

Ремоделирование сосудов с нарушением внутрисердечной гемодинамики у пациентов пожилой возрастной категории, сопряженное с клинико-кластерной, нейрокогнитивной и биомаркерной гетерогенностью при мультифокальном атеросклерозе

А.Х. Хасанов^{1,2}, Б.А. Бакиров¹, Р.А. Давлетшин¹, Л.Б. Новикова¹, Д.А. Кудлай^{3,4}

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия;

²ГБУЗ Республики Башкортостан «Больница скорой медицинской помощи», Уфа, Россия;

³ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

⁴ФГБУ «Государственный научный центр "Институт иммунологии"» ФМБА России, Москва, Россия

Резюме

Цель. Изучение ремоделирования сонных артерий с нарушением внутрисердечной гемодинамики при мультифокальном атеросклерозе (МФА), а также оценка основных параметров дислипидемии, апоптоза, оксидативного стресса у пациентов высокого сосудистого риска пожилой возрастной категории (61–75 лет) в условиях Регионального сосудистого центра Уфы.

Материалы и методы. В зависимости от преимущественного поражения сосудистого бассейна больные методом иерархического анализа категориальных переменных разделены на 3 кластера согласно клинической манифестации атеросклеротического поражения сердца, головного мозга и артерий нижних конечностей, подтвержденных коронароангиографией, ультразвуковой доплероскопией магистральных артерий головы и нижних конечностей. У 96 из них имелся МФА с преимущественным поражением сердца (1-й кластер), у 96 – МФА с преобладанием поражений сонных артерий (2-й кластер), у 96 больных с ишемией нижних конечностей (3-й кластер). На госпитальном этапе проводили электрокардиографию, эхокардиографию, по показаниям – магнитно-резонансную томографию органов грудной клетки и брюшной полости, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек, при необходимости ультразвуковое исследование малого таза. Определение 8-ОН-дезоксигуанозина, аннексина-5 (Ан-5) и антител к Ан-5 (ААн-5) в крови с помощью иммуноферментного анализа выполнили всем обследованным больным МФА, а также стандартный биохимический скрининг для исследования липидограммы.

Результаты. Нами установлено, что наиболее часто в разных сочетаниях и с разной степенью выраженности, по нашим данным, наблюдаются: 1. Клиническая манифестация атеросклеротического поражения сердца (1-й кластер) преимущественно за счет перенесенного инфаркта миокарда в анамнезе в сочетании с артериальной гипертензией III стадии с увеличением толщины комплекса интима–медиа и стенозированием правой общей сонной артерии, дилатацией левого желудочка, а также более высокой концентрацией ААн-5_{ИМ} (антитела класса иммуноглобулинов М к Ан-5) и липопротеина (а) как фактора риска ишемической болезни сердца, атеросклероза, атеротромбоза. 2. Гемодинамически значимые нарушения магистральных артерий головы у пациентов 2-го кластера преимущественно с острым ишемическим нарушением мозгового кровообращения, при котором отмечалось развитие гипертрофии левого желудочка с увеличением размеров левого предсердия и наличием атеросклеротической бляшки правой и левой общей сонной артерии. Более высокая распространенность перенесенного инсульта при этом сочеталась с выраженным когнитивным дефицитом среди пациентов 2-го кластера с наименьшим уровнем Ан-5, увеличением общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности. 3. Суммарная тяжесть состояния у больных гемодинамической ишемией с клинической манифестацией сосудистого поражения нижних конечностей сопровождалась с преимущественным ростом стабильной стенокардии II функционального класса, синдрома Лериша с окклюзией подвздошных, поверхностных бедренных артерий, наличия у них инсулиннезависимого сахарного диабета 2-го типа, который в этой группе установлен в 59,4% наблюдений, сочетавшегося с более высокой концентрацией маркера оксидативного стресса 8-ОН-дезоксигуанозина и гипертриглицеридемией.

Заключение. Построение 3-кластерной модели у пациентов высокого сосудистого риска пожилой возрастной категории показало взаимовлияние кардиокаротидного коморбидного фона на клиническое разнообразие системного сосудистого поражения при МФА с развитием ремоделирования магистральных артерий и нарушений внутрисердечной гемодинамики, сопряженные с лабораторными изменениями при оценке основных параметров дислипидемии, маркеров апоптоза, оксидативного стресса.

Ключевые слова: мультифокальный атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, острое и хроническое нарушение мозгового кровообращения, артериальная гипертензия, перемежающаяся хромота, хроническая артериальная ишемия нижних конечностей, кластерный анализ, ремоделирование, дислипидемия, маркеры апоптоза, оксидативного стресса.

Для цитирования: Хасанов А.Х., Бакиров Б.А., Давлетшин Р.А. и др. Ремоделирование сосудов с нарушением внутрисердечной гемодинамики у пациентов пожилой возрастной категории, сопряженное с клинико-кластерной, нейрокогнитивной и биомаркерной гетерогенностью при мультифокальном атеросклерозе. *Терапевтический архив.* 2020; 92 (12): 67–74. DOI: 10.26442/00403660.2020.12.200428

Vascular remodeling with violations of intracardiac hemodynamics in patients older age category, combined with the clinical-cluster, neurocognitive and biomarker heterogeneity in multifocal atherosclerosis

A.Kh. Khasanov^{1,2}, B.A. Bakirov¹, R.A. Davletshin¹, L.B. Novikova¹, D.A. Kudlay^{3,4}

¹Bashkir State Medical University, Ufa, Russia;

²Emergency Hospital, Ufa, Russia;

³Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

⁴State Research Center "Institute of Immunology", Moscow, Russia

Aim. Study of the remodeling of the carotid arteries with violation of intracardiac hemodynamics in patients with MFA, and the estimation of the main parameters of dyslipidemia, apoptosis, and oxidative stress in patients with high vascular risk older age group (61–75 years) in a Regional vascular center of Ufa.

Materials and methods. Depending on the predominant lesion of the vascular pool, patients were divided into 3 clusters by the method of hierarchical analysis of categorical variables according to the clinical manifestation of atherosclerotic lesions of the heart, brain and lower limb arteries confirmed by coronary angiography, ultrasound Doppler of the main arteries of the head and lower extremities. 96 of them were IPA with a primary lesion of the heart (1st cluster), the 96 – IPA with a predominance of lesions of the carotid arteries (2nd cluster), 96 patients with ischemia of lower extremities (3rd cluster). At the hospital stage, electrocardiography, echocardiography, magnetic resonance imaging of the chest and abdomen, ultrasound of the OBP and kidneys, if necessary, ultrasound of the pelvis were performed. Determination of 8-ON-deoxyguanosine, annexin-5 (An-5) and Aan-5 in blood by ELISA was performed in all patients with MFA, as well as standard biochemical screening for lipidogram examination.

