

CORRELATIONS OF DIFFERENT STRUCTURAL AND FUNCTIONAL CHARACTERISTICS OF ARTERIAL WALL WITH TRADITIONAL CARDIOVASCULAR RISK FACTORS IN HEALTHY PEOPLE OF DIFFERENT AGE. PART 1

I.D. Strazhesko^{1*}, O.N. Tkacheva^{1,2}, D.U. Akasheva¹, E.V. Dudinskaya¹, M.V. Agaltsov¹, A.S. Kruglikova¹, N.V. Brailova¹, V.S. Pykhtina¹, E.V. Plokhova¹, N.V. Sharashkina¹, O.Yu. Isaykina¹, V.A. Vygodin¹, S.A. Boytsov¹

¹ State Research Centre for Preventive Medicine
Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

² Russian Gerontology Research Center, Russian National Research Medical University named after Y.I. Pirogov
Pervaya Leonova ul. 16, Moscow, 129226 Russia

Arterial wall status is determined by several characteristics, the main of them are as follows: pulse wave velocity (PWV), carotid arteries intima-media thickness (IMT), the presence of atherosclerotic plaques, endothelium-dependent vasodilation (EDVD). When these parameters change, the risk for cardiovascular disease (CVD) grows. The nature of relationship between these indices in people without CVD clinical signs is understudied, especially in those of older age.

Aim. To estimate correlations between different parameters of arterial wall in patients of different age without CVD.

Material and methods. A total of 303 people aged 25-91 years without any manifestations of CVD or other chronic diseases and without regular medical treatment were examined. PWV estimation, carotid ultrasound with IMT measurement and atherosclerotic plaques amount calculation and EDVD estimation using reactive hyperemia test were performed.

Results. Patients without CVD clinical signs rather often reveal arterial wall lesions already in the younger age group (mean age 40.9±8.7): reduced EDVD – in 26% of the cases, the presence of atherosclerotic plaques – in 22%, increased PWV – in 15%, increased IMT – in 8%. The prevalence of arterial wall alterations in the older age group (mean age 61.19±8.5) increase many-fold. All arterial wall parameters correlate with age. The stronger correlation was revealed between IMT and the amount of atherosclerotic plaques: $r=0.46$ ($p<0.001$) in the younger group and $r=0.47$ ($p<0.001$) in the older one. We didn't find any relationship between PWV and EDVD in the younger group and between PWV and the amount of atherosclerotic plaques in the older one. Thickened carotid intima-media increases the risk of arterial stiffness by 2.3 times.

Conclusion. Estimation of the state of arterial wall in people of young age without CVD allows detecting individuals who require active CVD prevention. Increased stiffness of arterial wall and the development of subclinical atherosclerosis represent different phenotypes of alterations.

Key words: arterial wall, pulse wave velocity, intima-media thickness, atherosclerotic plaques, endothelium-dependent vasodilation.

Ration Pharmacother Cardiol 2016;12(2):118-128

DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-2-118-128>

Взаимосвязь между различными структурно-функциональными характеристиками состояния артериальной стенки и традиционными факторами кардиоваскулярного риска у здоровых людей разного возраста. Часть 1

И.Д. Стражеско^{1*}, О.Н. Ткачева^{1,2}, Д.У. Акашева¹, Е.В. Дудинская¹, М.В. Агальцов¹, А.С. Кругликова¹, Н.В. Браилова¹, В.С. Пыхтина¹, Е.В. Плохова¹, Н.В. Шарашкина¹, О.Ю. Исайкина¹, В.А. Выгодин¹, С.А. Бойцов¹

¹ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины
101000, Москва, Петроверигский переулок, 10

² Российский геронтологический научно-клинический центр, Российский Национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова
129226, Москва, ул. 1-ая Леонова, 16

Состояние артериальной стенки определяется несколькими характеристиками, среди которых важнейшие: скорость распространения пульсовой волны (СРПВ), толщина комплекса интима-медиа сонных артерий (ТКИМ), наличие атеросклеротических бляшек (АСБ), эндотелий-зависимая вазодилатация (ЭЗВД). При их изменении возрастает риск сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Характер взаимосвязи этих показателей у людей без клинических проявлений ССЗ изучены недостаточно, особенно у людей старшего возраста.

Цель. Изучить особенности взаимосвязи между отдельными параметрами артериальной стенки у лиц разного возраста, не страдающих ССЗ.

Материал и методы. Обследовано 303 человека в возрасте от 25 до 91 года без признаков ССЗ и других хронических заболеваний, не получавших регулярную медикаментозную терапию. Проводилось измерение СРПВ, ультразвуковое исследование каротидных артерий для определения ТКИМ и количества АСБ. Определение ЭЗВД проводили с использованием пробы с реактивной гиперемией.

Результаты. У лиц без клинических проявлений ССЗ изменения артериальной стенки встречаются достаточно часто уже в младшей группе (средний возраст 40,9±8,7 лет): сниженная ЭЗВД – у 26%, наличие АСБ – у 22%, повышенная СРПВ – у 15%, повышенная ТКИМ – у 8%. В старшей группе (средний возраст 61,1±8,5 лет) распространенность изменений стенки артерии возрастаеткратно. Все параметры состояния артериальной стенки коррелируют с возрастом. Наиболее сильная взаимосвязь наблюдается между ТКИМ и количеством АСБ: $r=0,46$ ($p<0,001$) в младшей группе и $r=0,47$ ($p<0,001$) в старшей группе. Не прослеживается взаимосвязь между СРПВ и ЭЗВД в младшей группе, между СРПВ и АСБ в старшей. Увеличенная ТКИМ повышает вероятность наличия жестких артерий в 2,3 раза.

Заключение. Изучение состояния артериальной стенки уже в младшей группе лиц без ССЗ позволяет выявить группу людей, нуждающихся в проведении активной программы профилактики ССЗ. Повышение жесткости артериальной стенки и развитие субклинического атеросклероза представляют различные фенотипы изменений.

Ключевые слова: артериальная стенка, скорость распространения пульсовой волны, толщина комплекса интима-медиа, атеросклеротические бляшки, эндотелий-зависимая вазодилатация.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2016;12(2):118-128

DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-2-118-128>

*Corresponding author (Автор, ответственный за переписку): istrazhesko@gmail.com

Author's information:

Irina D. Strazhesko – MD, PhD, Leading Researcher of the Department of Investigation of Ageing and Age-associated Diseases Prevention, State Research Center for Preventive Medicine (SRC PM)
Olga N. Tkacheva – MD, PhD, Professor, Head of the same Department; Director of the Russian Gerontology Research Center, Russian National Research Medical University named after Y.I. Pirogov
Dariga U. Akasheva – MD, PhD, Leading Researcher of the of the Department of Investigation of Ageing and Age-associated Diseases Prevention, SRC PM
Ekaterina N. Dudinskaya – MD, PhD, Leading Researcher of the same Department
Michail V. Agaltsov – MD, PhD, Senior Researcher of the same Department
Anna S. Kruglikova – MD, Junior Researcher of the same Department
Natalya V. Brailova – MD, Junior Researcher of the same Department
Valentina S. Pykhtina – MD, Junior Researcher of the same Department
Ekaterina V. Plokhova – MD, PhD, Researcher of the same Department
Natalya V. Sharashkina – MD, PhD, Senior Researcher of the same Department
Olesya Yu. Isaykina – MD, PhD, Senior Researcher of the Department of Primary Prevention of Chronic Non-infectious Diseases, SRC PM
Vladimir A. Vygodin – Senior Researcher of the Laboratory of Biostatistics, SRC PM
Sergey A. Boytsov – MD, PhD, Professor, Head of the Department of Cardiology and Molecular Genetics, SRC PM, Director of the SRC PM

