

Диагностика субклинического атеросклероза как элемент современной стратегии стратификации сердечно-сосудистого риска

Катамадзе Н. О.*, Берштейн Л. А., Гришкин Ю. Н.

ГОУ ДПО Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования Росздрава. Санкт-Петербург, Россия

Стратификация сердечно-сосудистого риска (ССР) играет важную роль в первичной профилактике атеросклероза и связанных с ним заболеваний. Общепринятые системы расчета ССР (Фремингемская шкала риска, шкала SCORE и др.), предполагающие оценку ограниченного количества традиционных факторов риска (ФР), не дают возможности с высокой точностью рассчитывать индивидуальный риск и осуществлять эффективные профилактические мероприятия. Одним из способов оптимизации оценки ССР является диагностика субклинического атеросклероза, основанная на прямой визуализации преκληических атеросклеротических изменений в стенках артерий. Ультразвуковое исследование (УЗИ) экстракраниальных сегментов сонных арте-

рий (СА) с оценкой толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ) и атеросклеротических бляшек (АБ) является важным методом такой диагностики. В обзоре обсуждаются патогенетические механизмы утолщения КИМ, стандарты УЗ оценки ТКИМ и интерпретации полученных результатов, их значимость для оптимизации расчета ССР.

Ключевые слова: стратификация сердечно-сосудистого риска, субклинический атеросклероз, сонные артерии, толщина комплекса интима-медиа, атеросклеротическая бляшка.

Поступила 12/05-2011

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2012; 11(2): 76-84

Subclinical atherosclerosis diagnostics as a component of a modern strategy for cardiovascular risk stratification

Katamadze N. O.*, Berstein L. L., Grishkin Yu. N.

St. Petersburg Medical Academy of Post-Diploma Education. St. Petersburg, Russia

Cardiovascular risk (CVR) stratification plays an important role in the primary prevention of atherosclerosis and associated disorders. The standard scales for CVR assessment (Framingham scale, SCORE scale, etc.) are focused on a limited number of traditional risk factors (RFs) and, therefore, neither produce precise individual risk estimates, nor increase the effectiveness of preventive interventions. One of the methods for CVR assessment optimisation is the diagnostics of subclinical atherosclerosis, based on the direct visualisation of preclinical atherosclerotic changes in arterial wall. Extracranial carotid artery (CA) ultrasound and assessment of the

intima-media thickness (IMT) index or atherosclerotic plaque volume (PV) is an important method of the preclinical atherosclerosis diagnostics. The review discusses pathogenetic mechanisms of IMT increase, the standards of ultrasound IMT assessment and its interpretation, and the role of the information obtained for optimisation of the CVR evaluation.

Keywords: Cardiovascular risk stratification, subclinical atherosclerosis, carotid arteries, intima-media thickness, atherosclerotic plaque.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2012; 11(2): 76-84

Несмотря на достижения современной кардиологии, атеросклероз и связанные с ним заболевания, в первую очередь, ишемическая болезнь сердца (ИБС), сохраняют за собой ведущее место среди причин заболеваемости, потери трудоспособности, инвалидности и смертности населения в экономически развитых странах [1]. На протяжении многих лет атеросклероз развивается бессимптомно. Нередко первыми клиническими проявлениями атеросклероза являются острые сердечно-сосудистые события (ССС) с фатальным исходом, а развитие стабильных форм атеросклеротических заболеваний указывает на далеко зашедшую стадию патологического процесса [2,3].

В связи с этим, все большее значение придается профилактике атеросклероза — своевременному выявлению лиц с высоким риском, нуждающихся в интенсивной модификации образа жизни и, по мере необходимости, в медикаментозной терапии. С этой целью разработано множество различных моделей оценки суммарного риска развития

сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Тем не менее, их использование не всегда дает возможность оценить спектр многообразия факторов риска (ФР) для индивидуального прогноза, и развитие заболевания нередко наблюдается у лиц с его низкой расчетной вероятностью. С целью увеличения точности расчета сердечно-сосудистого риска (ССР) у индивидуального пациента предложен ряд мер, в т.ч. использование результатов прямой визуализации преκληических атеросклеротических изменений в артериях. Одним из методов, позволяющих это сделать, является ультразвуковое исследование (УЗИ) сонных артерий (СА) с оценкой толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ) и атеросклеротических бляшек (АБ). В обзоре обсуждаются вопросы оценки ССР у бессимптомных лиц и значение визуализации СА в современном алгоритме первичной профилактики ССЗ.

Атеросклероз и факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний

Как известно, атеросклероз — хроническое заболевание, характеризующееся возникновением в стенках

артерий очагов липидной инфильтрации, разрастанием соединительной ткани с образованием фиброзных бляшек, суживающих просвет сосуда и нарушающих основную физиологическую функцию пораженных артерий — обеспечение адекватного кровообращения.

В течение длительного времени атеросклеротическое сужение просвета сосуда клинически себя не проявляет. Наличие или отсутствие симптомов определяется характером и степенью атеросклеротического поражения артерий, а также выраженностью ряда компенсаторных механизмов. Во всяком случае, отсутствие явных клинических проявлений атеросклероза той или иной локализации далеко не всегда указывает на малую степень (ст.) атеросклеротического поражения артерий. Период клинических проявлений атеросклероза, наступающий в результате критического сужения артерии, несостоятельности компенсаторных механизмов или формирования “осложненной” АБ, характеризуется возникновением ишемических расстройств в зонах преимущественного сосудистого поражения, развитием инфарктов, очагового и диффузного фиброза органов и нарушением их функции.

В настоящее время описано > 200 ФР, действие которых влияет на развитие и прогрессирование атеросклероза. Все ФР подразделяют на немодифицируемые: возраст, пол, отягощенная наследственность и др., и модифицируемые: артериальная гипертензия (АГ), нарушения липидного и углеводного обменов, курение, ожирение (Ож), гиподинамия, нерациональное питание и т. д. Прогрессирование атеросклероза и развитие сердечно-сосудистых осложнений (ССО), как правило, связаны с сочетанным влиянием ≥ 2 ФР. Для комплексной оценки вклада каждого из них в формирование ССЗ в широкую клиническую практику была внедрена концепция суммарного риска развития ССО. В настоящее время оценка суммарного риска становится ведущей как в разработке профилактических программ, так и для определения тактики и интенсивности клинического вмешательства у конкретного пациента.