Results. We have found that most often in different combinations and with different degrees of severity according to our data are observed: 1. Clinical manifestation of atherosclerotic heart disease (cluster 1) mainly due to its history in combination with stage III hypertension with increasing thickness of intima-media complex and stenosis of the right WASP, left ventricular dilatation, as well as a higher concentration of Aan-5_{гМ} and LP-A as a risk factor for coronary heart disease, atherosclerosis, atherothrombosis. 2. Hemodynamically significant violations of the main arteries of the head in patients of the 2nd cluster mainly with acute ischemic cerebral circulation, in which there was a development of left ventricular hypertrophy with an increase in the size of the left atrium and the presence of atherosclerotic plaque of the right and left WASP. The higher prevalence of stroke was combined with a marked cognitive deficit among patients of cluster 2 with the lowest level of An-5, an increase in total cholesterol and low-density lipoprotein cholesterol. 3. The total severity of the condition in patients with hemodynamic ischemia with clinical manifestation of vascular lesions of the lower extremities was accompanied by a predominant increase in stable angina with FC2, leric syndrome with occlusion of the iliac, superficial femoral arteries, the presence of insulin-independent type 2 diabetes, which in this group was established in 59.4% of cases, combined with a higher concentration of the marker of oxidative stress 8-ON-deoxyguanosine and hypertriglyceridemia.

Conclusion. The construction of a three-cluster model in patients at high vascular risk of the elderly age category showed the interaction of cardio-carotid comorbid background on the clinical diversity of systemic vascular lesions in MFA with the development of remodeling of the main arteries and disorders of intracardiac hemodynamics associated with laboratory changes in the assessment of the main parameters of dyslipidemia, apoptosis markers, oxidative stress.

Key words: multifocal atherosclerosis, coronary heart disease, myocardial infarction, acute and chronic cerebrovascular accident, hypertension, intermittent claudication, chronic lower limb ischemia, cluster analysis, remodeling, dyslipidemia, markers of apoptosis, oxidative stress.

For citation: Khasanov A.Kh., Bakirov B.A., Davletshin R.A., et al. Vascular remodeling with violations of intracardiac hemodynamics in patients older age category, combined with the clinical-cluster, neurocognitive and biomarker heterogeneity in multifocal atherosclerosis. *Therapeutic Archive.* 2020; 92 (12): 67–74. DOI: 10.26442/00403660.2020.12.200428

ААн-5 – антитела к аннексину-5
 ААн-5_{гМ} – антитела класса иммуноглобулинов М к аннексину-5
 АГ – артериальная гипертензия
 Ан-5 – аннексин-5
 АТБ – атеросклеротическая бляшка
 ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка
 ИМ – инфаркт миокарда
 ЛЖ – левый желудочек
 ЛП (а) – липопротеин (а)
 ЛПНП – липопротеины низкой плотности
 МФА – мультифокальный атеросклероз
 ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ОСА – общая сонная артерия
 СД – сахарный диабет
 ТКМ – толщина комплекса интима-медиа
 ФВ – фракция выброса
 ФК – функциональный класс
 ХАИНК – хроническая артериальная ишемия нижних конечностей
 ХС – холестерин
 8-ОН-ДОГ – 8-ОН-дезоксигуанозин
 Ig – иммуноглобулин
 MMSE (Mini-mental State Examination) – шкала оценки психического статуса

Введение

Преждевременное сосудистое старение и невысокая продолжительность жизни вызваны окислительным стрессом, при котором отмечается биологическая деградация клеток, связанная с ранним развитием атеросклероза, одним из индикаторов которой служат дефекты запрограммированной гибели клеток (апоптоз) и усиление процессов окисления липидов, которые способствуют прогрессированию

мультифокального атерогенеза [1–3]. В качестве одного из маркеров апоптоза рассматривается аннексин-5 (Ан-5) из семейства белков-аннексинов, обладающих структурным сходством и функциональной способностью связываться с фосфолипидами клеточных мембран [4]. Основной функцией Ан-5 является участие в процессе свертывания крови посредством мощной антикоагулянтной способности [5, 6].

Благодаря многим исследованиям в культуре клеток установлено, что окисленные липопротеины низкой плотности (ЛПНП) могут стимулировать артериальный апоптоз [7, 8]. С одной стороны, апоптоз, имеющий место в областях атеросклеротического поражения, играет роль в устранении дефектов эндотелиальных клеток, формировании стержня некроза в разрыве бляшки или ее растрескивании, с другой – при высокой нагрузке окислительного стресса ме-

Сведения об авторах:

Бакиров Булат Ахатович – д.м.н., проф., зав. каф. госпитальной терапии №2 ФГБОУ ВО БГМУ. ORCID: 0000-0002-3297-1608

Давлетшин Рашид Ахметович – д.м.н., проф. каф. госпитальной терапии №2 ФГБОУ ВО БГМУ. ORCID: 0000-0002-6629-983X

Новикова Лилия Бареевна – д.м.н., проф., зав. каф. неврологии и нейрохирургии ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ. ORCID: 0000-0001-8469-163

Кудлай Дмитрий Анатольевич – д.м.н., проф. Института фармации, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), вед. науч. сотр. лаб. персонализированной медицины и молекулярной иммунологии ФГБУ «ГНЦ "Институт иммунологии"». ORCID: 0000-0003-1878-4467

Контактная информация:

Хасанов Азат Хамитович – к.м.н., доц. каф. госпитальной терапии №2 ФГБОУ ВО БГМУ, врач-терапевт ПДО ГБУЗ РБ «Больница скорой медицинской помощи». Тел.: +7(347)255-22-30; e-mail: azat.hasanov.71@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8728-0161

ханизмы программированной гибели клеток ослабевают, и в организме накапливается количество репликативных устаревших клеток, неспособных выполнять свои функции [9]. Одним из следствий окислительного стресса на молекулярном уровне является повреждение нуклеиновых кислот, вызванное действием активных форм кислорода. Среди многих окислительных повреждений ДНК одним из наиболее исследованных соединений считается 8-ОН-дезоксигуанозин (8-ОН-ДОГ), что обусловлено чувствительностью его измерений и рассматривается как биомаркер окислительного стресса [10].