Сведения об авторах:

Стражеско Ирина Дмитриевна – к.м.н., в.н.с. отдела изучения процессов старения и профилактики возраст-ассоциированных заболеваний ГНИЦ ПМ
Ткачева Ольга Николаевна – д.м.н., профессор, руководитель того же отдела, директор РГНКЦ РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Акашева Дарига Уайдинична – к.м.н., в.н.с. отдела изучения процессов старения и профилактики возраст-ассоциированных заболеваний ГНИЦ ПМ
Дудинская Екатерина Наильевна – к.м.н., в.н.с. того же отдела
Агальцов Михаил Викторович – к.м.н., с.н.с. того же отдела
Кругликова Анна Сергеевна – м.н.с. того же отдела
Браилова Наталья Васильевна – м.н.с. того же отдела
Пыхтина Валентина Сергеевна – м.н.с. того же отдела
Плохова Екатерина Владимировна – к.м.н., н.с. того же отдела
Шарашкина Наталья Викторовна – к.м.н., с.н.с. того же отдела
Исайкина Олеся Юрьевна – к.м.н., с.н.с. отдела первичной профилактики хронических неинфекционных заболеваний в системе здравоохранения ГНИЦ ПМ
Выгодин Владимир Анатольевич – с.н.с. лаборатории биostatистики ГНИЦ ПМ
Бойцов Сергей Анатольевич – д.м.н., профессор, руководитель отдела кардиологии и молекулярной генетики, директор ГНИЦ ПМ

Cardiovascular diseases (CVD) remain the leading cause of death throughout the world [1], that is why their primary prevention is of great importance. Prevention efficacy depends on accurate revealing of patients with risk for cardiovascular events. Scientific background for CVD risk factors understanding has significantly enhanced in recent years. In accordance with prospective studies data (including Framingham Heart Study) key CVD risk factors were outlined and population strategies for ischemic heart disease prevention were developed [2]. However, there are some limitations on the use of these approaches, that explain no more than 50%-decrease in mortality rates from 1980 to 1990 years [3].

The study of subclinical arterial wall lesions can provide important information for accurate estimation of cardiovascular risk. Alterations in structural and functional parameters of arterial wall are known to have significant prognostic value concerning the development of cardiovascular events. Such alterations include the following: increased stiffness of large arteries of elastic type, for which assessment pulse wave velocity (PWV) is considered to be the gold standard [4], increased intima-media thickness (IMT) [5], the development of atherosclerotic plaques and reduced endothelium-dependent vasodilation (EDVD) [6]. At that, these parameters have not yet been included in classic models for cardiovascular risk assessment. Unfortunately, correlations between certain characteristics

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются ведущей причиной смерти во всем мире [1], что и определяет особую важность их первичной профилактики. Эффективность профилактики связана с точным выявлением лиц с риском сердечно-сосудистых событий. Научный базис для определения факторов риска ССЗ существенно обогатился за последние годы. На основании данных проспективных исследований, таких как Фремингемское, были выделены ключевые факторы риска ССЗ, послужившие для разработки популяционных стратегий предупреждения ишемической болезни сердца [2]. Однако использование этих подходов имеет ряд ограничений, и объясняет не более 50% снижения смертности с 1980 по 1990 гг. [3].

Важную информацию для точной оценки сердечно-сосудистого риска может дать изучение субклинических изменений артериальной стенки. Известно, что изменения структурных и функциональных параметров стенки артерии имеют важное прогностическое значения в отношении развития сердечно-сосудистых событий. Это относится к жесткости крупных артерий эластического типа, «золотым стандартом» оценки которой считается определение скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) [4], толщине комплекса интима-медиа (ТКИМ) [5], появлению атеросклеротических бляшек (АСБ) и нарушению эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) [6]. При этом до сих пор эти параметры не включены в широко известные модели оценки сердечно-сосудистого риска. К сожалению, до настоящего времени недостаточно изучена взаимосвязь между отдельными характеристиками артериальной стенки, особенно

of arterial wall have been understudied until the present, especially in healthy people without CVD signs. Particularities of these correlations in older people have not been properly studied as well. Understanding of core of the processes underlying CVD onset can provide new opportunities for more effective preventive measures.

The principal aim of this study was to evaluate particularities of correlations between parameters of arterial wall in CVD-free people of different age.

Material and methods

A total of 303 patients (104 men, 199 women, 25-91 years of age) of those who visited the SRC PM for preventive consulting from May of 2012 to March of 2014 were recruited in the study. Exclusion criteria were as follows: any chronic somatic disease including CVD due to atherosclerosis, stage 3 hypertension, oncology diseases, regular intake of antihypertensive, lipid- and glucose-lowering drugs, pregnancy, lactation period and refusal of participation in the study. All the patients had signed the informed consent for participation in the study. The study protocol was approved by the SRC PM local Ethical committee.

Body mass index (kg/m^2) was calculated in all the patients. Obesity was recorded at body mass index $\geq 30.0 \text{ kg}/\text{m}^2$, it was considered abdominal at waist circumference $\geq 80 \text{ cm}$ in women and $\geq 94 \text{ cm}$ in men.

Blood pressure (BP) level was measured by a calibrated device using the upper arm cuff (HEM-7200 M3, OmronHealthcare, Kyoto, Japan). BP was measured on right upper arm after 10-minute seated rest 3 times with 2-minute interval. The mean of three measurements was included in the analysis. Hypertension was diagnosed at BP $\geq 140/90 \text{ mm Hg}$.

Serum levels of total cholesterol, low density lipoproteins cholesterol, high density lipoproteins cholesterol and triglycerides were detected by fermentative photometric method using the «Human» (Germany) kits on the «KONELAB 20i» analyzer. Hypercholesterolemia was diagnosed at level of total cholesterol $>5.0 \text{ mmol}/\text{l}$. High density lipoproteins cholesterol level $<1.2 \text{ mmol}/\text{l}$ in women and $<1.0 \text{ mmol}/\text{l}$ in men was considered reduced. Triglycerides level $>1.7 \text{ mmol}/\text{l}$ was considered increased.

Fasting glucose level was assessed by the glucose oxidase test at the «SAPPHIRE-400» analyzer with the «DiaSys» diagnostic kits. Fasting hyperglycemia was diagnosed at serum glucose level ≥ 6.1 and $<7.0 \text{ mmol}/\text{l}$.

Glycosylated hemoglobin level was detected by the immunoturbometric test using the «SAPPHIRE-400» analyzer.

