T. Drosch // *J. of the American college of cardiology.*- 2005.- Vol. 45.- P. 123-127.

140. Kuettner A. Diagnostic accuracy of multidetector computed tomography coronary angiography in patients with angiographically proven coronary artery disease / A. Kuettner, A.F. Kopp, S. Schroeder // *J. Am. coll. cardiol.*- 2004.- Vol. 43.- P. 831-839.
141. Lardo A.C. Contrast-enhanced multidetector computed tomography viability imaging after myocardial infarction: characterization of myocyte death, microvascular obstruction, and chronic scar / A.C. Lardo // *Circulation.*- 2007.- Vol. 113.- P. 394-404.
142. Leber A.W. Non-invasive intravenous coronary angiography using electron beam tomography and multislice computed tomography / A.W. Leber, A. Knez, C. Becker // *Heart.*- 2003.- Vol. 89, № 6.- P. 633-639.
143. Leber A.W. Accuracy of multidetector spiral computed tomography in identifying and differentiating the composition of coronary atherosclerotic plaques: a comparative study with intracoronary ultrasound / A.W. Leber, A. Knez, A. Becker // *J. Am. coll. cardiol.*- 2004.- Vol. 43, № 7.- P. 1241-1247.
144. Leber A.W. Quantification of obstructive and nonobstructive coronary lesions by 64-slice computed tomography: A comparative study with quantitative coronary angiography and intravascular ultrasound / A.W. Leber, A. Knez, F. Ziegler // *JACC.*- 2005.- Vol. 46. P.- 147-155.
145. Leber AW. Accuracy of 64-slice computed tomography to classify and quantify plaque volumes in the proximal coronary system: a comparative study using intravascular ultrasound. / A.W. Leber, A. Becker, A. Knez [et al.] // *J Am Coll Cardiol.*- 2006.- Vol. 47.- P. 672-677.
146. MacMahon S. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease / S. MacMahon, R. Peto, J. Cutler [et al.] // *Lancet.*- 1990.- Vol. 335.- P. 765-774.
147. Malmberg K. Metabolic control: resolving the controversies in acute myocardial infarction / K.Malmberg // *Diabetes&Vascular disease resrarch.*- 2007.- Vol.4.- Suppl. 1.- P. 16.

148. Marano R. Non-invasive assessment of coronary artery bypass graft with retrospectively ECG-gated four-row multi-detector spiral computed tomography / R. Marano, M.L. Storto, N. Maddestra // *Eur. radiol.*- 2004.- Vol. 14.- P. 1353-1362.
149. Martuscelli E. Accuracy of thin-slice computed tomography in the detection of coronary stenoses / E. Martuscelli, A. Romagnoli, F. Romeo // *European heart journal.*- 2004.- Vol. 25.- P. 1043-1048.
150. Matthew J. Ultrafast computed tomography as a diagnostic modality in the detection of coronary artery disease a multicenter study / J. Matthew, M.D. Budoff, G. Demetrios // *Circulation.*- 1996.- Vol. 93.- P. 898-904.
151. Meier B. Plaque sealing or plumbing for coronary artery stenoses / B. Meier // *Circulation.*- 1997.- Vol. 96.- P. 2094-2095.
152. Milind Y. D. Relation of degree of physical activity to coronary artery calcium score in asymptomatic individuals with multiple metabolic risk factors / Y. Milind, N. Khurram, J. A. Rumberger // *The American journal of cardiology.*- 2004.- Vol. 94.- P. 729-732.
153. Mogelvang R. Tissue Doppler echocardiography in persons with hypertension, diabetes, or ischaemic heart disease: the Copenhagen City Heart Study / R. Mogelvang, P. Sogaard, S. A. Pedersen [et al.] // *Eur. Heart J.*- 2009.- Vol. 3.- P. 731 - 739.
154. Mollet N.R. High-resolution spiral computed tomography coronary angiography in patients referred for diagnostic conventional angiography / N.R. Mollet // *Circulation.*- 2005.- Vol. 112.- P. 2318-2323.
155. Mollet N.R. Multislice spiral computed tomography coronary angiography in patients with stable angina pectoris / N.R. Mollet, F. Cademartiri, K. Nieman [et al.] // *J. Am coll. cardiol.*- 2004.- Vol. 43.- P. 2265-2270.
156. Moreno P.R. Atherothrombosis: the global approach for a global disease. Pathophysiology of atherothrombosis / P.R. Moreno // *Highlights monograph from an International expert meeting on atherombosis.*- 1998.- P. 25.