Расчет ССР на основании оценки ФР

Для расчета ССР предложен ряд специальных шкал. Наиболее часто используются американская Фремингемская шкала риска (ФШР) и европейская шкала SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation). Национальной образовательной программой по снижению уровня холестерина США — National Cholesterol Education Program — Adult Treatment Panel III (NCEP-ATPIII), предлагается производить оценку 10-летнего риска развития ИМ или смерти от ИБС на основе ФШР, учитывая такие факторы как пол, возраст, систолическое артериальное давление (САД), уровень общего холестерина (ОХС), липопротеинов высокой плотности (ЛВП) и курение [4]. Шкала позволяет определить 3 ст. риска у лиц, не имеющих симптомов ИБС — низкий (< 10 %), промежуточный (10-20 %) и высокий (> 20 %). В 2003г на 34-й конференции по визуализации атеросклероза Американского колледжа кардиологов в Бетесде было принято решение раздвинуть границы промежуточного риска: сейчас средним считается риск 6 — 20 %.

Предсказательная способность ФШР очень вариabельна. Во-первых, это связано с многообразием региональных, этнических и других особенностей формирования заболеваний в разных странах. Во-вторых, при использовании ФШР не учитывается множество известных ФР, которые могут иметь решающее значение для развития

заболевания у индивидуального пациента. Многие исследования показали, что наблюдаемый фактический риск существенно выше, чем прогнозируемый с помощью ФШР. Согласно данным NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey, США, 1988-1994 гг., 1999-2002 гг.), среди 23157 лиц без ИБС в возрасте 20-79 лет 85 % были отнесены к группе (гр.) низкого риска (< 10 % по ФШР), и всего 2 % — к гр. высокого риска (> 20 % по ФШР) [5]. Однако, согласно статистическим данным [3], в данной популяции ССЗ явились причиной смерти в 1/3 случаев.

Проблема недостаточной прогностической ценности ФШР особенно актуальна при обследовании женщин и молодых пациентов. Было показано, что у 222 мужчин в возрасте < 55 лет и женщин в возрасте < 65 лет, у которых инфаркт миокарда (ИМ) развился без предшествующей клиники ИБС, риск развития ИБС по ФШР расценивался как низкий (< 10 %) в 70 % случаев [6]. Стратификация риска по ФШР, даже с привлечением дополнительных факторов, в т.ч. холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП), не давала оснований для назначения гиполипидемической терапии по критериям NCEP-ATP III у 75 % этих пациентов.

Еще одним недостатком ФШР является то, что с ее помощью определяется вероятность развития только нефатального ИМ и смерти от ИБС, тогда как риск смерти от других ССЗ вообще не учитывается. В связи с этим, в дополнение к существующей шкале была разработана ФШР для совокупности основных заболеваний и состояний, связанных с атеросклерозом, включая стенокардию, нарушения мозгового кровообращения (НМК), заболевания периферических артерий (ЗПА) и сердечную недостаточность (СН). Были разработаны шкалы и для оценки риска развития каждого из этих заболеваний по отдельности. Помимо расчета 10-летнего риска, были также созданы шкалы оценки риска развития ССЗ в течение последующих 30 лет жизни. Однако, по мнению ряда экспертов, и эти шкалы оценки риска нуждаются в дальнейшей оптимизации.

В 2003г группой экспертов европейского общества кардиологов была представлена шкала SCORE, разработанная на основе данных 12 эпидемиологических исследований с общим числом пациентов > 200 тыс. Система представлена двумя таблицами для расчета риска в странах с низкой и высокой сердечно-сосудистой смертностью. На основе шкалы SCORE оценивается вероятность смерти от любого ССЗ в ближайшие 10 лет жизни пациента. Высоким считается риск > 5 % [7].

Однако, европейская шкала SCORE описывает суммарный риск на основе весьма ограниченного набора показателей (пол, возраст, курение, уровни ОХС и САД), что не позволяет оценить весь спектр многообразия ФР, значимых для индивидуального прогноза и затрудняет формирование эффективных профилактических программ, основанных на ее применении.

Сложность оценки риска, особенно прогнозирования внезапных сердечно-сосудистых катастроф, в определенной степени обусловлена и особенностями патофизиологии острых коронарных событий. В большинстве случаев они развиваются в местах гемодинамически незначимых изменений коронарных артерий (КА). При этом начальные атеросклеротические изменения не только существенно не ограничивают коронарный резерв, но могут сопровождаться увеличением диаметра КА за счет

ее адаптивного ремоделирования (феномен Glagov) [8]. В связи с этим у таких пациентов при физической нагрузке (ФН) поддерживается адекватный коронарный кровоток. В результате и стресс-тесты, позволяющие выявить физиологические эффекты гемодинамически значимых стенозов, не позволяют идентифицировать большое число лиц даже с фактическим высоким риском.

Таким образом, проблема недостаточной предсказательной способности традиционных методов оценки риска является весьма актуальной и попытки ее решения осуществляются по двум направлениям. Первое направление предполагает привнесение в существующие системы стратификации дополнительных биохимических маркеров, данных анамнеза, которые позволили бы существенно повысить их предсказательную способность. Второе направление заключается в выявлении с помощью методов прямой визуализации анатомически значимых, но преклинических атеросклеротических изменений и использовании их для расчета ССР. Данный подход, позволяющий оценивать не риск атеросклероза, а непосредственно диагностировать сам атеросклеротический процесс на доклиническом уровне, представляется наиболее перспективным.

Для диагностики субклинического атеросклероза разработан ряд методов. Для этой цели, например, используют оценку структурно-функционального состояния артерий по параметрам вазорегулирующего аспекта дисфункции эндотелия и ригидности артериальной стенки, однако современные стандарты не рекомендуют эти методики для клинического применения [9]. Для диагностики субклинического атеросклероза также используют измерение регионального АД в артериях нижних конечностей с определением лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ), что дает возможность оценить степень выраженности атеросклероза периферических артерий. Однако наиболее широкое распространение в клинической и научной практике нашли компьютерная томография (КТ) (электронно-лучевая, мультиспиральная) с количественной оценкой степени кальциноза коронарных артерий (КА), выражаемой в единицах коронарного кальциевого индекса (ККИ), а также определение ТКИМ СА и выявление АБ СА с помощью УЗИ.

Оценка выраженности кальциноза КА в стратификации риска

Ранняя диагностика коронарного атеросклероза с помощью КТ основана на обнаружении и количественной оценке кальциноза КА (таблица 1) [10]. Из морфологических исследований известно, что кальцификация возникает преимущественно в местах атеросклеротического поражения сосуда и практически отсутствует в нормальных артериях. Большинство АБ содержит кальцинаты. Небольшие депозиты кальция встречаются уже на ранних стадиях атеросклеротического процесса — начиная с липидных полос. Морфологические исследования выявили высокую корреляцию между коронарным кальцинозом и ст. атеросклеротического поражения артерий.