у относительно здоровых людей без проявлений ССЗ. Практически не исследовались особенности этих взаимосвязей у лиц пожилого возраста. Понимание сути процессов, лежащих в основе развития ССЗ, может открыть новые возможности для более эффективных профилактических действий.

Основной целью представленной работы было изучение особенностей взаимосвязи между отдельными параметрами артериальной стенки у лиц разного возраста, не страдающих ССЗ.

Материал и методы

В исследование были включены 303 пациента (104 мужчины и 199 женщин) в возрасте от 25 до 91 года из числа обратившихся в ГНИЦ ПМ для профилактического консультирования с мая 2012 г. по март 2014 г. Критериями исключения были любые хронические соматические заболевания, в том числе ССЗ, связанные с атеросклерозом, артериальная гипертония 3 степени, онкологические заболевания, регулярный прием антигипертензивных, гиполипидемических и сахароснижающих препаратов, а также беременность, период лактации, отказ от участия в исследовании. Всеми пациентами было подписано информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования было одобрено локальным этическим комитетом ГНИЦ ПМ.

В ходе одномоментного исследования были проведены антропометрические измерения с вычислением индекса массы тела (kg/m^2). Наличие ожирения констатировали при индексе массы тела $>30,0 \text{ kg}/\text{m}^2$, абдоминального ожирения – при окружности талии $\geq 80 \text{ см}$ у женщин и $\geq 94 \text{ см}$ у мужчин.

Уровень артериального давления (АД) измерялся на калиброванном приборе с использованием плечевой манжеты (HEM-7200 M3, OmronHealthcare, Kyoto, Japan). Измерение АД проводилось на правой руке после 10-минутного отдыха в положении сидя 3 раза с интервалом 2 мин. В анализ включали среднее из 3 измерений. Артериальную гипертонию диагностировали при АД $\geq 140/90 \text{ мм рт.ст}$.

Содержание в сыворотке общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности, холестерина липопротеидов высокой плотности и триглицеридов определяли ферментативным фотометрическим методом с помощью наборов фирмы «Human» (Германия) на анализаторе «KONELAB 20i». О наличии гиперхолестеринемии свидетельствовал уровень общего холестерина $>5,0 \text{ ммоль}/\text{л}$. Сниженным считался уровень холестерина липопротеидов высокой плотности $<1,2 \text{ ммоль}/\text{л}$ у женщин, $<1,0 \text{ ммоль}/\text{л}$ у мужчин. Повышенным считался уровень триглицеридов $>1,7 \text{ ммоль}/\text{л}$.

Уровень глюкозы натощак определялся глюкозооксидазным методом на анализаторе «SAPPHIRE-400» с использованием диагностических наборов «DiaSys». Гипергликемия натощак диагностировалась при уровне глюкозы плазмы $\geq 6,1$ и $<7,0 \text{ ммоль}/\text{л}$.

Type 2 diabetes mellitus was diagnosed at fasting glucose level ≥ 7.0 mmol/l, ≥ 11.1 mmol/l 2 hours after intake of 75 g of glucose or at glycosylated hemoglobin level $\geq 6.5\%$.

Patients who had smoked more than 100 cigarettes during their life and at the time of the trial were smoking every day or occasionally were regarded as smokers.

CVD in the first-line relatives younger than 65 years in women and 55 years in men were regarded as family history of CVD.

Age above 45 years for men and above 55 years for women was considered the CVD risk factor [7].

Measurement of arterial wall stiffness was conducted by the SphygmoCor device (AtCorMedical, Australia). Highly-accurate applanation tonometer consistently registered pulse waves at proximal (carotid) and, with short time interval, at distal (femoral) arteries, at that ECG was simultaneously registered. PWV was calculated by measuring the pulse transit time between the selected points of registration. To estimate this time, the interval between R-wave of ECG-record and pulsation appearance was measured. PWV was considered increased at values >10 m/s [8].

Ultrasound examination of carotid arteries was conducted by the linear transducer with ultra-high resolution 17-5 MHz (PHILIPS iU22, the Netherlands) in the B-mode. Examinations were performed by the single operator. Atherosclerotic plaque was detected at local thickening of artery wall by more than 50% as compared with near-by sections of vessel wall or at local thickening of intima-media by more than 1.3 mm, extruding into the artery lumen [9]. All measurements were conducted in diastole which corresponded to the R-wave at a simultaneous ECG-record. The presence of atherosclerotic plaques was estimated at 6 sites of the carotid arterial system: along both common carotid arteries, in both bifurcations and both internal carotid arteries. A total number of all plaques was regarded as amount of plaques. Measurement of averaged IMT was conducted in automatic mode on both sides in longitudinal section in the distal third of common carotid artery 1 cm below the bifurcation. IMT of posterior wall was measured as the distance between the vessel lumen and adventitia. The highest value of right and left sides was taken into account. Wall was considered thickened at $IMT >0.9$ mm [10].

EDVD assessment was carried out by the following method. Acquisition of right brachial artery image, measurements of its diameter and blood flow velocity were performed by the PHILIPS iU22 system (the Netherlands). Test was performed in the

Уровень гликированного гемоглобина определялся имунотурбодиметрическим методом с использованием анализатора SAPPHIRE-400.

Сахарный диабет 2 типа диагностировался при уровне гликемии $\geq 7,0$ ммоль/л натощак, $\geq 11,1$ ммоль/л – через 2 часа после приема 75 г глюкозы или уровне гликированного гемоглобина $\geq 6,5\%$.

К курящим относили тех, кто выкурил за свою жизнь более 100 сигарет, и курит на момент исследования каждый день или иногда.

Отягощенной наследственностью считались случаи ССЗ у родственников первой линии в возрасте моложе 65 лет у женщин, моложе 55 лет – у мужчин.

Возрастом, являющимся фактором риска ССЗ, считался возраст старше 45 лет для мужчин и старше 55 лет для женщин [7].

Измерение жесткости артериальной стенки было проведено с помощью прибора SphygmoCor (AtCorMedical, Австралия). Пульсовые волны регистрировались последовательно высокоточным аппланационным тонометром, который накладывался на проксимальную (сонную) и, с коротким промежутком, на дистальную (бедренную) артерии, при этом одновременно регистрировалась ЭКГ. СРПВ вычислялась с использованием времени прохождения волны между точками регистрации, определяемого с помощью зубца R на ЭКГ. Для этого определялось время между зубцом R на ЭКГ и возникновением пульсации. Повышенной СРПВ считалось значение >10 м/с [8].

Ультразвуковое исследование каротидных артерий проводили в В-режиме линейным датчиком ультравысокого разрешения 17-5 МГц (PHILIPS iU22, Нидерланды). Исследования были проведены одним оператором. Атеросклеротическую бляшку определяли как фокальное утолщение стенки сосуда более чем на 50% по сравнению с окружающими участками стенки сосуда или как фокальное утолщение комплекса интима-медиа более чем на 1,3 мм, выступающее в просвет сосуда [9]. Все измерения проводили в диастолу, что соответствовало R-зубцу на регистрируемой во время исследования электрокардиограмме. Наличие АСБ оценивали на 6 участках каротидного бассейна: на протяжении обеих общих сонных артерий, обеих бифуркаций и обеих внутренних сонных артерий. Суммарное количество всех бляшек определяли как количество бляшек. Измерение усредненной ТКИМ в автоматическом режиме проводили с обеих сторон в продольном сечении в дистальной трети общей сонной артерии на расстоянии 1 см проксимальнее бифуркации. Измеряли ТКИМ задней стенки как расстояние между просветом сосуда и адвентицией. Учитывали большее из значений справа и слева. Утолщенной стенка считалась при значении ТКИМ $>0,9$ мм [10].

