

Клиническое значение суррогатных показателей атеросклероза у больных с сочетанием остеоартроза коленных суставов и ишемической болезни сердца

С.М. Носков¹, А.А. Заводчиков¹, А.В. Евгеньева¹,
А.А. Лаврухина¹, А.Н. Чаморовский², О.Н. Прокопенко², В.С. Полетаева³

¹ГОУ ВПО «Ярославская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, ²МУЗ Клиническая больница №9, ³МУЗ Клиническая больница №8, Ярославль

¹Yaroslavl State Medical Academy, Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation; ²Clinical Hospital Nine; ³Clinical Hospital Eight, Yaroslavl

Контакты: Носков Сергей Михайлович
noskov03@gmail.ru

Contact: Noskov Sergey Mikhailovich
noskov03@gmail.ru

Поступила 22.08.2011

Цель — изучение распространенности ряда суррогатных показателей атеросклероза среди пациентов с остеоартрозом коленных суставов (ОАКС), страдающих хроническими формами ишемической болезни сердца (ХИБС), и определение характера их зависимости от функционального состояния и объема мышечной массы. **Материал и методы.** Обследовано 20 пациенток с ОАКС и ХИБС. О жесткости сосудистой стенки судили по скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) по сосудам эластического типа с вычислением каротидно-фemorального индекса (КФИ). Функция эндотелия оценивалась по эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) в пробе с реактивной гиперемией. Для оценки комплекса интима-медиа (КИМ) сонных артерий использовали ультразвуковое сканирование общей сонной артерии. Всем пациентам проводилась велоэргометрия, толерантность к физическим нагрузкам (ТФН) определялась по количеству потребляемого кислорода при вычислении метаболического эквивалента (МЕТ). Для оценки объема мышечной массы использовали биоимпедансный анализатор, определяя процент активной клеточной массы (%АКМ) и процент безжировой массы (%БЖМ) от общей массы тела. У всех обследуемых определяли уровень общего холестерина, холестерина липопротеидов высокой плотности, холестерина липопротеидов низкой плотности, триглицеридов. Контрольную группу составили 20 сопоставимых лиц, не страдающих ХИБС.

Результаты и обсуждение. Прогностически неблагоприятное увеличение КФИ (>12 м/с) выявлено у 20% пациентов с ХИБС и 10% группы контроля ($z=0,15$; $p=0,78$), вазомоторная дисфункция эндотелия (ЭЗВД <10%) — у 55% пациентов с ХИБС и 50% пациентов группы контроля ($z=0,76$; $p=0,55$), увеличение КИМ более 0,9 мм — у 60% пациентов с ХИБС. Основная доля пациентов с патологической жесткостью сосудов и вазомоторной дисфункцией эндотелия имели низкую ТФН. У пациентов с ХИБС с низкой ТФН установлены достоверные корреляции КФИ с %АКМ и %БЖМ ($r=-0,36$; $p<0,05$ и $r=-0,39$; $p<0,05$ соответственно), ЭЗВД с %АКМ и %БЖМ ($r=0,51$; $p<0,05$ и $r=0,45$; $p<0,05$ соответственно), КФИ и ЭЗВД ($r=-0,39$; $p<0,05$). У пациентов контрольной группы с низкой ТФН также выявлены корреляции ЭЗВД с %АКМ и %БЖМ ($r=0,78$; $p<0,05$ и $r=0,66$; $p<0,05$ соответственно). В обеих группах выявлена корреляция %АКМ и %БЖМ с МЕТ ($r=0,52$; $p<0,05$ и $r=0,61$; $p<0,05$ соответственно, а также $r=0,44$; $p<0,05$ и $r=0,35$; $p<0,05$ соответственно). Таким образом, ЭЗВД и СРПВ в большей степени отражают снижение уровня физической активности и дезадаптации функционального состояния пациента, нежели суррогатного атеросклероза.