Наряду с этим признаками клеточного старения считаются развитие феномена «преждевременного старения» с проявлениями нейрокогнитивного дефицита у лиц пожилого возраста [11–16], основными причинами которого являются атеросклероз сонных артерий, инсульт, атеросклеротические поражения интракраниальных артерий [17]. Стареющие клетки могут оказывать влияние как на соседние клетки, так и на весь организм, выделяя определенные сигнальные молекулы, усиливая оксидативный стресс с накоплением окисленных ЛПНП (oxLDL) и повышенным содержанием липопротеина (а) – ЛП (а). Влияние это разнообразно, изучено недостаточно, учитывая сложный патогенетический дислипидемический каркас, который способствует мультифокальным атеротромботическим событиям [1, 9]. К тому же дислипидемия – одно из наиболее часто встречающихся коморбидных состояний, оказывающих непосредственное влияние на формирование величины глобального кардиоваскулярного риска [18], при этом в клинической практике основное внимание уделяется локальным проявлениям атеросклеротического процесса в манифестирующем артериальном бассейне, тогда как поражения сопутствующих сосудистых регионов остаются без должной диагностической оценки [19]. Европейские рекомендации [20] подчеркивают важность клинико-инструментальной оценки больных с мультифокальным атеросклерозом (МФА), в частности, изменения толщины комплекса интима–медиа (ТКИМ) и деформации стенок сонных артерий с использованием доступных методов ультразвуковой визуализации раннего развития ремоделирования магистральных сосудов и камер сердца.

Цель исследования – изучение ремоделирования магистральных сосудов с нарушением внутрисердечной гемодинамики у пациентов пожилой возрастной категории, сопряженного с клинико-кластерной, нейрокогнитивной и биомаркерной гетерогенностью при МФА.

Материалы и методы

Обследованы 1547 больных пожилой возрастной категории (от 61 до 75 лет), находившихся на стационарном лечении в Региональном сосудистом центре №1 на базе ГБУЗ РБ «Больница скорой медицинской помощи» в период с 2010 по 2018 г., из них с наличием МФА отобраны 288 человек. В зависимости от преимущественного поражения сосудистого бассейна больные методом иерархического анализа категориальных переменных разделены на 3 кластера согласно клинической манифестации атеросклеротического поражения сердца (1-й кластер – 96 человек), головного мозга (2-й кластер – 96 человек) и артерий нижних конечностей (3-й кластер – 96 человек), подтвержденных коронароангиографией, ультразвуковой доплероскопией МАГ и нижних конечностей. Средний возраст больных 1-го кластера составил $65,88 \pm 3,84$ года, 2-го – $66,98 \pm 3,66$ года, 3-го – $66,95 \pm 3,87$ года.

Во время нахождения пациентов на стационарном лечении в нашем центре проводили электрокардиографию, эхокардиографию, при необходимости магнитно-резонансную томографию органов грудной клетки и брюшной полости, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек, по показаниям – ультразвуковое исследование малого таза. Определение 8-ОН-ДОГ, Ан-5 и антител к Ан-5 (ААн-5) в крови с помощью иммуноферментного анализа провели всем обследованным больным МФА, а также стандартный биохимический скрининг для исследования липидограммы. Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией и одобрено Этическим комитетом ФГБОУ ВО БГМУ. От каждого пациента получено информированное согласие.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью методов вариационной статистики с использованием пакета программ IBM SPSS Statistics 22, для определения вида распределения – критерий Шапиро–Уилка. При сравнении более двух групп по качественному и количественному признакам использовался метод рангового анализа Краскела–Уоллиса. Для сравнения двух связанных выборок по количественным признакам при распределении, отличным от нормального, применен критерий Вилкоксона.

Уровень когнитивного дефицита у больных МФА проводили с использованием шкалы оценки психического статуса (Mini-mental State Examination – MMSE), включавшей краткий опросник из 30 пунктов, который использовался для выявления (скрининга) возможных когнитивных нарушений, в ходе чего происходит краткая оценка арифметических способностей человека, его памяти и ориентирования во времени, месте и местности; внимание и сосредоточение [11, 12]. Результаты тестирования нами получены путем сложения результатов по каждому из пунктов с максимально возможным в данном тесте набором до 30 баллов, что соответствует наиболее высоким когнитивным способностям. Чем меньше результат, тем больше выражен когнитивный дефицит [13]. По данным шкалы MMSE, результаты могут иметь следующие значения: от 28 до 30 баллов – нет нарушений когнитивных функций; от 24 до 27 – пограничные когнитивные нарушения; от 20 до 23 – когнитивный дефицит легкой степени выраженности; от 11 до 19 – когнитивный дефицит умеренной степени выраженности; от 0 до 10 – тяжелая когнитивная дисфункция [14].

Полученные данные систематизировались, статистически обрабатывались и иллюстративно представлялись в соответствии с общепринятыми рекомендациями [21]. Комбинацию значений категориальных переменных реализовывали с помощью иерархического алгоритма 3-кластерной модели с использованием критерия χ^2 . На основании дендрограмм, диаграмм и цифровых характеристик выполняли стратификацию клинико-инструментальных и лабораторных данных на кластеры МФА с определением их количества и высчитыванием процентного соотношения. Статистическую значимость различия определяли при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Частота встречаемости артериальной гипертензии (АГ) III стадии в 1-м кластере (табл. 1) составила 100%, во 2-м – 77,1% ($p_{1-2} = 0,0015$). Инсульт в анамнезе у пациентов 2-го кластера определялся в 57,3% случаев, у больных 3-го кластера – в 17,7%, у 1-го кластера – в 14,6% ($p_{2-1,3} = 0,0000$). Перемежающаяся хромота выявлена у пациентов 3-го кластера в 98,9%, 2-го – 59,3% и 1-го – 40,6% ($p_{3-1,2} = 0,0000$).