Стандартизованная количественная система измерения коронарного кальциноза была предложена Agatston A, et al. в 1990г [11]. Помимо ККИ по Agatston, существуют и другие способы количественной оценки коронарного кальциноза: объемный ККИ, абсолютная масса кальция.

В рамках многочисленных исследований была продемонстрирована высокая корреляция между коронарным кальцинозом и степенью атеросклеротического поражения артерий. На сегодняшний день ККИ признан независимым фактором, предсказывающим развитие ССС. Основные ограничения этого метода связаны с высокой стоимостью исследования, фактором ионизирующего излучения, невозможностью выявить некальцифицированные нестабильные “уязвимые” АБ [12].

Ультразвуковая визуализация СА

Определение ТКИМ экстракраниальных сегментов СА при УЗИ для выявления бессимптомных пациентов > 45 лет с высоким ССР и для определения показаний к первичной профилактике ССО было впервые рекомендовано в 2000г на V конференции Американской Ассоциации Сердца (ААС) по вопросам профилактики ССЗ [13]. Большая значимость данной методики обусловлена простотой применения, неинвазивностью и безопасностью по сравнению с традиционными рентген-ангиографическими методами, относительно низкой стоимостью при достаточно высокой информативности, подтвержденной в научных исследованиях и в клинической практике.

Способ измерения ТКИМ впервые был описан в 1986г, при визуализации стенки брюшного отдела аорты [14]. У здорового человека КИМ при УЗ сканировании представляет собой двухслойную структуру с прилежащим к просвету гиперэхогенным (интима) и подлежащим гипозэхогенным (медиа) слоем. Отдельное измерение слоев интимы и медиа с помощью современных инструментальных технологий невозможно. При утолщении КИМ в его УЗ изображении исчезает дифференциация слоев, появляется гетерогенность, шероховатость поверхности. Исследование ТКИМ проводится в двухмерном режиме с помощью линейного датчика (7,5-10 МГц) в продольной проекции по задней (дальней) стенке сосуда. Рекомендованная глубина сканирования — 4 см. ТКИМ определяется как расстояние между характерной эхо-зоной, образованной поверхностями просвет-интимы и медиа-адвентиции. Измерение по передней стенке нецелесообразно в виду “искажения” УЗ сигнала при двойном прохождении УЗ луча из сред с более высокой акустической плотностью в среды с более низкой [15]. Однако правильное УЗ изображение ТКИМ подразумевает визуализировать “двойную линию” как задней, так и передней стенки сосуда. Положение пациента при исследовании СА горизонтальное с приподнятой грудной клеткой (при помощи подушки), с головой, запрокинутой и повернутой в сторону, противоположную от исследователя.

Механизм утолщения КИМ при атеросклерозе

В процессе развития атеросклероза утолщение КИМ происходит вследствие:

- миграции из кровотока в интиму артерий большого числа компонентов: ЛНП, моноциты, лимфоциты, цитокины, факторы роста и др.;
- миграции гладкомышечных клеток (ГМК) из медиа в интиму;
- клеточной пролиферации, осуществляемой под воздействием цитокинов и факторов роста;
- образования пенстых клеток, являющихся субстратом АБ [16].

В результате перестройки клеточных элементов и экстрацеллюлярного матрикса снижается эластичность артерий, развивается их жесткость, ригидность.

Таблица 1

Количественная оценка и прогностическая значимость кальциноза КА

| ККИ | Тяжесть атеросклеротического поражения | Вероятность поражения КА | Ежегодный риск ССС |
|---------|---|---|--------------------|
| 0-10 | Нет АСБ, или незначительное атеросклеротическое поражение | Маловероятно, <1 % | 0,11 % |
| 11-100 | Умеренное атеросклеротическое поражение | Вероятнее всего необструктивное поражение | 2,1 % |
| 101-400 | | Вероятно необструктивное, но возможно и обструктивное поражение | 4,1 % |
| >400 | Выраженное атеросклеротическое поражение | Большая вероятность гемодинамически значимых стенозов | 4,8 % |

Соотношение толщина стенки / просвет сосуда увеличивается, происходит сужение просвета, со временем ведущее к развитию гемодинамически значимых препятствий кровотоку.

Корреляция ФР атеросклероза и ТКИМ

ФР ССЗ: гиперхолестеринемия (ГХС), артериальная гипертензия (АГ) и т. д., сахарный диабет (СД) и другие клинические состояния способствуют быстрому прогрессированию атеросклероза. В исследовании ARIC (The Atherosclerosis Risk in Communities) наибольшую корреляцию со значениями ТКИМ продемонстрировали сывороточный уровень ОХС и ХС ЛНП, несколько меньшую — АГ и курение [17]. У женщин до наступления менопаузы ТКИМ меньше, чем у мужчин; после прекращения защитного действия эстрогенов на сосудистую стенку этот показатель для обоих полов постепенно сравнивается [18].

Факторы, затрудняющие интерпретацию ТКИМ как маркера субклинического атеросклероза*Возраст*

В многочисленных исследованиях показано увеличение ТКИМ с возрастом. У здоровых лиц ежегодный прирост средней величины ТКИМ составляет 0,010 мм для мужчин и женщин в общей СА (ОСА), 0,015 мм для женщин и 0,018 мм для мужчин в бифуркации (БИФ), 0,010 мм для женщин и 0,014 мм для мужчин во внутренней СА (ВСА) [19].

Определенное увеличение ТКИМ с возрастом, таким образом, является нормальным процессом и наблюдается и в отсутствие атеросклероза. В связи с этим диапазоны нормы ТКИМ для разных возрастных гр. различны.

Артериальная гипертензия

При АГ наблюдается увеличение ТКИМ ОСА под влиянием нагрузки высоким давлением, не связанное с атеросклерозом [20]. В то же время, АГ является важнейшим ФР атеросклероза, и при АГ наблюдается атеросклеротическое поражение более дистальных отделов системы ВСА, где ТКИМ также возрастает [21]. В связи с этим ТКИМ при АГ, особенно в дистальном отделе СА, считается надежным маркером атеросклероза.