Определение ЭЗВД проводили следующим образом. Для получения изображения правой плечевой артерии, измерения ее диаметра и скорости кровотока использовали систему PHILIPS iU22, Нидерланды. Исследование проводи-

triplex mode. Initially brachial artery diameter and blood flow velocity were measured using spectral analysis. Then, for the increased blood flow acquisition, a sphygmomanometer cuff was applied at the upper arm and inflated until complete blood flow cessation (20-30 mm Hg above systolic BP) for 5 minutes. The color flow mapping mode was used to ensure that blood flow had ceased. On the 60th second after the cuff deflation brachial artery diameter and blood flow velocity were measured. Dilation of brachial artery by 10% and more of its initial diameter in settings of reactive hyperemia was considered normal [11].

Statistical analysis

The results were treated using the SAS 9.1 software package (SAS Institute, Cary, NC, USA). Mean value (M) and standard deviation (SD) were used for the description of normally distributed quantitative indices; in case of non-normal distribution mean value (M) and error of mean (m) were used. Hypothesis of normal distribution of the studied index was checked using Shapiro-Wilk's test. For statistical description of correlation between different parameters Spearman's rank correlation coefficient was calculated. The paired Student's t-test was used for estimation of significance of distinctions between normally distributed variables. In case of non-normal distribution Mann-Whitney test was used. To analyze two-way contingency tables two-tailed Fisher's exact test was used.

Causal relationships between parameters of vascular wall were evaluated by the logistic regression method. Overall equation only presents indices that have demonstrated statistically significant correlation. Statistical significance was defined as $p < 0.05$.

Results

As age is the most important factor determining the risk for onset, course of a cardiovascular disease and its prognosis, we have supposed that the severity of arterial wall lesions and specifics of their relationship differ in younger and older ages. That is why groups of younger and older individuals were assessed separately. The younger group included men of 45 years of age and under and women of 55 years of age and under; patients above this age were enrolled in the older group.

Clinical characteristics of the patients are listed in the Table 1.

Comparative characteristics of arterial wall parameters are summarized in the Table 2.

Patients of the older group revealed higher values of PWV, IMT, more atherosclerotic plaques, less EDVD; values of these indices associated with car-

ли в триплексном режиме. В исходном состоянии измеряли диаметр плечевой артерии и максимальную скорость кровотока в ней с помощью спектрального анализа. Затем для получения увеличенного кровотока вокруг плеча накладывали манжету сфигмоманометра и накачивали ее до полного прекращения кровотока (на 20-30 мм рт. ст. выше, чем систолическое АД) на 5 мин. Отсутствие кровотока контролировали с помощью цветного доплеровского картирования потока. После спуска манжеты на 60-й сек измеряли диаметр плечевой артерии и скорость кровотока в ней. Нормальной реакцией плечевой артерии принято считать ее расширение на фоне реактивной гиперемии на 10% и более от исходного ее диаметра [11].

Методы статистического анализа

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета статистических программ SAS 9.1 (SAS Institute, Cary, NC, USA). Для описания количественных показателей в случае их нормального распределения использовано среднее значение (M) и стандартное отклонение (SD), в случае ненормального распределения – среднее значение (M) и ошибка среднего (m). Гипотеза о нормальном распределении изучаемого показателя проверялась с использованием критерия Шапиро-Вилка. Для статистического описания связи между различными параметрами вычислялся коэффициент ранговой корреляции Спирмена. При сравнении групп для оценки достоверности различий между переменными при нормальном распределении выборки использован парный критерий Стьюдента. При ненормальном распределении переменных для изучения различий между выборками использовался критерий Манна-Уитни. Для анализа таблиц сопряженности 2x2 применялся точный двусторонний критерий Фишера.

Для оценки причинно-следственных связей между отдельными параметрами сосудистой стенки использовался метод логистической регрессии. В итоговом уравнении представлены лишь показатели, которые продемонстрировали статистически значимую взаимосвязь. Уровнем статистической значимости было принято считать $p < 0,05$.

Результаты

Поскольку возраст является важнейшим фактором, определяющим риск развития, течение и прогноз ССЗ, мы предположили, что степень выраженности изменений стенки артерий и характер их взаимосвязи отличаются в младшем и старшем возрасте. Это послужило основанием для раздельного анализа группы младших и группы старших. В младшую группу были включены мужчины до 45 лет, женщины до 55 лет включительно, пациенты старше этого возраста составили старшую группу.

Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Сравнительная характеристика параметров артериальной стенки представлена в табл. 2.

Table 1. Characteristics of the patients at recruiting in the study

Таблица 1. Характеристика пациентов при включении в исследование

Parameter Параметр	General group Общая группа (n=303)	Younger group Младшая группа (n=144)	Older group Старшая группа (n=159)	p
Age, years / Возраст, лет	51.5±13.3	40.9±8.7	61.1±8.5	<0.001
Men / Мужчины, %	34%	26.4	41.5	<0.001
Smoking / Курение, %	19.1	20.8	17.6	0.478
Hypertension / Артериальная гипертония, %	25.4	17.4	32.0	0.003
Hypercholesterolemia / Гиперхолестеринемия, %	66.3	61.1	71.1	0.068
Fasting hyperglycemia / Гипергликемия натощак, %	22.4	10.4	33.3	<0.001
Type 2 diabetes mellitus / Сахарный диабет 2 типа, %	16.5	5.6	26.4	<0.001
Obesity / Ожирение, %	24.4	23.6	25.2	0.754
Family history / Отягощенная наследственность, %	21.0	24.3	18.0	0.182

Data are presented as M±SD unless indicated otherwise
p – coefficient of distinctions significance between the younger and older groups
Данные представлены в виде M±SD, если не указано иное
p - коэффициент значимости различий между младшей и старшей группами

Table 2. Characteristics of vascular wall parameters (n=303)

Таблица 2. Характеристика параметров сосудистой стенки (n=303)

Parameter Параметр	General group Общая группа (n=303)	Younger group Младшая группа (n=144)	Older group Старшая группа (n=159)	p
PWV, m/s / СРПВ, м/с	8.8 ± 2.1	7.9 ± 1.7	9.6 ± 2.1	<0.001
PWV>10 m/s, n (%) / СРПВ>10 м/с, n (%)	88 (31.2)	20 (14.9)	68 (46)	<0.001
IMT, mm / ТКИМ, мм	0.75 ± 0.19	0.64 ± 0.15	0.86 ± 0.17	<0.001
IMT>0.9 mm, n (%) / ТКИМ>0.9 мм, n (%)	67 (23.5)	11 (8.1)	56 (37.3)	<0.001
Atherosclerotic plaques / АСБ, n (M±m)	1.09 ± 0.09	0.35 ± 0.07	1.77 ± 0.13	<0.001
Atherosclerotic plaques presence / Наличие АСБ, n (%)	138 (48.3)	30 (22,1)	108 (72)	<0.001
EDVD / ЭЗВД, %	10.8 ± 3.5	11.6 ± 3.4	10.0 ± 3.4	<0.001
EDVD<10% / ЭЗВД<10%, n (%)	105 (37.5)	35 (26.1)	70 (48.0)	<0.001