Таблица 1. Общая клиничко-сосудистая и когнитивная характеристика МФА высокого риска

Показатель	p-value	1-й кластер (n=96)	2-й кластер (n=96)	3-й кластер (n=96)
Средний возраст, лет		65,88±3,84	66,98±3,66	66,95±3,87
Пол, мужчины/женщины	Всего	48/48	48/48	48/48
ИМ в анамнезе всего	$p_{1-2,3}=0,0000$ $p_{3-2}=0,0000$	41 (42,7%)	8 (8,3%)	15 (15,6%)
ОНМК в анамнезе всего	$p_{2-1,3}=0,0000$ $p_{3-1}=0,0087$	14 (14,6%)	55 (57,3%)	17 (17,7%)
Переменяющаяся хромота всего	$p_{3-1,2}=0,0000$ $p_{2-1}=0,0000$	39 (40,6%)	57 (59,3%)	95 (98,9%)
АГ III стадии всего	$p_{1-2}=0,0000$ $p_{3-2}=0,0087$	96 (100%)	74 (77,1%)	77 (80,2%)
Шкала MMSE оценки состояния когнитивных функций, баллы	$p_{1-2}=0,0000$ $p_{3-2}=0,0000$	24,19±0,29	17,28±0,36	22,77±0,41

Сравнительная клиническая характеристика в пожилой возрастной категории больных с 1-м кластером показала наличие АГ, соответствовавшей показателям высокого и очень высокого риска (100%), достижение целевых значений получено только у 58,3% (n=56) из них. При этом отмечалось наличие стабильной стенокардии у 81,2% (n=78) лиц пожилого возраста, из их числа 42,7% (n=41) больных имели перенесенный инфаркт миокарда (ИМ) в анамнезе, что впоследствии стало причиной развития желудочковых экстрасистол в 35,4% (n=34) случаев. Острый ИМ на момент обследования установлен у 23,9% (n=23) больных этой группы. Среди них 86,9% (n=20) имели мелкоочаговый субэндокардиальный ИМ с преимущественной локализацией передней 21,7% (n=5), высокобоковой 17,4% (n=4), заднедиафрагмальной 13,1% (n=3), переднеперегородочной области 17,4% (n=4) левого желудочка (ЛЖ) в сочетании с мерцательной аритмией 39,1% (n=9) и склеротическим митрально-аортальным пороком 17,4% (n=4).

В группу больных с преимущественным поражением магистральных сосудов головного мозга (2-й кластер) в пожилой возрастной категории вошли 48 мужчин и 48 женщин. Число пациентов с высоким риском АГ III стадии 77,1% (n=74) ниже уровня стабильной стенокардии II функционального класса (ФК) 90,6% (n=87). При этом отмечалось развитие гипертрофии ЛЖ (ГЛЖ) у 55,2% (n=53) больных, снижение сегмента ST на электрокардиографии – у 84,4% (n=81), эпизоды субэндокардиальной ишемии при физической нагрузке – у 65,6% (n=63), проскальзывание единичных наджелудочковых и желудочковых экстрасистол – у 25% (n=24). В этой когорте больных выявлено 6 (6,2%) случаев перенесенного ИМ в анамнезе с последующим формированием аневризмы передней стенки ЛЖ. Ишемический инсульт зафиксирован в 45,8% (n=44) наблюдений, транзиторные церебральные ишемические приступы в сочетании со стенозирующим атеросклерозом сосудов головного мозга – в 7,3% (n=7), хроническая ишемия головного мозга 3-й степени в вестибуло-базиллярном бассейне с вестибуло-атактическим синдромом – в 18,7% (n=18), последствия острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) – в 20,8% (n=20), ОНМК по ишемическому типу с геморрагической трансформацией – в одном случае. Более высокая распространенность перенесенного инсульта сочеталась с выраженным когнитивным дефицитом среди пациентов 2-го кластера (17,28±0,36 балла) по сравнению с 1-м (24,19±0,29 балла) и 3-м (22,77±0,41 балла) кластерами ($p_{1-2}=0,0000$; $p_{1-2}=0,0000$).

Пожилая возрастная категория 3-го кластера включала 96 мужчин и женщин с преобладанием больных с III стадией и 4-м риском АГ 80,2% (n=77), достижение целевых значений получено у 65,6% (n=63) из них. При этом отмечалось наличие стабильной стенокардии II ФК у 55,2% (n=53), из их числа 35,8% (n=19) больных имели перенесенный острый коронарный синдром в анамнезе, что привело к развитию ИМ в 26,4% (n=14) случаев. Синдром Лериша в сочетании с окклюзией подвздошных, поверхностных бедренных артерий, гангреной левой голени и стопы выявлен у 11 (11,4%) больных. Среди больных МФА с преимущественным поражением периферических артерий имелись случаи наличия у них инсулиннезависимого сахарного диабета (СД) 2-го типа, который в этой группе установлен в 59,4% (n=57) наблюдений. СД 2-го типа преобладал у пациентов с окклюзией задней берцовой артерии справа в 12 (21,1%) случаях, с трофической язвой правой стопы – 15,8% (n=9), хроническая артериальная ишемия нижних конечностей (ХАИНК) II степени – 29,8% (n=17), ХАИНК III степени – 21,1% (n=12), ХАИНК IV степени – 40,3% (n=23).

Проведение дополнительного исследования и консультации кардионеврологов выявило наличие цереброваскулярного заболевания в 100% случаев, последствий перенесенного ОНМК – в 17,7% (n=17), хронического нарушения мозгового кровообращения – в 73,9% (n=71), мерцательной аритмии – в 28,1% (n=27), постинфарктного кардиосклероза – в 10,4% (n=10), желудочковых экстрасистол с атриовентрикулярной блокадой I степени – в 17,7% (n=17), ГЛЖ – в 34,4% (n=33), блокады левой ножки пучка Гиса – в 26,1% (n=25).

Анализ частоты (табл. 2) атеросклеротического поражения общих сонных артерий показал, что у больных выявлялось увеличение ТКИМ, преобладавшее у лиц 1-го кластера. У пациентов 1-го кластера показатель ТКИМ в этой возрастной группе составил 1,254±0,103 мм в бассейне правой общей сонной артерии (ОСА), что выше по сравнению со 2-м (1,181±0,144 мм) и 3-м (1,210±0,067) кластерами ($p_{1-2}=0,0252$; $p_{1-3}=0,0456$). Значения ТКИМ в бассейне левой ОСА также преобладали у лиц с 1-м кластером (1,264±0,099 мм), существенно превосходившие сравниваемые показатели больных 3-го (1,193±0,053) кластера ($p_{1-3}=0,0254$).