Состояния, сопровождающиеся хроническим воспалением

В последние годы получены доказательства того, что медиаторы воспаления и тромбогенные факторы, уровень которых повышен при ревматических заболеваниях, СД, хронических обструктивных заболеваниях легких (ХОБЛ) и пр., являются маркерами повышенного ССР и самостоятельно способствуют прогрессированию атеросклероза [22]. С другой стороны, при воспалительных заболеваниях может наблюдаться поражение стенки артерий, и как

следствие, изменение ТКИМ, не связанное с атеросклерозом. Оно способно быстро регрессировать на фоне противовоспалительной терапии.

Сахарный диабет

Специфические изменения в мышечном слое СА при СД известны как склероз Менкеберга. Такие структурные изменения медики указывают на наличие диабетической макроангиопатии на фоне длительно существующего заболевания, что ассоциируется с неблагоприятным сердечно-сосудистым прогнозом, даже если ТКИМ увеличена незначительно [23]. Тем не менее, хорошо известен факт быстрого прогрессирования атеросклероза на фоне СД. В результате, ТКИМ при СД в среднем выше, чем у лиц без СД той же возрастной группы, а увеличение ТКИМ при СД позволяет идентифицировать лиц с высоким ССР [24].

Ревматические заболевания

Иммуновоспалительные механизмы, лежащие в основе патогенеза ревматических заболеваний, способствуют раннему развитию и быстрому прогрессированию атеросклероза. В то же время наличие воспалительного процесса, особенно характеризующегося высокой активностью, сопровождается обратимым увеличением ТКИМ, которое связано с текущим артериитом. Наличие артериита может исказить истинные значения ТКИМ, в связи с чем оценка степени развития атеросклероза с помощью данного показателя осложняется [25].

Роль измерения ТКИМ СА в стратификации ССР

В настоящее время клиническая целесообразность использования показателя ТКИМ СА и наличия в них АБ для оценки величины ССР показана во многих клинических исследованиях, продемонстрировавших статистически значимую корреляцию между показателями ТКИМ и риском развития ИМ, сердечно-сосудистой смерти и инсульта (МИ).

Наиболее полно эпидемиология и прогностическое значение атеросклеротического поражения СА были охарактеризованы в исследовании ARIC. Оценивалась вероятность развития ИМ и сердечно-сосудистой смерти у бессимптомных лиц в возрасте 45–64 лет в течение 4–7 лет, с учетом традиционных ФР: пол, возраст, АГ, нарушение липидного и углеводного обменов, СД, курение. В исследовании было показано повышение риска развития ИБС в 4,2 раза у мужчин и в 18,9 раза у женщин при увеличении ТКИМ (средняя величина в 6 сегментах билатерально) в диапазоне от 0,6 до 1 мм. Вероятность развития ИБС у женщин с ТКИМ > 1 мм в 5 раз превосходила таковую у обследованных с величиной данного показателя < 1 мм. При аналогичном сопоставлении у мужчин риск возрастал в 1,8 раза [17]. Наличие ТКИМ, соответствующей высшему

Процентильное распределение величин ТКИМ в зависимости от пола и возраста (по результатам исследования ARIC)

| Локализация | Пол | Женщины | | | Мужчины | | |
|-------------|------------|----------|--------|--------|---------|--------|--------|
| | | Возраст | 45 лет | 55 лет | 65 лет | 45 лет | 55 лет |
| | Процентили | ТКИМ, мм | | | | | |
| ОСА л | 25 | 0,47 | 0,54 | 0,61 | 0,52 | 0,59 | 0,65 |
| | 50 | 0,54 | 0,62 | 0,71 | 0,60 | 0,68 | 0,77 |
| | 75 | 0,61 | 0,71 | 0,81 | 0,70 | 0,80 | 0,93 |
| БИФ л | 25 | 0,52 | 0,61 | 0,68 | 0,57 | 0,67 | 0,76 |
| | 50 | 0,61 | 0,73 | 0,85 | 0,68 | 0,83 | 0,96 |
| | 75 | 0,73 | 0,88 | 1,09 | 0,82 | 1,06 | 1,23 |
| ВСА л | 25 | 0,42 | 0,47 | 0,51 | 0,46 | 0,53 | 0,58 |
| | 50 | 0,50 | 0,58 | 0,64 | 0,56 | 0,66 | 0,74 |
| | 75 | 0,60 | 0,73 | 0,84 | 0,67 | 0,85 | 1,00 |
| ОСА пр | 25 | 0,47 | 0,55 | 0,60 | 0,50 | 0,57 | 0,65 |
| | 50 | 0,53 | 0,62 | 0,69 | 0,57 | 0,66 | 0,76 |
| | 75 | 0,61 | 0,71 | 0,81 | 0,66 | 0,77 | 0,90 |
| БИФ пр | 25 | 0,53 | 0,62 | 0,72 | 0,58 | 0,68 | 0,80 |
| | 50 | 0,63 | 0,75 | 0,89 | 0,69 | 0,84 | 1,05 |
| | 75 | 0,75 | 0,91 | 1,16 | 0,85 | 1,07 | 1,43 |
| ВСА пр | 25 | 0,45 | 0,50 | 0,55 | 0,46 | 0,57 | 0,60 |
| | 50 | 0,54 | 0,63 | 0,70 | 0,57 | 0,72 | 0,80 |
| | 75 | 0,64 | 0,80 | 0,92 | 0,70 | 0,96 | 1,13 |

квартилю, ассоциировалось с двукратным увеличением риска по сравнению с нижним квартилем. В исследовании Cardiovascular Health Study в ходе 6-летнего наблюдения было показано, что риск развития ИМ и МИ у лиц > 65 лет возрастал с увеличением ТКИМ. Влияние ТКИМ оставалось значимым и после учета традиционных ФР [26]. Выявление субклинического атеросклероза повышало риск развития ИБС среди больных СД с 2,5 % до 5,5 % [24].

В исследовании KINH (Kuopio Ischemic Heart Disease Risk Factor study), риск развития ИМ среди мужской части финского населения возрастал на 11 % при увеличении ТКИМ на 0,1 мм. При исходной ТКИМ >1 мм в дистальной части ОСА, наблюдалось двукратное увеличение риска развития ИМ в ближайшие 3 года [27].

Атеросклеротическое поражение СА является одной из основных детерминант ишемического инсульта (ИИ). В 10,7-летнем наблюдении было показано увеличение риска развития ИИ в 3 раза среди лиц с увеличенной ТКИМ [28].

Был проведен мета-анализ 8 клинических исследований (n>37000). Было показано, что увеличение ТКИМ на 0,1 мм вызывает увеличение риска развития МИ на 13-18 %, и ИМ на 10-15 % [29].