157. Morgan-Hughes G.J. Highly accurate coronary angiography with submillimetre, 16 slice computed tomography / G.J. Morgan-Hughes, C.A. Roobottom, P.E. Owens // *Heart*.- 2005.- Vol. 91.- P. 308-313.
158. Morgan R. H. Cardiac imaging - technical advances in MDCT compared with conventional X-ray angiography / Morgan R. H., J. Hopkins, M. Mahesh // *Cardiology*.- 2006.- P. 115-118.
159. Motoyama S. Multislice computed tomographic characteristics of coronary lesions in acute coronary syndromes. / S. Motoyama, T. Kondo, M. Sarai [et al.] // *J Am Coll Cardiol*.- 2007.- Vol. 50.- P. 319-326.
160. Min J. K. Prognostic value of multidetector coronary computed tomographic angiography for prediction of all-cause mortality. / J.K. Min, L.J. Shaw, R.B. Devereux [et al.]. // *J Am Coll Cardiol*.- 2007.- Vol. 50.- P. 1161-1170.
161. Nair A. Coronary plaque classification with intravascular ultrasound radiofrequency data analysis. / A. Nair, Barry D. Kuban, E. Murat Tuzcu // *Circulation*.- 2002.-Vol. 106.- P. 2200.
162. Nasir K. Electron beam CT versus helical CT scans for assessing coronary calcification: current utility and future directions / K. Nasir, M.J. Budoff, W.S. Post // *American Heart Journal*.- 2003.- Vol. 146, № 6. - P. 969-972.
163. Nico H.J. Coronary pressure measurement after stenting predicts adverse events at follow-up: a multicenter registry / H.J. Nico, N.H. Pijls, V. Klauss // *Circulation*.- 2002.- Vol.105.- P. 2950-2954.
164. Nieman K. Coronary angiography with multi-slice computed tomography / K. Nieman, M. Oudkerk, B.J. Rensing // *Lancet*.- 2001.- Vol. 357.- P. 599-603.
165. Nissen S.E. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis / S.E. Nissen // *JAMA*.- 2006.- P. 295.
166. Nissen S.E. Who is at risk for atherosclerosis disease? Lessons from intravascular ultrasound. / S.E. Nissen // *Am. J. med*.- 2002.- Vol. 112.- Suppl. 8.- P. 27-33.
167. Nyboe J. Smoking and risk of first acute myocardial infarction / J. Nyboe, G. Jensen, M. Appleyard // *Am. heart. J*.- 1991.- Vol. 122.- P. 438-447.

168. O'Rourke R.A. American heart association expert consensus document on electron beam computed tomography for the diagnosis and prognosis of coronary artery disease / R.A. O'Rourke, B.H. Brundage, V.F. Froelicher // J Am. coll. cardiol.- 2000.- Vol. 36.- P. 326-340.
169. O'Rourke R. A. Electron-beam computed tomography for the diagnosis and prognosis of coronary artery disease / R. A. O'Rourke, J. S. Forrester, P. S. Douglas // Circulation.- 2000.- Vol. 102.- P. 126-140.
170. Pasowicz M. Evaluation of potency of coronary artery bypass grafts and stents using multislice spiral computed tomography in comparison with angiography / M.Pasowicz, P.Klimeczek, T.Przewlocki // Przeglak.- 2002.- Vol. 59.- P. 616-619.
171. Patrick T. H. The Hong Kong college of cardiology regarding electron beam computed tomography (EBT)/ T. H. Patrick // Circulation.- 2005.- Vol. 111.- P. 1203.
172. Pohle K. Characterization of non-calcified coronary atherosclerotic plaque by multi-detector row CT: comparison to IVUS. / K. Pohle, S. Achenbach, B. Macneill [et al.] // Atherosclerosis.- 2007.- Vol. 190.- P. 174-180.
173. Pundziute G. Atherosclerotic plaque characteristics on multi-slice computed tomography in diabetic and non-diabetic population / G. Pundziute, J.D. Schuijf, J.W. Jukema // Eur heart J.- 2006.- Vol. 27.- Suppl. A.- P. 245.
174. Pundziute G. Prognostic value of multislice computed tomography coronary angiography in patients with known or suspected coronary artery disease. / G. Pundziute, J.D. Schuijf, J.W. Jukema [et al.] // J Am Coll Cardiol.- 2007.- Vol. 49.- P. 62-70.
175. Puterson S. European cardiovascular disease statistics / S. Peterson, V. Peto, M. Rayne [et al.]. - 2005. - P. 112.
176. Raggi P. Computed tomography coronary calcium screening and myocardial perfusion imaging / P. Raggi, D.S. Berman // Journal of nuclear cardiology.- 2005.- Vol. 12.- P. 96-103.