Наличие атеросклеротической бляшки (АТБ) правой ОСА выявлялось преимущественно среди больных 2-го кластера пожилой возрастной категории (см. табл. 2) и составило 57,3%, указывало на признак неблагоприятного исхода в случае развития острых сосудистых событий и прогрессии

Таблица 2. Показатели гемодинамики сонных артерий при МФА

Показатель	1-й кластер	2-й кластер	3-й кластер	p-value		
Группы	1	2	3			
Пожилая возрастная категория (61–75 лет)						
Толщина комплекса интима–медиа, мм						
Правая ОСА	1,254±0,103	1,181±0,144	1,210±0,067	$p_{1-2}=0,0252$	$p_{1-3}=0,0456$	$p_{3-2}=0,0629$
Левая ОСА	1,264±0,099	1,242±0,159	1,193±0,053	$p_{1-2}=0,0621$	$p_{1-3}=0,0254$	$p_{2-3}=0,0451$
Наличие атеросклеротической бляшки						
Правая ОСА	50 (52,1%)	55 (57,3%)	29 (30,2%)	$p_{1-3}=0,0000$	$p_{2-1}=0,0239$	$p_{2-3}=0,0000$
Левая ОСА	16 (16,6%)	38 (39,6%)	26 (27,1%)	$p_{2-1}=0,0000$	$p_{2-3}=0,0000$	$p_{3-1}=0,0000$
Стеноз по диаметру, %						
Правая ОСА	31,33±14,83	20,75±15,40	17,67±13,28	$p_{1-2}=0,0000$	$p_{1-3}=0,0000$	$p_{2-3}=0,0307$
Левая ОСА	19,91±11,85	21,60±16,45	20,29±15,67	$p_{2-1}=0,0611$	$p_{2-3}=0,0683$	$p_{3-1}=0,2471$
Степень стеноза более 30%						
Правая ОСА	47 (48,9%)	21 (21,9%)	20 (20,8%)	$p_{1-2}=0,0000$	$p_{1-3}=0,0000$	$p_{2-3}=0,0735$
Левая ОСА	41 (42,7%)	19 (19,8%)	26 (27,1%)	$p_{1-2}=0,0000$	$p_{1-3}=0,0000$	$p_{3-2}=0,0000$

Таблица 3. Показатели внутрисердечной гемодинамики при МФА

Показатель					p-value	
Контроль	1-й кластер	2-й кластер	3-й кластер			
1	2	3	4			
Диаметр отверстия клапана аорты, мм						
28,56±2,11	32,96±3,31	36,29±3,32	38,68±2,51	$p_{2-1}=0,0005$	$p_{3,4-1}=0,0000$	$p_{4-2}=0,0000$
Толщина межжелудочковой перегородки, мм						
9,85±0,91	11,85±1,31	11,75±0,99	12,07±0,91	$p_{2,3-1}=0,0253$	$p_{4-1}=0,0186$	$p_{4-3}=0,2477$
Толщина задней стенки ЛЖ, мм						
9,89±0,95	10,87±1,11	11,39±0,92	11,71±1,13	$p_{2-1}=0,1147$	$p_{3-1}=0,0304$	$p_{4-1}=0,0273$
ФВ, %						
66,35±2,38	54,96±7,67	59,05±5,22	59,47±4,31	$p_{1-2}=0,0000$	$p_{1-3}=0,0000$	$p_{1-4}=0,0000$
Диастолическая дисфункция 1-го типа, n (%)						
–	72 (75,0%)	57 (59,4%)	79 (82,3%)	$p_{2-3}=0,0000$	$p_{4-2}=0,0000$	$p_{4-3}=0,0000$
Диастолическая дисфункция 2-го типа, n (%)						
–	7 (7,3%)	13 (13,5%)	62 (64,6%)	$p_{3-2}=0,0000$	$p_{4-2}=0,0000$	$p_{4-3}=0,0000$
Дилатация ЛЖ, n (%)						
–	6 (6,2%)	–	3 (3,1%)	$p_{2-3}=0,0000$	$p_{2-4}=0,0305$	$p_{4-3}=0,0305$
Дилатация левого предсердия, n (%)						
–	38 (39,6%)	49 (51,1%)	43 (44,8%)	$p_{3-2}=0,0000$	$p_{3-4}=0,0000$	$p_{4-2}=0,0239$

рования мультифокального атеросклеротического поражения. При этом статистически значимое различие обнаружено между 2 и 1-м кластерами ($p_{2-1}=0,0239$), а также между 2 и 3-м ($p_{2-3}=0,0000$) кластерами.

В левой ОСА наличие АТБ также преобладало среди лиц 2-го кластера – 39,6%, что статистически значимо превышало по сравнению с 1-м (16,6%) и 3-м (27,1%) кластерами ($p_{2-1}=0,0000$; $p_{2-3}=0,0000$). При сравнении 1 и 3-го кластеров также получены достоверные различия по наличию АТБ преимущественно среди больных 3-го кластера ($p_{3-1}=0,0000$). Стенозирующее изменение сонных артерий среди больных 1-го кластера выявляли чаще с поражением правой ОСА (31,33±14,83%) по сравнению со 2-м (20,75±15,40%) и 3-м (17,67±13,28%) кластерами ($p_{1-2}=0,0000$; $p_{1-3}=0,0000$).

При оценке стеноза по диаметру левой ОСА статистически значимые значения не получены, при этом более существенное сужение левой ОСА наблюдалось у больных 2-го кластера (21,60±16,45%; $p_{2-1}=0,0611$; $p_{2-3}=0,0683$), что расценивали как субклиническое течение у них МФА.

Степень стеноза более 30% правой ОСА преобладала у больных 1-го кластера (48,9%) при сравнении с лицами 2-го (21,9%) и 3-го (20,8%) кластеров ($p_{1-2}=0,0000$; $p_{1-3}=0,0000$). Такие же статистически значимые различия получены при оценке стеноза более 30% левой ОСА у больных трех кластеров с преобладанием этого показателя у обследованных лиц 1-го кластера ($p_{1-2}=0,0000$; $p_{1-3}=0,0000$).