Независимость предсказательной ценности ФШР и ТКИМ в отношении развития ССЗ может свидетельствовать о том, что каротидный статус конкретного пациента отражает влияние факторов, не используемых при определении риска по ФШР. Дополнение параметра ТКИМ к системе оценки ССР по шкале SCORE привело к увеличению ее предсказательной способности с 72 % до 89 % [30].

Значение визуализации АБ в СА в стратификации ССР

Еще одним важнейшим показателем субклинического атеросклероза, наряду с увеличением ТКИМ, является наличие неокклюзирующей АБ в СА. По данным Мангеймского соглашения 2004г критерием АБ

в СА является локальное утолщение сосудистой стенки на > 50 % в сравнении с окружающими участками, или утолщение $\geq 1,5$ мм с протрузией в просвет сосуда [31]. Выявление АБ является безусловным подтверждением наличия у данного пациента атеросклероза сосудов. Количественная оценка — определение процента стенозирования, планиметрические данные (площадь, длина, объем) и качественные показатели (структура АБ, плотность, состояние ее поверхности, наличие осложнений) улучшают оценку ст. выраженности патологии и предоставляют дополнительные возможности в стратификации ССР.

В исследовании ARIC при УЗИ 14056 участников АБ в СА была выявлена в 34 % случаев, при этом в 6,4 % визуализировались дополнительные УЗ сигналы — “акустические тени”. Было четко продемонстрировано увеличение распространенности атеросклеротического поражения СА с возрастом. У 45-летних участников АБ с “акустической тенью” в экстракраниальных сегментах СА были выявлены в 2,5 % случаев, тогда как у лиц > 60 лет этот показатель достиг 12,4 % [32]. Выявление АБ с акустической тенью увеличивало риск ССС на 83 % [33].

Продемонстрирована корреляция суммарной площади АБ (СПБ) СА с риском развития ССО [34]. В зависимости от величины СПБ из 1686 обследованных пациентов ими были сформированы 4 гр.: 0,00-0,11 см² (n=422), 0,12-0,45 см² (n=424), 0,46-1,18 см² (n=421) и 1,19-6,73 см² (n=419). Пятилетний риск развития ИИ, ИМ и сосудистой смерти в данных группах составил 5,6 %, 10,7 %, 13,9 % и 19,5 % соответственно. При ежегодном исследовании 1085 участников в течение 5 лет, у 63,1 % наблюдалось увеличение СПБ ($\geq 0,05$ см² от исходного значения за весь период наблюдения), у 28,2 % — уменьшение СПБ ($\geq 0,05$ см²), у 16,2 % исходный показатель не менялся ($\leq 0,049$ см²). После учета

Таблица 3

Процентильное распределение величин ТКИМ в зависимости от пола и возраста (по результатам исследования The Bogalusa Heart Study)

| Локализация | Пол | Мужчины | | | | Женщины | | | | |
|-------------|-----|------------|----------|-------|-------|---------|-------|-------|-------|-------|
| | | Возраст | 25лет | 30лет | 35лет | 40лет | 25лет | 30лет | 35лет | 40лет |
| | | Процентили | ТКИМ, мм | | | | | | | |
| ОСА | 25 | 0,572 | 0,590 | 0,608 | 0,626 | 0,574 | 0,595 | 0,615 | 0,636 | |
| | 50 | 0,615 | 0,646 | 0,677 | 0,708 | 0,614 | 0,645 | 0,676 | 0,707 | |
| | 75 | 0,648 | 0,691 | 0,734 | 0,777 | 0,682 | 0,710 | 0,738 | 0,766 | |
| БИФ | 25 | 0,638 | 0,692 | 0,746 | 0,800 | 0,645 | 0,714 | 0,783 | 0,852 | |
| | 50 | 0,776 | 0,817 | 0,858 | 0,898 | 0,730 | 0,798 | 0,866 | 0,933 | |
| | 75 | 0,854 | 0,912 | 0,970 | 1,028 | 0,850 | 0,903 | 0,957 | 1,010 | |
| ВСА | 25 | 0,565 | 0,572 | 0,580 | 0,588 | 0,569 | 0,588 | 0,607 | 0,626 | |
| | 50 | 0,718 | 0,684 | 0,649 | 0,615 | 0,651 | 0,657 | 0,664 | 0,671 | |
| | 75 | 0,765 | 0,758 | 0,751 | 0,743 | 0,724 | 0,729 | 0,734 | 0,739 | |

исходных данных: ФР ССО, антигипертензивная (АГТ) и гиполипидемическая терапия, пятилетний риск ССО у этих пациентов составил 15,7 %, 9,4 %, и 7,6 % соответственно. Таким образом, в исследовании была доказана прогностическая значимость суммарной площади и прогрессирования АБ экстракраниальных сегментов СА и целесообразность измерения СПБ для планирования и коррекции профилактических мероприятий.

Целью исследования NOMAS (The Northern Manhattan Study) (n=2189) являлось выявление взаимосвязи между максимальной толщиной АБ в СА и риском развития ССС: ИМ, ИИ, сердечно-сосудистая смерть. 6,9-летнее наблюдение показало, что наличие АБ с максимальной толщиной > 1,9 мм увеличивало риск сосудистых катастроф в 2,8 раза. У 44 % исследуемых с исходным низким риском по ФШР, 10-летний риск сосудистых событий при наличии АБ составил 18,3 % [35].

Клиническое и прогностическое значение АБ во многом зависит от ее структуры. Гипоэхогенные (“мягкие”), осложненные (изъязвление, кровоизлияние) АБ чаще ассоциируются с симптомами острой цереброваскулярной недостаточности. Первое проспективное исследование, изучающее связь наличия асимптомной АБ и ее морфологии с риском развития транзиторной ишемической атаки (ТИА) и/или МИ было представлено в 1985г. Риск развития цереброваскулярных событий был в 2 раза выше у лиц с гипоэхогенными АБ и более чем 75 % стенозированием СА по сравнению с пациентами с такой же степенью стеноза, но с наличием гиперэхогенных АБ [36]. Более поздние исследования также подтвердили высокую корреляцию между наличием гипоэхогенных АБ и развитием ИИ независимо от ст. стеноза [37].

Корреляция между поражением СА и коронарного русла

Хотя атеросклеротический процесс имеет системный характер, поражение отдельных сосудистых областей отличается неравномерностью. В связи с этим, несмотря на то, что и ККИ, и ТКИМ, по отдельности, являются достоверными маркерами преclinical поражения сосудистой системы, корреляция между ними существует далеко не всегда. При исследовании 2009г корреляции между ТКИМ и ККИ у 118 лиц с низким ССР, у 89 из них был выявлен нулевой ККИ, однако у 34 % этих пациентов были

обнаружены АБ СА, а у 13 % — ТКИМ > 75-го перцентилья, что соответствовало высокому риску. Таким образом, кальцификация КА, по-видимому, является более продвинутой стадией заболевания сосудов, а определение ТКИМ — наиболее чувствительным методом выявления субклинического атеросклероза [38].