177. Raggi P. Identification of patients at increased risk of first unheralded acute myocardial infarction by electron-beam computed tomography / P. Raggi, T.Q. Callister, B. Coil // *Circulation*.- 2000.- Vol.- 101 (8).- P. 850-855.
178. Raggi P. Progression of coronary artery calcium and occurrence of myocardial infarction in patients with and without diabetes mellitus / P. Raggi, B. Coil, C. Ratti // *Circulation*.- 2005.- Vol. 111.- P. 1313-1320.
179. Raggi P. Progression of coronary calcium on serial electron beam tomographic scanning is greater in patients with future myocardial infarction / P. Raggi, B. Coil, L.J. Shaw // *The American journal of cardiology*.- 2003.- Vol. 92, № 7.- P. 827-829.
180. Raggi P. Prognostic value of coronary artery calcium screening in subjects with and without diabetes / P. Raggi, L. J. Shaw, D. S. Berman // *Journal of the American college of cardiology*.- 2004.- Vol. 43.- P. 1663-1669.
181. Recio-Mayoral A. Chronic inflammation and coronary microvascular dysfunction in patients without risk factors for coronary artery disease / A. Recio-Mayoral, J. C. Mason, J. C. Kaski [et al.] // *Eur. Heart J*.- 2009.- Vol. 8.- P. 1837-1843.
182. Resnick H.E. Insulin resistance, the metabolic syndrome, and risk of incidence cardiovascular disease in nondiabetic american indians: The strong heart study / H.E. Resnick, K. Jones, G. Ruotolo // *Diabetes care*.- 2003.- Vol. 26.- P. 861-867.
183. Ropers D. Detection of coronary artery stenoses with thin-slice multi-detector row spiral computed tomography and multiplanar reconstruction / D. Ropers, U. Baum, K. Pohle // *Circulation*.- 2003.- Vol. 107.- P. 664-666.
184. Romero-Corral A. Normal weight obesity: a risk factor for cardiometabolic dysregulation and cardiovascular mortality / A. Romero-Corral, V. K. Somers, J. Sierra-Johnson [et al.] // *Eur. Heart J*.- 2009.- Vol. 11.- P. 2593-2605.
185. Rubinshtein R. Coronary microcirculatory vasodilator function in relation to risk factors among patients without obstructive coronary disease and low to intermediate Framingham score / R. Rubinshtein, E. H. Yang, C. S. Rihal [et al.] // *Eur. Heart J*.- 2009.- Vol. 11.- P. 2537-2542.