Ключевые слова: субклинический атеросклероз, скорость пульсовой волны, эндотелий-зависимая вазодилатация, толерантность к физической нагрузке

CLINICAL VALUE OF THE SURROGATE INDICATORS OF ATHEROSCLEROSIS IN PATIENTS WITH KNEE OSTEOARTHRITIS CONCURRENT WITH CORONARY HEART DISEASE

S.M. Noskov¹, A.A. Zavodchikov¹, A.V. Evgenyeva¹, A.A. Lavrukina¹, A.N. Chamorovsky², O.N. Prokopenko², V.S. Poletayeva³

Objective: to study the prevalence of a number of surrogate measures of atherosclerosis among patients with knee osteoarthritis (KOA) and chronic coronary heart disease (CCHD) and to determine the nature of their relationship to their functional state and the amount of muscle mass.

Subjects and methods. Twenty patients with KOA and CCHD were examined. The rigidity of the vascular wall was judged from pulse wave velocity (PWV) in the elastic vessels, by calculating a carotid-femoral index (CFI). Endothelial function was evaluated from endothelium-dependent vasodilation (EDVD) in a reactive hyperemia test. Common carotid artery scanning was used to estimate the thickness of the intima-media complex (IMC) in the carotid arteries. A bicycle ergometry exercise was performed in all the patients; exercise tolerance (ET) was determined by the amount of oxygen consumed while calculating a metabolic equivalent (MET). A bioimpedance analyzer was applied to measure the amount of muscle mass, by determining the percentages of active cell mass (ACM%) and lean mass (LM%) of total body weight. The levels of total cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol, and triglycerides were determined. A control group consisted of 20 matched individuals without CCHD.

Results and discussion. There was a prognostically favorable CFI increase (> 12 m/sec) in 20% of the patients with CCHD and in 10% of the controls ($z = 0.15$; $p = 0.78$), endothelial vasomotor dysfunction (EDVD < 10%) in 55% of the patients with CCHD and in 50% of the controls ($z = 0.76$; $p = 0.55$); a more than 0.9-mm IMC increase in 60% of the patients with CCHD. The bulk of the patients with pathological vascular rigidity and endothelial vasomotor dysfunction had a low ET. The CCHD patients with a low ET showed significant correlations of CFI and ACM% and LM% ($r = -0.36$; $p < 0.05$ and $r = -0.39$; $p < 0.05$, respectively), EDVD with ACM% and LM% ($r = 0.51$; $p < 0.05$ and $r = 0.45$; $p < 0.05$, respectively), CFI and EDVD ($r = -0.39$; $p < 0.05$). In the control patients with a low ET, EDVD also correlated with ACM% and LM mass% ($r = 0.78$; $p < 0.05$ and $r = 0.66$; $p < 0.05$, respectively). There was a correlation of ACM% and LM % with MET in both groups ($r = 0.52$; $p < 0.05$ and $r = 0.61$; $p < 0.05$; respectively, and also $r = 0.44$; $p < 0.05$ and $r = 0.35$; $p < 0.05$, respectively). Thus, EDVD and PWV reflect to a greater extent the decreases in the physical activity and functional status of patients rather than surrogate atherosclerosis.

Key words: subclinical atherosclerosis, pulse wave velocity, endothelium-dependent vasodilation, exercise tolerance

Введение

Атеросклероз и связанные с ним осложнения определяют клиническое течение и исходы целого ряда ревматических заболеваний [1–3]. Поражение сердечно-сосудистой системы оказывает наиболее существенное влияние на уровень смертности в данной популяции больных как раз за счет раннего развития прогрессирующего атеросклероза [4, 5].

Ассоциация ревматической патологии и ишемической болезни сердца (ИБС) неслучайна, так как в патогенезе этих заболеваний имеются общие иммуновоспалительные механизмы [6, 7], в то время как нарушение липидного спектра не является ведущим фактором в развитии и прогрессировании атеросклероза у ревматологических больных [8].

Атеросклерозу как заболеванию с медленно прогрессирующим течением свойственен длительный асимптомный период. На сегодняшний день показателями субклинического атеросклероза считаются: утолщение комплекса интима–медиа (КИМ) и наличие бляшек сонных артерий, признаки поражения сосудов нижних конечностей (снижение лодыжечно-плечевого индекса), скорость распространения пульсовой волны как интегральный показатель повышения сосудистой жесткости и дисфункция эндотелия. Все эти параметры являются независимыми прогностическими факторами и могут выступать в качестве суррогатных точек в оценке эффективности профилактики и терапии сердечно-сосудистых заболеваний.