Результаты мета-анализа 34 исследований, выполненных в 1999-2005 гг. для определения взаимосвязи между ТКИМ СА и коронарным атеросклерозом, оказались следующими. В 29 из 33 исследований, в которых КА оценивали с помощью коронарной ангиографии (КАГ), взаимосвязи оказались неоднозначными — коэффициенты корреляции от 0,12 до 0,51. В одном из исследований, где коронарный атеросклероз оценивался с помощью более чувствительного метода — внутрисосудистого УЗИ (ВСУЗИ) — была выявлена более значимая корреляция между ТКИМ СА и выраженностью атеросклеротического поражения ствола левой КА: коэффициенты корреляции составили 0,39 и 0,41, соответственно [39]. При сравнении результатов КАГ, УЗ сканирования СА и ВСУЗИ КА выявили значимую взаимосвязь преимущественно между показателями последних двух исследований — коэффициенты корреляции от 0,49 до 0,55 [40]. С учетом сказанного можно предполагать, что различия в результатах обследования СА и КА объясняются не только разной выраженностью поражения этих областей, но и различием в чувствительности используемых методов диагностики атеросклероза.

Нормальные величины ТКИМ в различных по возрасту группах

База величин ТКИМ, используемая для интерпретации данных УЗИ СА, основана на результатах крупных эпидемиологических исследований, где процентильное распределение показателей ТКИМ было представлено в виде номограмм в зависимости от пола, возраста и этнической принадлежности.

В исследовании ARIC было выполнено УЗ сканирование СА 13870 лицам в возрасте 45-64 лет [19]. ТКИМ измерялась в 6 сегментах СА (оценивались участки на расстоянии 10 мм в дистальной части ОСА, в БИФ и в проксимальной части ВСА билатерально). В каждом сегменте проводилось измерение ТКИМ по задней стенке сосуда на каждом миллиметре. Полученные усредненные

показатели для представителей белой расы приведены в таблице 2.

По результатам исследования ARIC, средняя по всем сегментам ТКИМ колебалась от 0,5 до 1 мм для любого возраста. Значения > 2 мм имели < 5 % участников исследования. ТКИМ была наибольшей в БИФ СА. Значения ТКИМ ВСА показали большую вариабельность с высокими пропорциями больших и маленьких значений. У мужчин величина ТКИМ была больше, чем у женщин.

В исследовании The Bogalusa Heart Study изучалось естественное течение атеросклероза у лиц молодого возраста (20-38 лет), проживающих в Северной Америке. Количество участников составило 519 человек (средний возраст 32 года, 61 % женщин, 29 % афроамериканцы) [41]. Выполняли УЗ сканирование ОСА, БИФ и ВСА с двух сторон по протоколу, описанному в исследовании ARIC. Процентильное распределение показателей ТКИМ представлено в таблице 3.

Как следует из таблиц 2 и 3, описанные на сегодняшний день диапазоны нормы по данным разных авторов существенно различаются. Такие различия можно объяснить большими промежутками времени между двумя исследованиями (~7 лет), разными популяциями, техническими возможностями оценки ТКИМ и разными методами статистической обработки данных. В более позднем исследовании The Bogalusa Heart Study (1995-1996гг.) использовалась полуавтоматическая программа определения ТКИМ СА, которая, по сравнению с ручной трассировкой (The ARIC Study), исследуемые величины завывшала.

Для оценки субклинического атеросклероза в соответствующих возрастных гр. могут быть использованы референсные базы. На их основе также можно определить сосудистый возраст каждого человека — возраст, для которого полученная величина ТКИМ будет находиться в пределах пятидесятого процентиля, в зависимости от пола и этнической принадлежности [42]. Включение сосудистого возраста в традиционные ФР может значительно улучшить оценку ССР и обеспечить своевременное начало профилактических мероприятий.

Учитывая значительные расхождения цифр распространенности субклинического атеросклероза и диапазонов нормы в популяции, полученные разными авторами, совершенно очевидна необходимость проведения дальнейших исследований для оценки диапазонов норм ТКИМ в разных возрастных и этнических группах.

Стандарты использования УЗ сканирования СА в диагностике субклинического атеросклероза

В 2008г Американским обществом эхокардиографии (АОЭ) были предложены практические рекомендации по использованию УЗ сканирования СА с целью выявления субклинического атеросклероза и оценки риска ССЗ [43]. Согласно рекомендациям АОЭ, измерение ТКИМ и выявление АБ в СА наиболее целесообразны у лиц с промежуточной величиной ССР (6-20 % по ФШР в отсутствие ИБС, ЗПА, аневризмы брюшного отдела аорты, цереброваскулярного заболевания (ЦВЗ) и СД). Проводить оценку ТКИМ и АБ в СА также предлагается при следующих состояниях:

- пациенты с ранним развитием ССЗ среди родственников первой линии (мужчины < 55 лет и женщины < 65 лет);
- лица в возрасте < 60 лет хотя бы с одним, но существенным ФР;

- женщины < 60 лет, имеющие хотя бы 2 ФР ССЗ.

Измерение ТКИМ показано в случаях, если не ясно, какова необходимая интенсивность терапии и требуется дополнительная информация о наличии субклинического атеросклероза или величине ССР. Проведение теста для определения величины риска нецелесообразно, если уже имеет место доказанный атеросклероз, или если результаты исследования на проводимую терапию не повлияют [43].

Основными недостатками УЗ сканирования СА с определением ТКИМ и наличия АБ являются:

- отсутствие единого стандартизированного протокола исследования и, что наиболее важно,
- отсутствие рандомизированных, контролируемых исследований, изучавших эффективность данного метода в модификации профилактической терапии и в улучшении прогнозирования ССЗ.