Основные эхокардиографические показатели представлены в **табл. 3**. У пациентов 2-го кластера фракция выброса

Таблица 4. Маркеры апоптоза, оксидативного стресса и липидный состав крови при МФА пожилой возрастной категории

Показатель						
Контроль	1-й кластер	2-й кластер	3-й кластер	p-value		
1	2	3	4			
			Ан-5, нг/мл			
5,45±1,14	3,77±0,88	3,28±0,81	3,87±0,95	$p_{1-2}=0,0317$	$p_{1-3}=0,0191$	$p_{1-4}=0,0321$
			ААн-5 _{IgM} , ед/л			
3,05±0,29	11,56±2,55	8,84±2,66	10,14±2,73	$p_{2,3,4-1}=0,0000$	$p_{2-3}=0,0147$	$p_{2-4}=0,0328$
			Антитела IgG к Ан-5, ед/л			
2,51±0,41	7,61±2,04	5,85±2,01	8,39±3,25	$p_{3-1}=0,0068$	$p_{2-3}=0,0295$	$p_{4-3}=0,0146$
			8-ОН-ДОГ, нг/мл			
0,11±0,03	5,65±1,66	3,81±0,81	6,01±1,83	$p_{2-1}=0,0000$	$p_{3-1}=0,0041$	$p_{4-1}=0,0000$
			ХС общий, ммоль/л			
3,45±1,11	5,67±1,59	5,75±1,22	5,41±1,15	$p_{2-1}=0,0186$	$p_{3-1}=0,0181$	$p_{4-1}=0,0197$
			ХС ЛПНП, ммоль/л			
2,17±0,43	3,97±1,54	4,17±1,24	2,87±0,66	$p_{2-1}=0,0275$	$p_{3-1}=0,0251$	$p_{4-1}=0,1182$
			ЛП (а), мг/дл			
23,29±4,08	35,59±2,79	32,21±3,22	34,19±2,08	$p_{2,3,4-1}=0,0000$	$p_{2-3}=0,0067$	$p_{4-3}=0,0249$
			Триглицериды, ммоль/л			
0,97±0,10	1,81±0,69	1,29±0,51	1,85±0,61	$p_{2-1}=0,1176$	$p_{3-1}=0,2477$	$p_{4-1}=0,1172$

(ФВ) ЛЖ составила 59,05±5,22%, 3-го кластера – 59,47±4,31%, что расценено как состояние относительно сохранной сократительной способности миокарда и инотропной функции сердца. У больных 1-го кластера дилатация ЛЖ сердца в относительных показателях установлена у 6,2% больных, что оказалась выше, чем во 2 и 3-м кластерах ($p_{2-3}=0,0000$; $p_{2-4}=0,0305$). Увеличение размеров левого предсердия наблюдалось у 51,1% ($n=49$) больных 2-го кластера по сравнению с таковыми среди 38 (39,6%) больных 1-го и 43 (44,8%) 3-го кластеров, что косвенно свидетельствует о повышении давления наполнения и относительном снижении сократительной функции ЛЖ ($p_{3-2}=0,0000$; $p_{3-4}=0,0000$).

Соответственно изменению размеров левого предсердия увеличивался остаточный объем в фазу диастолы, преимущественно у обследованных 3-го кластера (диастолическая дисфункция 1-го типа – 82,3% ($p_{4-2,4-3}=0,0000$)). Диастолическая дисфункция 2-го типа также преобладала среди больных 3-го кластера (64,6%), что сочеталось у них с толщиной задней стенки ЛЖ (11,71±1,13 мм; $p_{4-1}=0,0273$). Кроме того, у пациентов 3-го кластера определялись относительное увеличение размеров отверстия клапана аорты (38,68±2,51 мм; $p_{4-2}=0,0000$) и диаметр восходящей аорты (38,63±3,14 мм), что с учетом сохранения нормальных значений ФВ свидетельствует об умеренно выраженной диастолической дисфункции ЛЖ.

Перегрузка правых отделов сердца, сочетавшаяся с диастолической дисфункцией 1 и 2-го типа, также выше у больных 3-го кластера, что отразилось при контроле гипертрофии межжелудочковой перегородки, средний показатель которого выше также в этой группе (12,07±0,91 мм). Диастолическая дисфункция ЛЖ и перегрузка правого желудочка отразились у больных этой группы развитием умеренной дилатации левого предсердия, которая в средних величинах составила 44,8%.

В качестве одного из маркеров апоптоза (табл. 4) нами проведен анализ Ан-5, содержание которого выше в группе контроля (5,45±1,14 нг/мл) по сравнению с исследуемыми кла-

стерами МФА ($p_{1-2}=0,0317$; $p_{1-4}=0,0321$). Наименьший уровень Ан-5 отмечен у больных со 2-м кластером 3,28±0,81 нг/мл, который значимо ниже по сравнению с контролем ($p_{1-4}=0,0191$).

Определение антител класса иммуноглобулинов (Ig)M с помощью иммуноферментного анализа к Ан-5 (ААн-5_{IgM}) в сыворотке крови показало их более высокую концентрацию у больных МФА по сравнению с контрольной группой ($p_{2,3,4-1}=0,0000$). Межгрупповое исследование содержания ААн-5_{IgM} в сыворотке крови больных МФА установило более высокую их концентрацию у лиц 1-го (11,56±2,55 ед/л) кластера по сравнению с больными 2-го (8,84±2,66 ед/л) и 3-го (10,14±2,73 ед/л) кластеров ($p_{2-3}=0,0147$; $p_{2-4}=0,0328$). Содержание антител класса IgG к Ан-5 в сыворотке крови выявило такие же отличия в сравниваемых группах, что и ААн-5_{IgM} с преобладанием их у лиц с 3-м кластером (8,39±3,25 ед/л; $p_{4-3}=0,0146$).

Проведенный нами сравнительный анализ содержания в крови уровня 8-ОН-ДОГ показал его превышение у больных с 3-м кластером (6,01±1,83 нг/мл) по сравнению с группой контроля (0,11±0,03 нг/мл), $p_{2-1}=0,0000$; $p_{3-1}=0,0041$; $p_{4-1}=0,0000$. Межкластерная активность маркера оксидативного стресса 8-ОН-ДОГ сопровождалась динамикой его преобладания у лиц 3-го (6,01±1,83 нг/мл) кластера над больными МФА 1-го (5,65±1,66 нг/мл) и 2-го (3,81±0,81 нг/мл) кластеров.

При исследовании липидного спектра установлено, что у больных пожилой возрастной категории выявлялось увеличение общего холестерина (ХС), преобладавшее у лиц 2-го кластера (табл. 4), и составило 5,75±1,22 ммоль/л, что значительно выше по сравнению с контрольной группой (3,45±1,11 ммоль/л, $p_{3-1}=0,0181$). Уровень ХС ЛПНП среди больных МФА также показал достоверное его повышение у больных со 2-м (4,17±1,24 ммоль/л) кластером по сравнению с контрольной группой (2,17±0,43 ммоль/л, $p_{3-1}=0,0251$). Концентрация триглицеридов не выявила значимых отличий в сравниваемых группах по сравнению с группой контроля ($p_{2-1}=0,1176$; $p_{3-1}=0,2477$; $p_{4-1}=0,1172$), в то же время гипер-

триглицеридемия преобладала у больных с 3-м кластером ($1,85 \pm 0,61$ ммоль/л) по сравнению со 2-м ($1,29 \pm 0,51$ ммоль/л) без достоверного преобладания их уровня ($p_{4-3} = 0,1158$).