186. Rumberger J. Electron beam computed tomography coronary calcium scanning: a review and guidelines for use in asymptomatic persons / J. Rumberger, B. Brundage, D. Rader // Mayo clin. proc.- 1999.- Vol. 74.- P. 243-252.
187. Rybicki F.J. Initial evaluation of coronary images from 320-detector row computed tomography. / F.J. Rybicki, H.J. Otero, M.L. Steigner [et al.] // Int J Cardiovasc Imaging.- 2008.- Vol. 24.- P. 535-546.
188. Sanusi H. C-reactive protein and the components of metabolic syndromes / H. Sanusi, D. Josten, J.M. Adam // Diabetes&Vascular disease resrarch.- 2007.- Vol. 4.- Suppl. 1.- P. 55.
189. Scanlon P. J. Diagnosis and screening for coronary artery disease with electron beam computed tomography / P.J. Scanlon, D.P. Faxon, A.M.Audet // J. Am. coll. cardiol.- 1999 Vol. 33.- P. 1756-1824.
190. Schmermund A. Non-invasive computed tomographic coronary angiography / A. Schmermund, R. Erbel // European Heart Journal.- 2005.- Vol. 26, №15.- P. 1451-1453.
191. Schroeder S. Noninvasive evaluation of the prevalence of noncalcified atherosclerotic plaques by multi-slice detector computed tomography: results of a pilot study / S. Schroeder, A. Kuettnerb, A. F. Koppb // The American journal of cardiology.- 2005.- Vol. 46.- P. 158-165.
192. Sealy C.H. Postprandial hyperglycemia is a key determinant of coronary atherosclerosis: an angiographic study / C. H. Sealy, H. Drexel, H. Sourij // Diabetes &Vascular Disease Resrarch.- 2007.- Vol. 4.- Suppl. 1.- P. 52.
193. Simons K. Cholesterol, lipid rafts and disease / K. Simons, R. Eehalt // J. clin. invest.- 2002.- Vol. 110, № 5.- P. 597-603.
194. Schroeder S. Noninvasive evaluation of the prevalence of noncalcified atherosclerotic plaques by multi-slice detector computed tomography: results of a pilot study / S. Schroeder, A. Kuettnerb, A. F. Koppb // International journal of cardiology.- 2003.- Vol. 92.- P. 151-155.

195. Schubert S. What is volume computed tomography? / S. Schubert // European heart journal.- 2004.- August, Suppl. G.- P. 49-51.
196. Schurgin S. Increased prevalence of significant coronary artery calcification in patients with diabetes / S. Schurgin, S. Rich, T. Mazzone // Diabetes care.- 2001.- Vol. 24.- P. 335-338.
197. Sowers J.R. Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease / J.R. Sowers, M. Epstein, E.D. Frohlich // Hypertension.- 2001.- Vol. 37.- P. 1053-1059.
198. Stamler J. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Diabetes, other risk factors, and 12-year cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial / J. Stamler, O. Vaccaro, J.D. Neaton // Diabetes care.- 1993.- Vol. 16.- P. 434-444.
199. Stamler J. Blood pressure (systolic and diastolic) and risk of fatal coronary heart disease / J.Stamler, J.Neaton, D. Wentworth // Hypertension.- 1993.- Vol. 3.- P. 2-12.
200. Standl E. Aetiology and consequences of the metabolic syndrome / E. Standl // Eur. heart journal.- 2005.- Suppl. D.- P. 10-13.
201. Stanford W. Coronary artery calcium quantification at multi-detector row helical CT versus electron-beam CT / W. Stanford, B.H. Thompson, T.L. Burns // Radiology.- 2004.- Vol. 230.- P. 397-402.
202. Stanford W. Imaging of coronary artery calcification. Its importance in assessing atherosclerotic disease / W. Stanford, B. Thompson // Radiol. clin. north.- 1999.- Vol. 37.- P. 257-272.
203. Stary H.C. The sequence of cell and matrix changes in atherosclerotic lesions of coronary arteries in the first forty years of life / H.C. Stary // Eur. heart J.- 1990.- Vol. 11.- P. 3-19.
204. Tanaka K. Lesions in patients with diabetes mellitus are more often unstable compared to lesions in patients without diabetes: A virtual histology intravascular ultrasound analysis / K. Tanaka, S.G. Carlier, G.S. Mintz // Eur. heart J.- 2006.- Vol. 27.- P. 364.