Основываясь на результатах крупных эпидемиологических исследований, рабочей группой Американского общества эхокардиографии (АОЭ) было предложено измерение ТКИМ по задней стенке дистальной части ОСА на расстоянии 10 мм с двух сторон [43]. Ограничение измерения ТКИМ одним сегментом обусловлено хорошей визуализацией артерии из-за большого диаметра, прямолинейного хода и относительно поверхностного расположения. В крупном, эпидемиологическом исследовании ARIC среди 13824 обследованных ТКИМ в ОСА удалось визуализировать в 91,4 % случаев, в БИФ — в 77,3 % в ВСА — в 48,6 % [43]. По рекомендациям АОЭ определение ТКИМ в одном сегменте дополняется тщательным сканированием других экстракраниальных сегментов СА для выявления АБ. Полученные результаты должны быть соотнесены с референсной базой, полученной в эпидемиологических исследованиях. Значения ТКИМ, > 75-ый процентиль для своей половозрастной группы, определяются как достоверно высокие и предсказывают увеличение риска развития ССЗ у пациента данного пола и возраста. Значения между 25 и 75-ым процентилем являются средними и не меняют оценку риска развития ССЗ в соответствии с ФШР. Значения ≤ 25-го процентиля соответствуют низкому риску развития ССЗ, однако позволяет ли их выявление снижать активность терапевтической тактики ведения пациента — не указано [43].

В настоящее время новые стандартизированные протоколы исследования ТКИМ разрабатываются Обществом по визуализации и профилактики атеросклероза SAIP (Society of atherosclerosis imaging and prevention).

В 2006г американской медицинской организацией SHAPE (Screening for Heart Attack Prevention and Education) была предложена новая стратегия оценки ССР, не совпадающая с рекомендациями официальных кардиологических обществ — АНА (American Heart Association) и АСС (American College of Cardiology) [44]. Эта стратегия предполагает неинвазивный скрининг с целью выявления и лечения субклинического атеросклероза у всех асимптомных мужчин и женщин в возрасте 45-75 лет и 55-75 лет, соответственно, за исключением лиц с очень низким ССР (не имеющих ФР). В качестве методов раннего выявления атеросклеротических поражений артерий рекомендованы: КТ с количественной оценкой степени кальциноза КА, выражаемой в единицах ККИ и УЗИ СА с определением ТКИМ и выявлением АБ. Алгоритм SHAPE предполагает постановку диагноза субклинического атеросклероза КА по

показателю ККИ, наличию АБ или увеличению ТКИМ СА. Результаты скрининговых тестов в комбинации с оценкой ФР дает возможность выявить лиц с высоким риском и начать соответствующую терапию. Цель стратегии заключается в замедлении прогрессирования патологического процесса до развития клинических проявлений, причем агрессивность терапии должна быть пропорциональна степени риска.

Тест на субклинический атеросклероз считается положительным при значениях ККИ > 1, утолщении ТКИМ > 50-го перцентилия или наличии АБ. При значениях ККИ > 100 и < 75-го перцентилия, величине ТКИМ < 1 мм и < 75-го перцентилия, отсутствии АБ в СА риск расценивается как умеренный. В этом случае целевой уровень ХС ЛНП при проведении гиполипидемической терапии должен составлять < 130 мг/дл. В случае если ККИ находится в диапазоне 100-399 и > 75-го перцентилия, ТКИМ ≥ 1 мм и > 75-го перцентилия, либо имеется АБ, перекрывающая < 50 % просвета СА, риск определяется как высокий — целевой уровень ХС ЛНП должен быть < 100 мг/дл. При значении ККИ ≥ 400, или наличии АСБ, суживающей просвет сосуда ≥ 50 %, риск расценивается как очень высокий, а целевой уровень ХС ЛНП на фоне гиполипидемической терапии у этих лиц должен составлять < 70 мг/дл.

Официальное руководство АНА/АСС и Национального института сердца, легких и крови (National Heart, Lung and Blood Institute, NHLBI) не поддержало, однако, эту стратегию, считая, что предлагаемый алгоритм разработан без достаточной доказательной базы. Действительно, рекомендации по целевым уровням ХС ЛНП, учитывающие результаты визуализирующих исследований, являются эмпирическими и пока не обоснованы рандомизированными исследованиями. Трудность реализации данной стратегии на практике связана с недостаточной доступностью не только

КТ для определения ККИ, но и методов УЗИ СА в скрининговом режиме.

Тем не менее, в рекомендациях 2010г фонда АСС и АНА по оценке ССР у бессимптомных лиц указывается на целесообразность измерения ТКИМ для стратификации ССР у бессимптомных пациентов с промежуточным риском [9]. Для получения высококачественных результатов, необходимо соблюдение принятых требований к аппаратуре, персоналу, методике проведения исследования и интерпретации результатов.

Заключение

Общепринятые системы оценки определения риска развития ССЗ, в т.ч. такие авторитетные как ФШР и шкала SCORE, обладают недостаточной прогностической точностью, особенно в отношении лиц с низким расчетным риском, которые в популяции преобладают. Оптимизировать стратегию первичной профилактики атеросклеротических заболеваний позволяет использование методов прямой визуализации преклинических атеросклеротических изменений, важное место среди которых занимает УЗИ СА с оценкой ТКИМ и АБ. К настоящему моменту накоплено большое количество данных, свидетельствующих о независимом значении информации, получаемой в ходе визуализации бассейна СА, в стратификации ССР. Данный подход наиболее применим для скрининга бессимптомных пациентов с промежуточным расчетным риском, а, по мнению ряда специалистов — и пациентов с низким риском. Рандомизированные исследования мероприятий по первичной профилактике, учитывающих результаты визуализации СА, должны уточнить место данной методики в алгоритме обследования бессимптомных пациентов, имеющих ФР ССЗ.