PWV – pulse wave velocity, IMT – intima-media thickness, EDVD – endothelium-dependent vasodilation
p – coefficient of distinctions significance between the younger and older groups. Data are presented as M±SD unless indicated otherwise
АСБ – атеросклеротические бляшки; СРПВ – скорость распространения пульсовой волны; ТКИМ – толщина комплекса интима-медиа каротидных артерий;
ЭЗВД – эндотелий-зависимая вазодилатация
p – коэффициент значимости различий между младшей и старшей группами. Данные представлены в виде M±SD, если не указано иное

diovascular risk were presented more often. The results of univariable linear regression analysis have confirmed correlation of the studied parameters with age (Fig. 1).

It is important to note that lesions of arterial wall in the absence of CVD clinical signs were already rather often revealed in the younger age group. At that, endothelial dysfunction was the most prevalent lesion and intima-media thickening – the least prevalent one. Intima-media thickening was also the least often alteration in the older group, while atherosclerotic plaques presence - the most prevalent one.

Spearman correlation analysis was conducted to estimate interrelations of arterial wall characteristics (Table 3).

В старшей возрастной группе оказался выше показатель СРПВ, ТКИМ, больше АСБ, ниже ЭЗВД, чаще встречаются значения этих показателей, связанные с риском развития ССЗ. Подтверждают связь изучаемых параметров с возрастом и результаты однофакторного линейного регрессионного анализа, представленные на рис. 1.

Важным представляется тот факт, что изменения артериальной стенки у людей без клинических проявлений ССЗ встречаются достаточно часто уже в младшей возрастной группе. При этом наиболее распространенным изменением была эндотелиальная дисфункция, наименее распространенным – увеличение ТКИМ. Увеличение ТКИМ реже других встречается и в старшей группе, где на первое место по распространенности выходит наличие АСБ.

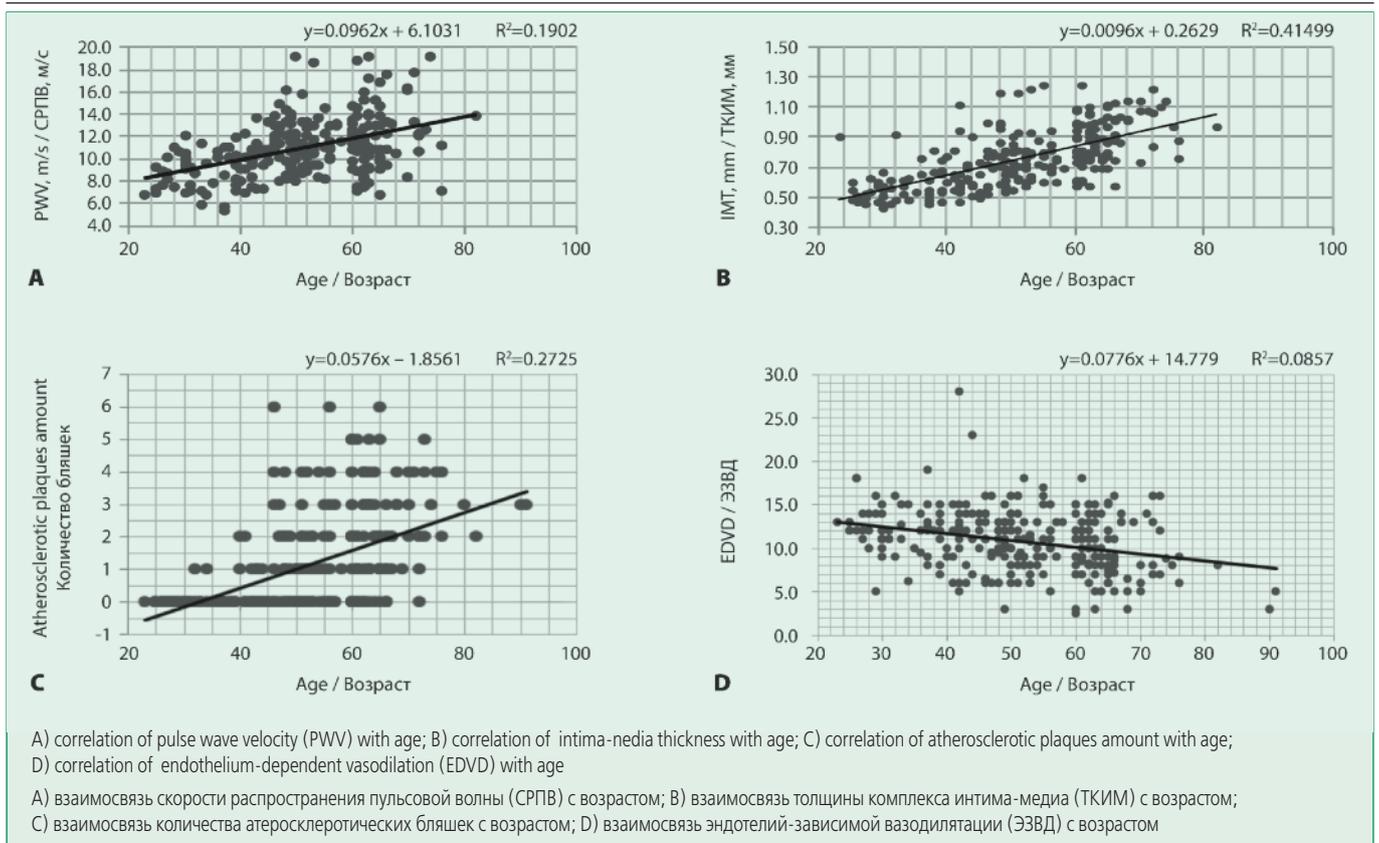


Figure 1. Correlation of arterial wall parameters with age. Univariable linear regression analysis results
Рисунок 1. Взаимосвязь параметров артериальной стенки с возрастом. Результаты однофакторного линейного регрессионного анализа

As Table 3 presents, IMT and the number of atherosclerotic plaques demonstrated the most significant correlation, this is in line with the concept of these indices as markers of atherosclerotic disease. PWV correlated with IMT in both groups, at that, the younger group revealed more significant correlation. Correlations of PWV with other characteristics of atherosclerotic process were less significant: so, it was not related to EDVD in the younger group and with the number of atherosclerotic plaques – in the older one.

Logistic regression analysis (Table 4) demonstrated intima-media thickening and old age to increase the likelihood of rigid arteries presence, at that, endothelial dysfunction and atherosclerotic plaques did not influence this likelihood.