Изучение активности ЛП (а) как фактора риска ишемической болезни сердца, атеросклероза, атеротромбоза и инсульта у больных МФА и в группе контроля показало более высокую его концентрацию среди пациентов всех трех кластеров по сравнению со здоровыми лицами ($p_{2,3,4-1} = 0,0000$). При анализе содержания ЛП (а) отдельно по трем кластерам пациентов мы получили значения, свидетельствующие о преобладании этого маркера атерогенного ЛП у больных 1-го кластера, значительно превосходившие по уровню его содержания в крови при сравнении с таковыми среди пациентов 2-го кластера ($p_{2-3} = 0,0067$). При сопоставлении 2 и 3-го кластеров выявлено статистически значимое преобладание ЛП (а) у лиц 3-го ($34,19 \pm 2,08$ мг/дл) кластера по сравнению со 2-м ($32,21 \pm 3,22$ мг/дл, $p_{4-3} = 0,0249$) кластером МФА.

Заключение

Построение 3-кластерной модели у пациентов высокого сосудистого риска пожилой возрастной категории показало взаимовлияние кардиокаротидного коморбидного фона на клиническое разнообразие системного сосудистого поражения при МФА с развитием ремоделирования магистральных артерий и нарушений внутрисердечной гемодинамики, сопряженные с лабораторными изменениями при оценке основных параметров дислипидемии, маркеров апоптоза, оксидативного стресса.

При этом наиболее часто в разных сочетаниях и с разной степенью выраженности, по нашим данным, наблюдаются:

1. Клиническая манифестация атеросклеротического поражения сердца (1-й кластер) преимущественно за счет перенесенного ИМ в анамнезе в сочетании с АГ III стадии с увеличением ТКИМ и стенозированием правой ОСА, дилатацией ЛЖ, а также более высокой концентрацией ААн-5_{lgM} и ЛП (а) как фактора риска ишемической болезни сердца, атеросклероза, атеротромбоза. При этом отмечалось наличие стабильной стенокардии у 81,2% лиц пожилого возраста, из их числа 42,7% больных имели перенесенный ИМ в анамнезе, что впоследствии стало причиной развития же-

лудочковых экстрасистол в 35,4% случаев. Острый ИМ на момент обследования установлен у 23,9% больных этой группы. Среди них 86,9% имели мелкоочаговый субэндокардиальный ИМ с преимущественной локализацией передней – 21,7%, высокобоковой – 17,4%, заднедиафрагмальной – 13,1%, переднеперегородочной области – 17,4% ЛЖ в сочетании с мерцательной аритмией – 39,1% и склеротическим митрально-аортальным пороком – 17,4%.

2. Гемодинамически значимые нарушения МАГ у пациентов 2-го кластера преимущественно с острым ишемическим нарушением мозгового кровообращения, при котором отмечалось развитие ГЛЖ с увеличением размеров левого предсердия и наличием АТВ правой и левой ОСА, указывающее на признак неблагоприятного исхода при прогрессировании мультифокального атеросклеротического поражения. Более высокая распространенность перенесенного инсульта при этом сочеталась с выраженным когнитивным дефицитом среди пациентов 2-го кластера с наименьшим уровнем Ан-5, увеличением общего ХС и ХС ЛПНП.

3. Суммарная тяжесть состояния у больных гемодинамической ишемией с клинической манифестацией сосудистого поражения нижних конечностей сопровождалась с преимущественным ростом стабильной стенокардии II ФК, синдрома Лериша с окклюзией подвздошных, поверхностных бедренных артерий, наличия у них инсулиннезависимого СД 2-го типа, который в этой группе установлен в 59,4% наблюдений, сочетавшегося с более высокой концентрацией маркера оксидативного стресса 8-ОН-ДОГ и гипертриглицеридемией. СД 2-го типа преобладал у пациентов с окклюзией задней берцовой артерии справа в 21,1%, ХАИНК II степени – в 29,8%; III – в 21,1%; IV – в 40,3%. Диастолическая дисфункция I и 2-го типа также преобладала среди больных с 3-м кластером, что сочеталось у них с гипертрофией задней стенки ЛЖ с относительным увеличением размеров отверстия клапана аорты и диаметра восходящей аорты.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Лишнева В.Ю. и др. Роль дестабилизации внутрисосудистого гомеостаза в активации клеточного апоптоза при старении. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2010;42(2):50-60 [Lishnevskaya VY, et al. Role of destabilization of intravascular homeostasis in activation of cell's apoptosis under ageing. *Thrombosis, hemostasis and rheology*. 2010;42(2):50-60 (In Russ.)].
2. Яковлева А.С., Миролюбова О.А. Клинико-лабораторные ассоциации FAS-опосредованного апоптоза у пациентов с острыми и хроническими формами ишемической болезни сердца. *Атеросклероз*. 2013;9(2):20-7 [Yakovleva AS, Mirolyubova OA. Clinical and laboratory associations of FAS-mediated apoptosis in patients with acute and chronic forms of coronary heart disease. *Atherosclerosis*. 2013;9(2):20-7 (In Russ.)].
3. Яхонтов Д.А. и др. Мультифокальный атеросклероз у больных ишемической болезнью сердца различных возрастных групп. Клинико-гемодинамические параллели. *Сиб. мед. обозрение*. 2018;2:70-7 [Yahontov DA, et al. Multifocal atherosclerosis in patients with ischemic heart disease of different age groups. Clinical-hemodynamic parallels. *Siberian Medical Review*. 2018;2:70-7 (In Russ.)]. doi: 10.20333/2500136-2018-2-70-77
4. Gerke V, Moss ES. Annexins: From Structure to Function. *Physiol Rev*. 2002;82:331-71.
5. Hawkins TE, et al. DT40 cells lacking the Ca2-binding protein annexin-5 are resistant to Ca2-dependent apoptosis. *Proc Natl Acad Sci*. 2002;99(1):8054-9.
6. Кузник Б.И., Стуров В.Г., Левшин Н.Ю. и др. Геморрагические и тромботические заболевания и синдромы у детей и подростков: патогенез, клиника, диагностика, терапия и профилактика. 2-е изд., перераб. и доп. Новосибирск: Наука, 2018 [Kuznik BI, Sturov VG, Levshin NYu, et al. Hemorrhagic and thrombotic diseases and syndromes in children and adolescents: pathogenesis, clinic, diagnosis, therapy and prevention. 2nd ed., reprint. and add. Novosibirsk: Nauka, 2018 (In Russ.)].
7. Петрищев Н.Н., Васина Л.В., Луговая А.В. Содержание растворимых маркеров апоптоза и циркулирующих аннексины V-связанных апоптотических клеток в крови больных острым коронарным синдромом. *Вестн. Санкт-Петербургского ун-та*. 2008;1:14-24 [Petrishchev NN, Vasina LV, Lugovaya AV. Content of soluble markers of apoptosis and circulating annexation of V-linked apoptotic cells in the blood of patients with acute coronary syndrome. *Vestn. St. Petersburg University*. 2008;1:14-24 (In Russ.)]. doi: 10.24412/FgOLZJU3wiQ