В литературе достаточно много данных о суррогатных показателях атеросклероза при целом ряде ревматических заболеваний. Нарушение вазомоторной функции эндотелия, увеличение сосудистой жесткости и утолщение КИМ определено при системных васкулитах [9, 10], ревматоидном артрите [11–13], остеoarтрозе [14, 15].

Однако достаточно широкая распространенность данных показателей среди относительно здорового населения и зачастую отсутствие их у пациентов, уже имеющих манифестированные проявления атеросклероза (цереброваскулярная болезнь, ИБС, перемежающаяся хромота), заставляют предполагать дополнительные значения этих параметров [16, 17].

Целью настоящего исследования было изучение распространенности ряда суррогатных показателей атеросклероза среди пациентов с остеоартрозом коленных суставов (ОАКС), страдающих хроническими формами ИБС (ХИБС), и определение характера их зависимости от функционального состояния и объема мышечной массы.

Материал и методы

Объектом исследования послужили 20 женщин с ОАКС, имеющие ХИБС, возраст $54,5 \pm 8,5$ года. Длительность ОАКС составляла $7,2 \pm 4,8$ года, длительность ХИБС – $6,4 \pm 2,3$ года. Рентгенологическую стадию определяли согласно классификации J.A. Kellgren и J.S. Lawtense [18]. Первая стадия ОАКС была у 5 (25%) пациенток, вторая стадия – у 15 (75%).

У 10 (50%) больных в анамнезе был перенесенный инфаркт миокарда, другие 10 (50%) страдали стабильной стенокардией напряжения I–III функционального класса (ФК), верифицированного при велоэргометрии (ВЭМ). Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) имела

место у 19 (95%) пациенток, однако у всех была сохранена систолическая функция левого желудочка (фракция выброса левого желудочка $>50\%$ по данным эхокардиоскопии); ФК ХСН определяли по критериям Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA). Пациенток с I ФК ХСН было 30%, со II и III ФК – 70%. Из сопутствующих заболеваний чаще встречались артериальная гипертензия (АГ; 85%), сахарный диабет (СД) 2-го типа в стадии компенсации (5%), избыточная масса тела (35%), ожирение I степени (45%), ожирение II степени (20%). Все пациенты получали статины, антиагреганты, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, α -адреноблокаторы, нестероидные противовоспалительные препараты (по потребности).

Контрольную группу составили 20 женщин с ОАКС I–II рентгенологической стадии в возрасте $51,6 \pm 9,8$ года, страдающих АГ I–II стадии, не имеющих клинических проявлений атеросклероза: отсутствие в анамнезе сосудистых событий, клинической картины ИБС, цереброваскулярной болезни, перемежающейся хромоты, отсутствие характерных изменений на ЭКГ, в том числе при ВЭМ (с достижением субмаксимальной либо близкой к субмаксимальной частоты сердечных сокращений), отсутствие атеросклеротических бляшек при ультразвуковом исследовании общих сонных артерий (КИМ $<1,3$ мм). Первую стадию ОАКС имели 4 (20%) пациента, вторую стадию – 16 (80%). Диагноз ХСН был выставлен у 75% больных, из которых 45% имели I ФК и 55% II ФК по критериям NYHA. По данным эхокардиоскопии у всех лиц с ХСН была сохранена систолическая функция левого желудочка (фракция выброса левого желудочка $>50\%$). Контрольная группа была сопоставима с группой ХИБС по сопутствующей патологии: СД 2-го типа в стадии компенсации (10%), избыток массы тела (30%), ожирение I степени (40%), ожирение II степени (30%).