We estimated the prevalence of isolated increased arterial stiffness (PWV > 10 m/s), isolated atherosclerotic plaques presence and combination of these indices in 269 persons, in whom all parameters of arterial wall have been measured. 112 of them had no variations from the norm. Among other 157 patients isolated PWV increase was detected in 30 (19.1%), isolated atherosclerotic plaques presence – in 72 patients (45.9%) and combination of these indices – in 55 (35%) subjects. Among patients with revealed alterations the combination of them significantly more

Для оценки связи параметров состояния артериальной стенки между собой был проведен корреляционный анализ Спирмена (табл. 3).

Из табл. 3 видно, что наиболее сильную взаимосвязь в обеих возрастных группах демонстрирует ТКИМ и количество АСБ, что согласуется с представлением об этих показателях как о маркерах атеросклеротического процесса. СРПВ связана с ТКИМ в обеих возрастных группах, причем в младшей группе эта связь сильнее. С другими характеристиками атеросклеротического процесса СРПВ связана меньше. Так, в младшей группе не прослеживается связь СРПВ с ЭЗВД, в старшей – с количеством АСБ.

При проведении логистического регрессионного анализа (табл. 4) выявлено, что лишь увеличенная ТКИМ и принадлежность к старшей возрастной группе, а не наличие АСБ и эндотелиальной дисфункции повышают вероятность наличия жестких артерий.

Мы проанализировали распространенность изолированного повышения артериальной жесткости (СРПВ > 10 м/с), изолированного наличия АСБ и их сочетания у 269 человек, которым были выполнены измерения всех параметров сосудистой стенки. У 112 из них отклонений от нормы не было. Из оставшихся 157 человек изолированное повышение СРПВ отмечалось у 30 (19,1%), изолированное наличие АСБ – у 72 человек (45,9%), а их сочетание – у 55 человек (35%). Среди тех, у кого были выявлены изменения, их сочетанный

Table 3. Correlations between arterial wall parameters in both age groups. Spearman's correlation coefficient values
Таблица 3. Взаимосвязь параметров состояния артериальной стенки в двух возрастных группах. Значение коэффициента корреляции Спирмена

Parameter Параметр	PWV / СРПВ		IMT / ТКИМ	
	Younger group Младшая группа (n=144)	Older group Старшая группа (n=159)	Younger group Младшая группа (n=144)	Older group Старшая группа (n=159)
PWV / СРПВ	r=1.0 (p=0.000)	r=1.0 (p=0.000)	r=0.39 (p<0.001)	r=0.20 (p=0.018)
IMT / ТКИМ	r=0.39 (p<0.001)	r=0.20 (p=0.018)	r=1.0 (p=0.000)	r=1.0 (p=0.000)
Atherosclerotic plaques / АСБ	r=0.26 (p=0.003)	r=0.09 (p=0.277)	r=0.46 (p<0.001)	r=0.47 (p<0.001)
EDVD / ЭЗВД	r=-0.14 (p=0.121)	r=-0.18 (p=0.033)	r=-0.30 (p<0.001)	r=-0.34 (p<0.001)
	Atherosclerotic plaques / АСБ		EDVD / ЭЗВД	
	Younger group Младшая группа (n=144)	Older group Старшая группа (n=159)	Younger group Младшая группа (n=144)	Older group Старшая группа (n=159)
PWV / СРПВ	r=0.26 (p=0.003)	r=0.09 (p=0.277)	r=-0.14 (p=0.121)	r=-0.18 (p=0.033)
IMT / ТКИМ	r=0.46 (p<0.001)	r=0.47 (p<0.001)	r=-0.30 (p<0.001)	r=-0.34 (p<0.001)
Atherosclerotic plaques / АСБ	r=1.0 (p=0.000)	r=1.0 (p=0.000)	r=-0.28 (p=0.001)	r=-0.33 (p<0.001)
EDVD / ЭЗВД	r=-0.28 (p=0.001)	r=-0.33 (p<0.001)	r=1.0 (p=0.000)	r=1.0 (p=0.000)

PWV – pulse wave velocity, IMT – intima-media thickness, EDVD – endothelium-dependent vasodilation
АСБ – атеросклеротические бляшки; СРПВ – скорость распространения пульсовой волны; ТКИМ – толщина комплекса интима-медиа каротидных артерий; ЭЗВД – эндотелий-зависимая вазодилатация

Table 4. Relationship of increased arterial stiffness and other characteristics of arterial wall. Logistic regression analysis results
Таблица 4. Взаимосвязь повышенной жесткости артерий и других характеристик артериальной стенки. Результаты логистического регрессионного анализа

Predictor Предиктор	$\beta \pm SE$	χ^2 of Wald's statistic χ^2 статистики Вальда	p	OR ОШ	95% CI 95% ДИ
Model 1. Independent variables: older age, IMT>0.9mm, atherosclerotic plaques presence, EDVD<10% Модель 1. Объясняющие переменные: Старший возраст, ТКИМ>0.9 мм, наличие АСБ, ЭЗВД<10%					
Older age / Старший возраст	1.365±0.310	19.370	0.0001	3.92	2.13-7.19
IMT>0.9 mm / ТКИМ>0.9 мм	0.806±0.337	5.719	0.017	2.34	1.16-4.33

CI – confidence interval, OR – odds ratio, IMT – carotid arteries intima-media thickness, EDVD - endothelium-dependent vasodilation
АСБ – атеросклеротические бляшки; ДИ – доверительный интервал; ОШ – отношение шансов; СРПВ – скорость распространения пульсовой волны; ТКИМ – толщина комплекса интима-медиа каротидных артерий; ЭЗВД – эндотелий-зависимая вазодилатация

often was present in the older group [47 of 115 (40.9%) vs 8 of 42 (19%); p=0.008]. So, one can suppose an existence of different phenotypes of age-associated artery wall lesions: the first one is mainly represented by increased wall stiffness, the second one – by subclinical atherosclerosis development. In some cases signs of both phenotypes are presented. Development of the processes by one or another script is possibly determined by different genetic particularities and risk factors set.

Discussion

Our study has confirmed that arterial wall lesions rather often present in patients without CVD clinical signs, especially in an older age group. Our data are

характер значимо чаще встречался в старшей группе [у 47 из 115 (40,9%) против 8 из 42 (19%); p=0,008]. Таким образом, можно предположить наличие различных фенотипов возраст-ассоциированных изменений стенки артерий: первый из них представлен в основном повышением жесткости стенки, второй – развитием субклинического атеросклероза. В ряде случаев наблюдаются проявления обоих фенотипов. Можно предположить, что развитие процессов по одному или другому сценарию определяется различием генетических особенностей и набором факторов риска.

Обсуждение

В нашей работе мы подтвердили, что изменения артериальной стенки у лиц без клинических проявлений ССЗ встречаются достаточно часто, особенно – в старшей воз-

consistent with other authors' results [12], who had demonstrated that arteries subclinical lesions were present in 49% of women and 62% of men among participants of the Cardiovascular Heart Study (healthy older persons). These findings allowed the authors to suppose that the preventive strategy in older patients without CVD clinical signs must be aimed at prevention of the process progression and destabilization, while risk factors must be the main therapeutic target in patients of younger age.