8. Петрищев Н.Н., Васина Л.В. Эндогенные механизмы, препятствующие апоптозу эндотелия при атеросклерозе (обзор). *Естественные и технические науки*. 2008;4(36):116-26 [Petrishchev NN, Vasina LV. Endogenous mechanisms that prevent endothelial apoptosis in atherosclerosis (review). *Natural and technical Sciences*. 2008;4(36):116-26 (In Russ.)].
9. Napoli C. Oxidation of LDL, atherogenesis, and apoptosis. *Ann N Y Acad Sci*. 2003;1010:698-709.
10. Piazza JR, et al. Frontiers in the use of biomarkers of health in Research on stress and Aging. *Gerontology: Psychol Sci*. 2010;65B:513-25. doi: 10.1093/geronb/gbq049
11. Левин О.С., Сагова М.М., Голубева Л.В. Факторы, влияющие на факторы жизни больных дисциркуляторной энцефалопатией с умеренным когнитивным расстройством. *Рос. мед. журн.* 2006;2:25-8 [Levin OS, Sagova MM, Golubeva LV. Factors influencing the life factors of patients with dyscirculatory encephalopathy with moderate cognitive disorder. *Ros. med. zhurnal*. 2006;2:25-8 (In Russ.)].
12. Захаров ВВ., Яхно НН. Синдром умеренных когнитивных расстройств в пожилом возрасте: диагностика и лечение. *Рус. мед. журн.* 2004;10:577-6 [Zakharov VV, Yakhno NN. Syndrome of moderate cognitive disorders in the elderly: diagnosis and treatment. *Rus. med. zhurn*. 2004;10:577-6 (In Russ.)].
13. Левин О.С., Ахметов В.В., Голубева Л.В. Динамика когнитивных функций у больных с атеросклеротическим стенозом сонных артерий после каротидной эндоартерэктомии. *Неврол. журн.* 2006;4:14-9 [Levin OS, Akhmetov VV, Golubeva LV. Dynamics of cognitive functions in patients with atherosclerotic carotid artery stenosis after carotid endoarterectomy. *Neurol Journ*. 2006;4:14-9 (In Russ.)].
14. Левин О.С., Голубева Л.В. Гетерогенность умеренного когнитивного расстройства: диагностические и терапевтические аспекты. *Consilium Medicum*. 2006;8(12):106-10 [Levin OS, Golubeva LV. Heterogeneity of moderate cognitive disorder: diagnostic and therapeutic aspects. *Consilium Medicum*. 2006;8(12):106-10 (In Russ.)].
15. Самойлова Ю.Г., Ротканк М.А., Жукова Н.Г. и др. Вариабельность гликемии у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа: связь с когнитивной дисфункцией и данными магнитно-резонансных методов исследования. *Проблемы эндокринологии*. 2018;64(5):286-91 [Samoilova YuG, Rottink MA, Zhukova NG, et al. Glycemic variability in patients with type 1 diabetes mellitus: Association with cognitive dysfunction and magnetic resonance imaging data. *Problems of endocrinology*. 2018;64(5):286-91. doi: 10.14341/probl9589 (In Russ.)].
16. Самойлова Ю.Г., Ротканк М.А., Жукова Н.Г. и др. Маркеры когнитивных нарушений и вариабельность гликемии у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118(4):48-51 [Samoilova YuG, Rottink MA, Zhukova NG, et al. Markers of cognitive impairment and glycemic variability in patients with type 1 diabetes. *Journal of neurology and psychiatry named after S.S.Korsakov*. 2018;118(4):48-51 (In Russ.)]. doi: 10.17116/jnevro20181184148-51
17. Агафонова О.В., Гриценко Т.А., Богданова Ю.В. и др. Поликлиническая терапия. Учебник под ред. Д.И. Давыдкина, Ю.В. Шукина. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020 [Agafonova OV, Gritsenko TA, Bogdanova YV, et al. Outpatient therapy. The Textbook under the ed. of D.I. Davydkin, Y.V. Schukin. 2nd edit., revised and augmented. Moscow: GEOTAR-Media, 2020 (In Russ.)]. doi: 10.33029/9704-5545-6-PLT-2020-1-840
18. Preiss D, et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA*. 2011;305:2556-64.
19. Зыков М.В., Зыкова Д.С., Кашталап В.В. и др. Значимость мультифокального атеросклероза для модификации шкалы риска отдаленной смертности GRACE у больных острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST. *Атеросклероз*. 2012;7(2):11-7 [Zykov MV, Zyкова DS, Kashtalap VV, et al. Significance of multifocal atherosclerosis for modifying the GRACE long-term mortality risk scale in patients with acute ST-segment elevation coronary syndrome. *Atherosclerosis*. 2012;7(2):11-7 (In Russ.)].
20. Рекомендации Европейского общества кардиологов и Европейского общества атеросклероза по лечению дислипидемий (ЕОК/ЕОА). *Eur Heart J*. 2011;32:1769-818 [Recommendations of the European society of cardiology and the European society of atherosclerosis for the treatment of dyslipidemia (EOC/EOA). *Eur Heart J*. 2011;32:1769-818 (In Russ.)]. doi:10.1093/eurheartj/ehr158
21. Мамаев А.Н., Кудлай Д.А. Визуализация данных в презентациях, отчетах и исследованиях. М.: Практическая медицина, 2011 [Mamaev AN, Kudlay DA. Data visualization in presentations, reports and research. Moscow: Practical medicine, 2011 (In Russ.)].

Поступила 04.07.2019