О жесткости сосудистой стенки судили по скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) по сосудам эластического типа с вычислением каротидно-фemorального индекса (КФИ) на аппарате «Поли-Спектр-СРПВ» («Нейрософт», Россия). Функция эндотелия оценивалась по эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) в пробе с реактивной гиперемией на ультразвуковом аппарате Nemio Toshiba XG. Для оценки КИМ сонных артерий использовали ультразвуковое сканирование общей сонной артерии. Всем пациентам проводилась ВЭМ, толерантность к физическим нагрузкам (ТФН) определялась по количеству потребляемого кислорода, при вычислении метаболического эквивалента (МЕТ). Для оценки объема мышечной массы использовали биоимпедансный анализатор внутренних сред организма «Диамант-АИСТ-мини» (Россия). В качестве основных показателей, свидетельствующих об объеме мышечной массы организма, были использованы процент активной клеточной массы (%АКМ) и процент безжировой массы (%БЖМ) от общей массы тела.

У всех обследуемых определяли уровень общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), триглицеридов (ТГ) на биохимическом анализаторе Clima MC-15 (Испания).

Статистическую обработку проводили с помощью программы Statistica 7.0 (Data analysis software system,

Statsoft, Inc. 2004). Вычисляли средние, стандартные отклонения и их различия по Стьюденту. Из непараметрических методов использовался критерий z. За уровень статистической значимости принимали $p < 0,05$.

Результаты

По ТФН, определяемой по МЕТ при ВЭМ, все пациенты были разделены на две группы: низкой ТФН и средней/выше средней ТФН. Распределение пациентов на группы по уровню ТФН представлено в табл. 1.

Прогностически значимое увеличение КФИ > 12 м/с было выявлено у 20% пациенток с ХИБС и не зависело от стажа заболевания как ОАКС, так и ХИБС, наличия либо отсутствия инфаркта миокарда в анамнезе, толщины КИМ. В группе контроля КФИ > 12 м/с выявлен у 10% больных. Различия во встречаемости патологического изменения СРПВ между группами больных ХИБС и контрольной группы были не достоверны ($z=0,15$; $p=0,78$). Следует отметить, что все пациентки с выявленным КФИ > 12 м/с были из групп низкой ТФН.

Вазомоторная дисфункция эндотелия (ЭЗВД $< 10\%$) выявлена у 55% пациенток с ХИБС и 50% пациенток группы контроля ($z=0,76$; $p=0,55$), причем основная доля пациенток с эндотелиальной дисфункцией приходилась на группы низкой ТФН (80 и 85% соответственно).

Толщина КИМ $> 0,9$ мм выявлена у 60% пациенток с ХИБС. При этом только 55% больных ХИБС с утолщением КИМ были из групп низкой ТФН.

Данные о жесткости сосудистой стенки, ЭЗВД, КИМ и объеме мышечной массы представлены в табл. 2.

Выявлена зависимость суррогатных показателей атеросклероза от объема мышечной массы. В частности, у пациенток с ХИБС и низкой ТФН наблюдалась достоверная обратная корреляция КФИ с %АКМ и %БЖМ ($r=-0,36$; $p<0,05$ и $r=-0,39$; $p<0,05$ соответственно), ЭЗВД с %АКМ и %БЖМ ($r=0,51$; $p<0,05$ и $r=0,45$; $p<0,05$ соответственно), КФИ и ЭЗВД ($r=-0,39$, $p<0,05$). У пациенток контрольной группы с низкой ТФН также выявлены корреляции ЭЗВД с %АКМ и %БЖМ ($r=0,78$; $p<0,05$ и $r=0,66$; $p<0,05$ соответственно). У всех пациенток – как с ХИБС, так и группы контроля – выявлена прямая корреляция %АКМ и %БЖМ с МЕТ ($r=0,52$; $p<0,05$ и $r=0,61$; $p<0,05$ соответственно, а также $r=0,44$; $p<0,05$ и $r=0,35$; $p<0,05$ соответственно).

Показатели липидного спектра у пациенток исследуемых групп представлены в табл. 3.