Data concerning rather high prevalence of arterial wall alterations in the younger group (mean age 40.9 ± 8.7 years) of relatively healthy people appeared to be important. So, endothelial dysfunction was revealed in 26%, carotid artery wall thickening – in 8%, atherosclerotic plaques in carotid arteries – in 22%, increased aorta stiffness – in 15%. The Guimaraes/Vizela Study [13] which was carried out in the north part of Portugal in 2010 also testified that processes of arterial wall alteration already begin in young age. This study had demonstrated 12.5% prevalence of early vascular ageing (increased PWV in age under 40 years). At that, the most dramatic were the indices in young under 30 years: 26.1% of them had PWV values above 97.5 percentile of mean values for this age group. In under 40 years these values exceeded 90 percentile of expected ones for this age group in 34% of cases. PWV value exceeded 10 m/s in 18.7% of above 40 years and in 14.1% in those of 40-50 years. It is important that these alarming results were received in the country pertained to countries with low risk for CVD development.

Estimating the character of correlations between different parameters of arterial wall we have revealed that certain morphofunctional parameters correlate with each other to varying degree. According to our study data IMT correlated with all other parameters in both age groups. Relationship of IMT with the number of atherosclerotic plaques and EDVD is quite natural. All these parameters reflect the development of the atherosclerotic process. Endothelial dysfunction is the earliest and mainly functional arterial wall lesion related to atherosclerosis [14]. EDVD reflects NO-dependent vasodilation after artificially induced hypoxia, thus it allows estimation of NO local bioaccessibility. This correlates with the severity of coronary atherosclerosis [15] and with cardiovascular prognosis [16]. EDVD < 10% was found more often than other alterations in our study: in every 4th participant in the younger group. As opposed to EDVD, IMT reflects more significant structural atherosclerotic lesions of arterial wall [14]. Increased carotid IMT correlated with CVD risk [17], severity of coronary atherosclerosis [18] and risk for negative cardiovascular

растной группе. Полученные данные согласуются с результатами других авторов [12], которые показали, что среди участников Cardiovascular Heart Study (здоровые пожилые люди) субклинические изменения артерий встречались у 49% женщин и у 62% мужчин. Эти находки позволили авторам предположить, что у пожилых людей без клинических проявлений ССЗ стратегия профилактических усилий должна быть направлена на предупреждение прогрессирования и дестабилизации процесса, а факторы риска, ведущие к развитию субклинических изменений, должны стать основной терапевтической мишенью у людей младшего возраста.

Важным представляются полученные нами данные о достаточно высокой распространенности изменений артериальной стенки в младшей группе (средний возраст $40,9 \pm 8,7$ лет) относительно здоровых людей: эндотелиальная дисфункция – у 26%, утолщенная стенка сонной артерии – у 8%, наличие атеросклеротических бляшек в сонных артериях – у 22%, повышенная жесткость аорты – у 15%. О том, что процессы изменения сосудистой стенки начинаются уже в молодом возрасте, свидетельствуют и результаты исследования Guimaraes/Vizela Study [13], которое в проводилось в северной части Португалии с 2010 г. Результаты этого исследования показали, что распространенность раннего сосудистого старения (повышение СРПВ в возрасте моложе 40 лет) составила 12,5%. При этом наиболее впечатляющими были показатели у совсем молодых людей до 30 лет – у 26,1% из них значение СРПВ превышало 97,5 процентиль средних значений для этой возрастной группы. У 34% людей моложе 40 лет значения превысили 90 процентиль ожидаемых значений для этого возраста. У 18,7% людей старше 40 лет и у 14,1% людей в возрасте от 40 до 50 лет значение СРПВ превысило 10 м/с. Важно, что эти настораживающие данные были получены в стране, относящейся к странам с низким риском развития ССЗ.

При изучении характера взаимосвязи различных параметров состояния артериальной стенки мы обнаружили, что отдельные морфо-функциональные характеристики взаимосвязаны между собой в разной степени. В нашем исследовании ТКИМ демонстрирует взаимосвязь со всеми другими параметрами в обеих возрастных группах. Взаимосвязь ТКИМ с количеством АСБ, ЭЗВД вполне закономерна. Все они отражают развитие атеросклеротического процесса. Эндотелиальная дисфункция является наиболее ранним и преимущественно функциональным нарушением артериальной стенки, связанным с атеросклерозом [14]. ЭЗВД отражает NO-зависимую вазодилатацию после искусственно вызванной гипоксемии, тем самым оценивает локальную биодоступность NO. Она связана с выраженностью коронарного атеросклероза [15] и прогнозом сердечно-сосудистых событий [16]. В нашем исследовании ЭЗВД < 10% встречалась чаще других изменений, у каждого четвертого участника в младшей возрастной группе. В отличие от ЭЗВД ТКИМ отражает более выраженные структурные атеросклеротические изменения артериальной стенки [14]. Уве-

events occurring [19]. PWV (a marker of arterial stiffness) correlated with parameters of atherosclerotic process to a less degree in our study. We failed to find statistically significant correlation between PWV and EDVD in the younger group and between PWV and number of atherosclerotic plaques in the older one. It should be noted that correlation between PWV and EDVD was only studied in a few works, and received results were rather contradictive. So, Kobayashi K. et al. [20] and Soltesz P. et al. [21] had demonstrated negative correlation between PWV and EDVD, while Nigam A. et al [22], Liang YL. et al. [23] and Koivistoinen T. et al. [24] had not found any relationship between these parameters. The question about correlation between PWV and IMT is also ambiguous. Van Popele NM et al. [25] and Kobayashi K et al. [20] had demonstrated correlation between PWV and IMT, while Zureik M et al. [27] had shown that PWV correlated with the number of atherosclerotic plaques but not with IMT. Koivistoinen T. et al. [24] had reported relationship between PWV and IMT in an older group of 46-76-year-old, but found no such relationship in a group of individuals under 45 years.

So, it must be admitted that the relationship between atherosclerosis and arterial sclerotic alterations has not been definitely determined up to the present. On the ground of our results one can suppose that arteriosclerosis (marker of which is PWV) and atherosclerosis have significant distinctions in their pathogenesis and can develop both isolatedly and mutually.

Conclusion

Patients without clinical signs of cardiovascular disease already in young age rather frequently reveal arterial wall alterations. Processes of arteriosclerosis (increased PWV) and atherosclerosis can develop both isolatedly and mutually. Among all patients with revealed atherosclerotic plaques and/or increased arterial stiffness the variant of combined development of these processes is found out more often in old age as compared with younger patients. Determination of main morphofunctional parameters of arterial wall enriches understanding of cardiovascular risk and creates opportunities for the development of more effective strategy of its reduction

Disclosures. All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

личная ТКИМ сонных артерий связана с риском развития ССЗ [17], выраженностью коронарного атеросклероза [18] и риском неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [19]. СРПВ (маркер артериальной жесткости) в нашем исследовании в меньшей степени связан с параметрами, характеризующими атеросклеротический процесс. Не выявлено статистически значимой взаимосвязи между СРПВ и ЭЗВД в младшей группе, и СРПВ и количеством АСБ в старшей группе. Следует отметить, что взаимосвязь СРПВ и ЭЗВД изучалась лишь в нескольких исследованиях, и результаты были получены противоречивые. Так Kobayashi K. с соавт. [20], Soltesz P. с соавт. [21] продемонстрировали отрицательную корреляционную взаимосвязь между СРПВ и ЭЗВД, в то время как Nigam A. с соавт. [22], Liang YL. с соавт. [23] и Koivistoinen T. с соавт. [24] не выявили взаимосвязи между этими параметрами. Вопрос о взаимосвязи СРПВ и ТКИМ также имеет неоднозначное решение. Van Popele NM с соавт. [25] и Kobayashi K с соавт. [20] продемонстрировали взаимосвязь ТКИМ и СРПВ, в то время как Zureik M с соавт. [26] показали, что СРПВ связана с АСБ, но не с ТКИМ. Koivistoinen T. с соавт. [24] выявили взаимосвязь СРПВ и ТКИМ в старшей группе лиц 46-76 лет, но не обнаружили ее в группе лиц моложе 45 лет.