205. The DECODE study group. Is the current definition for diabetes relevant to mortality risk from all causes and cardiovascular and noncardiovascular diseases? // *Diabetes Care.*- 2003.- Vol. 26.- P. 688-696.
206. The task force on the management of arterial hypertension of the European Society of hypertension and of the European Society of Cardiology./ Guidelines for the management of arterial hypertension.// *Hepertens J.*- 2007.- Vol. 25.- P. 1105-1187.
207. The task force on Diabetes and Cardiovascular disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD)./ Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular disease: executive summary.// *Eur. Heart J.*- 2007.- Vol. 28.- P. 88-136.
208. Torella D. Disregulation in the feedback loop between myocardial VEGF synthesis and receptor signalling in diabetic type 2 patients with chronic coronary heart disease / D. Torella, F. Sasso, G.M. Ellison // *Eur. heart journal.*- 2005.- Vol. 26.- P. 456.
209. Turner R.C. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom prospective diabetes study (UKPDS: 23) / R.C. Turner, H. Millns, I.M.Stratton // *BMJ.*- 1998.- Vol. 316.- P. 823-828.
210. UK prospective diabetes study (UKPDS) group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) // *Lancet.*- 1998.- Vol. 352.- P. 837-853.
211. Verdecchia P. Blood pressure reduction and renin-angiotensin system inhibition for prevention of congestive heart failure: a meta-analysis / P. Verdecchia, F. Angeli, C. Cavallini [et al.] // *Eur. Heart J.*- 2009. Vol. 3.- P. 679 - 688.
212. Vita J.A. Coronary vasomotor responses to acetylcholine relate to risk factors for coronary artery disease / J.A.Vita, C.B.Treasure, E.G.Nabel [et al.] // *Circulation.*- 1990.- Vol. 81.- P. 491-497.

213. Wang C.P. Increased epicardial adipose tissue volume in type 2 diabetes mellitus and association with metabolic syndrome and severity of coronary atherosclerosis. // C.P. Wang, H.L. Hsu, W.C. Hung [et al.] / Clin Endocrinol. (Oxf).- 2008.
214. Wexler L. Coronary artery calcification: pathophysiology, epidemiology, imaging methods, and clinical implications. A statement for health professionals from the American heart association / L. Wexler, B. Brundage, J. Crouse // Circulation.- 1996.- Vol.- 94.- P. 1175-1192.
215. WHO-ISH guidelines for the management of hypertension // Hypertens.- 1999.- Vol. 17.- P. 151-183.
216. Wick G. Autoimmune and inflammatory mechanisms in atherosclerosis / G. Wick, M. Knoflach, Q. Xu // Annu. rev. immunol.- 2004.- Vol. 22.- P. 361-403.
217. Wilson P.W. Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk: the Framingham experience / P.W. Wilson, R.B. D'Agostino, L. Sullivan // Arch. intern. med.- 2002.- Vol. 162, №16.- P. 1867-1872.
218. Wong N.D. Metabolic syndrome and diabetes are associated with an increased likelihood of inducible myocardial ischaemia among patients with subclinical atherosclerosis / N.D. Wong, A. Rozanski, H. Gransar // Diabetes care.- 2005.- Vol. 28.- P. 1445-1450.
219. Wong N.D. The metabolic syndrome, diabetes, and subclinical atherosclerosis assessed by coronary calcium / N. D. Wong, M. G. Sciammarella, D. Polk // Journal of the American college of cardiology.- 2003.- Vol. 41.- P. 1547-1553.
220. Wood D. A. Euroaction: a new approach to preventive cardiology / D.A. Wood // Diabetes & Vascular disease research.- 2007.- Vol. 4.- Suppl. 1.- P. 18.
221. Yamagishi M. Coronary disease ultrasound. Re-evaluation in a cooperative multicenter intravascular ultrasound study (COMIUS) / M. Yamagishi, H. Hosokawa, S. Saito // Circulation.- 2002.- Vol. 66.- P. 735-740.

222. Yoon H.C. Interscan Variation in Coronary Artery Calcium Quantification in a Large Asymptomatic Patient Population / H.C. Yoon // AJR.- 2000.- Vol. 174.- P. 803-809.
223. Zellweger M. J. Prognostic relevance of symptoms vs. objective evidence of coronary artery disease in diabetic patients / M. J. Zellweger, R. Hachamovitch, X. Kang // Eur. heart J.- 2004.- Vol. 25.- P. 543-550.