Литература

1. Worldhealthorganization. Cardiovascular diseases. Fact sheet 2011; №317. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/index.html>
2. WorldHealthOrganization. Prevention of Cardiovascular Disease. Guidelines for assessment and management of cardiovascular risk. Geneva 2007.
3. Heart Disease and Stroke Statistics 2008 Update: A Report From the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2008; 117; e25-146.
4. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002; 106: 3143-421.
5. Ajani UA, Ford ES. Has the risk for coronary heart disease changed among US adults. *JACC* 2006; 48: 1177-82.
6. Akosah KO, Schaper A, Cogbill C, et al. Preventing myocardial infarction in the young adult in the first place: how do the National Cholesterol Education Panel III guidelines perform? *JACC* 2003; 41: 1475-9.
7. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, et al. Estimation of ten year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003; 24: 987-1003.
8. Korshunov VA, Schwartz SM, Berk BC. Vascular Remodeling: Hemodynamic and Biochemical Mechanisms Underlying Glasgow's Phenomenon. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27: 1722-8.
9. 2010 ACCF/AHA Guideline for Assessment of Cardiovascular Risk in Asymptomatic Adults. A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *JACC* 2010; 56: 50-103.
10. White-Willson medical center. Cardiac imaging groupe and preventive cardiology. Coronary artery calcium scoring. Info Booklet 2004.
11. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, et al. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *JACC* 1990; 15: 827-32.
12. Schmermund A, Erbel R. Unstable coronary plaque and its relation to coronary calcium. *Circulation* 2001; 104: 1682-7.
13. Smith SC, Greenland P, Grundy SM. Prevention conference V: beyond secondary prevention: Identifying the high-risk patient for primary prevention: Executive summary. *Circulation* 2000; 101: 111-6.
14. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, et al. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation* 1986; 74: 1399-406.
15. Leljuk V.G., Leljuk S.Je. Ultrasound angiology. Moscow: Real'noe vremja 2003; 92-3. Russian (Лелюк В.Г., Лелюк С.Э. Ультразвуковая ангиология. Москва: Реальное время 2003; 92-3).
16. Klimov A.N., Shljahto E.V. Atherosclerosis. Problems of pathogenesis and therapy. Saint-Petersburg: Medicinskaja literatura 2006; 10-11. Russian (Климов А.Н., Шляхто Е.В. Атеросклероз. Проблемы патогенеза и терапии. Санкт-Петербург: Медицинская литература 2006; 10-11).
17. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, et al. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987-1993. *Am J Epidemiol* 1997; 146(6): 394-483.
18. Dyslipidemia diagnostics and correction in atherosclerosis prevention and treatment. National guidelines (4th review). *Cardiovascular treatment and prevention* 2009; 8(6): (Annex 3): 15-6. Russian (Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена

- с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации (IV пересмотр). Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2009; 8(6): (Приложение 3): 15-6).
19. Howard G, Sharrett AR, Heiss G, et al. Carotid artery intimal-medial thickness distribution in general populations as evaluated by B-mode ultrasound. ARIC Investigators. Stroke 1993; 24: 1297-304.
 20. Finn AV, Kolodgie FD, Virmani R. Correlation between carotid intimal/medial thickness and atherosclerosis: A point of view from pathology. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2010; 30: 177-81.
 21. Espeland MA, Tang R, Terry JG, et al. Associations of risk factors with segment-specific intimal-medial thickness of the extracranial carotid artery. Stroke 1999; 30: 1047-55.
 22. Jurcut C, Jurcut R et al. Cardiovascular risk and rheumatoid arthritis: from mechanisms of atherosclerosis to therapeutic approach. Rom J Intern Med 2004; 42(4): 659-69.
 23. Gasparyan AY. The use of carotid artery ultrasonography in different clinical conditions. Open Cardiovasc Med J 2009; 3: 78-80.
 24. Kuller LH, Velentgas P, Barzilay J, et al. Diabetes mellitus: subclinical cardiovascular disease and risk of incident cardiovascular disease and all cause mortality. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2000; 20: 823-9.
 25. Veldhuijzen van Zanten JJ, Kitas GD. Inflammation, carotid intima-media thickness and atherosclerosis in rheumatoid arthritis. Arthritis Res Ther 2008; 10: 102.
 26. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, et al. Carotid artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. N Engl J Med 1999; 340(1): 14-22.
 27. Everson SA, Kaplan GA, Goldberg DE, et al. Hopelessness and 4-year regression of carotid atherosclerosis the Kuopio Ischemic Heart Disease Risk Factor Study. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1997; 17: 1490-5.
 28. Li C, Engstrom G, Berglund G, et al. Incidence of ischemic stroke in relation to asymptomatic carotid artery atherosclerosis in subjects with normal blood pressure. A prospective cohort study. Cerebrovasc Dis 2008; 26(3): 297-303.
 29. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, et al. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. Circulation 2007; 115: 459-67.
 30. Sehestedt T, Jeppesen J, Hansen TW, et al. Risk prediction in improved by adding markers of subclinical organ damage to SCORE. Eur Heart J 2010; 31: 883-91.
 31. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, et al. Mannheim intima-media thickness consensus. Cerebrovasc Dis 2004; 18(4): 346-9.
 32. Li R, Duncan BB, Metcalf PA, et al. B-mode-detected carotid artery plaque in a general population. Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators. Stroke 1994; 25: 2377-83.
 33. Wattanakit K, Folsom AR, Chambless LE, et al. Risk factors for cardiovascular event recurrence in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. Am Heart J 2005; 149: 606-12.
 34. Spence JD, Eliasziw M, DiCicco M, et al. Carotid plaque area. A tool for targeting and evaluating vascular preventive therapy. Stroke 2002; 33: 2916-22.
 35. Rundek T, Arif H, Boden-Albala B, et al. Sacco Carotid plaque, a subclinical precursor of vascular events: The Northern Manhattan Stud. Neurology 2008; 70(14): 1200-7.
 36. Johnson JM, Kennely M, Decesale D, et al. Natural history of asymptomatic plaque. Arch Surg 1985; 120: 1010-2.
 37. Ellisiv B, Mathiesen EB, Kaare H, et al. Echolucent plaques are associated with high risk of ischemic cerebrovascular events in carotid stenosis. Circulation 2001; 103: 2171-5.
 38. Lester SJ, Eleid MF. Carotid intima-media thickness and coronary artery calcium score as indications of subclinical atherosclerosis. Mayo Clin Proc 2009; 84(3): 229-33.
 39. Bots ML, Baldassarre D, Simon A, et al. Carotid intima-media thickness and coronary atherosclerosis: weak or strong relations? Eur Heart J 2007; 28(4): 398-406.
 40. Amato M, Montorsi P, Ravani A, et al. Carotid intima-media thickness by B-mode ultrasound as surrogate of coronary atherosclerosis: correlation with quantitative coronary angiography and coronary intravascular ultrasound findings. Eur Heart J 2007; 28(17): 2094-101.
 41. Stein JH, Pamela S. Douglas, et al. Distribution and cross-sectional age-related increases of carotid artery intima-media thickness in young adults: The Bogalusa Heart Study. Stroke 2004; 35: 2782-7.
 42. Stein JH, Fraizer MC, Aeschlimann SE, et al. Vascular age: integrating carotid intima-media thickness measurements with global coronary risk assessment. Clin Cardiol 2004; 27(7): 388-92.
 43. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, et al. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. J Am Soc Echocardiogr 2008; 21(2): 93-111.
 44. Naghavi M, Falk E, Hecht HS, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient-Part III: Executive summary of the Screening for Heart Attack Prevention and Education (SHAPE) Task Force report. Am J Cardiol 2006; 98(2A): 2H-15.