Таким образом, следует признать, что до настоящего времени взаимоотношение между атеросклерозом и артериосклерозом определенно установлено не было. На основании полученных нами результатов можно предположить, что артериосклероз, маркером которого является СРПВ, и атеросклероз имеют существенные различия в своем патогенезе и могут развиваться как изолированно, так и совместно.

Заключение

У людей без клинических проявлений сердечно-сосудистых заболеваний изменения артериальной стенки встречаются достаточно часто уже в младшем возрасте. Процессы артериосклероза (повышение СРПВ) и атеросклероза могут протекать как изолированно, так и сочетанно. Среди всех пациентов с выявленными атеросклеротическими бляшками и/или повышенной жесткостью артерий вариант сочетанного развития наблюдается чаще в старшем возрасте по сравнению с младшим. Определение основных морфо-функциональных характеристик артериальной стенки расширяет представления о сердечно-сосудистом риске и создает предпосылки для создания более эффективной программы его снижения.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

References / Литература

1. Fuster V., Kelly B.B., Vedanthan R. Global cardiovascular health: urgent need for an intersectoral approach. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58(12):1208-10.
2. Kannel WB. Coronary heart disease risk factors in the elderly. *Am J Geriatr Cardiol* 2002;11:101-7.
3. Hunink M.G., Goldman L., Tosteson A.N. et al. The recent decline in mortality from coronary heart disease, 1980-1990: the effect of secular trends in risk factors and treatment. *JAMA* 1997;277:535-42.
4. Vlachopoulos C., Aznaouridis K., Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55(13):1318-27.
5. Tziomalos K., Athyros V.G., Karagiannis A. et al. The role of ankle brachial index and carotid intima-media thickness in vascular risk stratification. *Curr Opin Cardiol* 2010; 25(4):394-8.
6. Green D.J., Jones H., Thijssen D. et al. Flow-mediated dilation and cardiovascular event prediction: does nitric oxide matter? *Hypertension* 2011; 57(3):363-9.
7. Third Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III, or ATP III). *Circulation* 2002; 106: 3143.
8. Van Bortel L.M., Laurent S., Boutouyrie P. et al. Artery Society; European Society of Hypertension Working Group on Vascular Structure and Function; European Network for Noninvasive Investigation of Large Arteries. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *J Hypertens* 2012; 30(3):445-8.
9. Touboul PJ., Hennerici M.G., Meairs S. et al. Mannheim carotid intima-media thickness consensus (2004-2006). An update on behalf of the Advisory Board of the 3rd and 4th Watching the Risk Symposium, 13th and 15th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, and Brussels, Belgium, 2006. *Cerebrovasc Dis* 2007;23(1):75-80.
10. Perk J., De Backer G., Gohlke H. et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts. *European Heart Journal* 2012; 33: 1635-701.
11. Corretti M.C., Anderson T.J., Benjamin E.J. et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39(2):257-65.
12. Kuller L., Borhani N., Furberg C. et al. Prevalence of subclinical atherosclerosis and cardiovascular disease and association with risk factors in the Cardiovascular Health Study. *Am J Epidemiol* 1994;139(12):1164-79.
13. Cunha P.G., Cotter J., Oliveira P. et al. An epidemiological study determining blood pressure in a Portuguese cohort: the Guimarães/Vizela study. *J Hum Hypertens* 2015;29(3):190-7.
14. Ter Avest E., Stalenhoef A.F., de Graaf J. What is the role of non-invasive measurements of atherosclerosis in individual cardiovascular risk prediction? *Clin Sci (London)* 2007;112:507-16.
15. Neunteufl T., Katzenschlager R., Hassan A. et al. Systemic endothelial dysfunction is related to the extent and severity of coronary artery disease. *Atherosclerosis* 1997;129:111-8.
16. Chan S.Y., Mancini G.B., Kuramoto L. et al. The prognostic importance of endothelial dysfunction and carotid atheroma burden in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1037-43.
17. Niiranen T., Jula A., Kantola I. et al. Home-measured blood pressure is more strongly associated with atherosclerosis than clinic blood pressure: the Finn-HOME Study. *J Hypertens* 2007; 25:1225-31.
18. Burke G.L., Evans G.W., Riley W.A. et al. Arterial wall thickness is associated with prevalent cardiovascular disease in middle-aged adults. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Stroke* 1995;26:386-91.
19. O'Leary D.H., Polak J.F., Kronmal R.A. 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; 340:14-22.
20. Kobayashi K., Akishita M., Yu W. et al. Interrelationship between non-invasive measurements of atherosclerosis: flow-mediated dilation of brachial artery, carotid intima-media thickness and pulse wave velocity. *Atherosclerosis* 2004;173:13-8.
21. Soltesz P., Der H., Kerekes G. et al. A comparative study of arterial stiffness, flow-mediated vasodilation of the brachial artery, and the thickness of the carotid artery intima-media in patients with systemic autoimmune diseases. *Clin Rheumatol* 2009; 28:655-62.
22. Nigam A., Mitchell G.F., Lambert J. et al. Relation between conduit vessel stiffness (assessed by tonometry) and endothelial function (assessed by flow-mediated dilatation) in patients with and without coronary heart disease. *Am J Cardiol* 2003;92:395-9.
23. Liang Y.L., Teede H., Kotsopoulos D. et al. Non-invasive measurements of arterial structure and function: repeatability, interrelationships and trial sample size. *Clin Sci (Lond)* 1998;95:669-79.
24. Koivisto T., Virtanen M., Hutri-Kahonen N. et al. Arterial pulse wave velocity in relation to carotid intima-media thickness, brachial flow-mediated dilation and carotid artery distensibility: The Cardiovascular Risk in Young Finns Study and the Health 2000 Survey. *Atherosclerosis* 2012;220: 387-93.
25. van Popele N.M., Grobbee D.E., Bots M.L. et al. Association between arterial stiffness and atherosclerosis: the Rotterdam Study. *Stroke* 2001;32:454-60.
26. Zureik M., Temmar M., Adamopoulos C. et al. Carotid plaques, but not common carotid intima-media thickness, are independently associated with aortic stiffness. *J Hypertens* 2002;20:85-93.

Received / Поступила: 15.02.2016

Accepted / Принята в печать: 18.02.2016