Таблица 1 Распределение больных ХИБС по уровню толерантности к физической нагрузке

Группы	Толерантность к физической нагрузке	
	низкая	средняя + выше средней
ХИБС, n (%)	13 (65)	7 (35)
Контрольная группа, n (%)	12 (60)	8 (40)

У обследуемых больных с сохраненным уровнем физической работоспособности существенной разницы в уровне ОХС и ТГ между больными ХИБС и группой сравнения не выявлено. У лиц с низкой работоспособностью различия между сравниваемыми группами касались ОХС ($-19,6\%$; $p<0,05$) и ХС ЛПНП ($-20,5\%$; $p<0,05$).

У пациентов с ХИБС зависимость липидного спектра от ТФН проявлялась тем, что при низкой толерантности отмечалось более низкое содержание ОХС ($-30,5\%$; $p<0,05$) в основном за счет снижения уровня ХС ЛПВП (-26% ; $p<0,05$).

У больных группы сравнения в подгруппе с низкой ТФН существенно ниже был лишь уровень ХС ЛПНП ($-28,7\%$; $p<0,05$).

У пациенток с ХИБС выявлена достоверная корреляция КИМ с некоторыми показателями липидного спектра. Так, у больных ХИБС с низкой ТФН толщина КИМ коррелировала с уровнем ОХС и ТГ ($r=0,65$; $p<0,05$ и $r=0,9$; $p<0,05$ соответственно).

Обсуждение

Наблюдаемые пациентки с ХИБС и лица контрольной группы были сопоставимы по уровню ТФН, несмотря на то что в группе ХИБС были пациентки, перенесшие инфаркт миокарда, а критерием прекращения пробы на велоэргометре были характерные изменения на ЭКГ, в то время как у пациенток контрольной группы проба прекращалась по субъективным ощущениям усталости и невозможности дальнейшего выполнения нагрузки. Причинами низкой ТФН среди лиц контрольной группы могут быть как низкая тренированность, так и наличие ХСН, одним из основных показателей тяжести и прогноза которой является снижение физической работоспособности, что ассоциируется в основном с периферическими нарушениями [19–21].

Ряд исследований свидетельствуют о достаточно высокой встречаемости суррогатных показателей атеросклероза среди взрослого населения, колеблющейся от

Таблица 2 Суррогатные показатели атеросклероза и объем мышечной массы при разной толерантности к физической нагрузке (M±δ)

Показатели	Толерантность к физической нагрузке			
	низкая		средняя + выше средней	
	ХИБС (n=13)	контроль (n=12)	ХИБС (n=7)	контроль (n=8)
КФИ, м/с	9,3±1,4*	9,9±1,8*	7,85±1,9	7,8±2,4
ЭЗВД, %	6,2±3,7*	6,9±1,5*	13,4±3,1	13,6±3,9
КИМ, мм	0,82±0,14**	–	0,75±0,1	–
%АКМ	44,2±5,0*	46,8±4,1*	58,7±7,3	55,9±9,1
%БЖМ	69,4±8,4*	72,4±6,0*	83,6±7,5	84,6±8,3

Примечание. * – достоверные различия ($p < 0,05$) между группами с низкой и сохраненной ТФН; ** – достоверные различия ($p < 0,05$) между группами ХИБС и контроля.

Таблица 3 Показатели липидного спектра при разной толерантности к физической нагрузке (M±δ)

Показатели	Толерантность к физической нагрузке			
	низкая		средняя + выше средней	
	ХИБС (n=13)	контроль (n=12)	ХИБС (n=7)	контроль (n=8)
ОХС, ммоль/л	4,1±0,4*, **	5,1±1,0	5,9±0,8	6,45±1,2
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,7±0,5*	1,8±0,5	2,3±0,5	1,9±0,7
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,1±0,7**	3,9±0,8*	4,0±1,2	5,47±1,1
ТГ, ммоль/л	1,6±0,5	1,8±0,5	1,8±1,3	1,7±0,5

Примечание. * – достоверные различия (p<0,05) между группами с низкой и сохраненной ТФН; ** – достоверные различия (p<0,05) между группами ХИБС и контроля.

35 до 41% [17, 22, 23]. Логично предположить, что при атеросклерозе и на стадии клинических проявлений его суррогатные показатели должны также присутствовать. В нашем исследовании повышенную жесткость сосудистой стенки имела лишь пятая часть пациенток с ХИБС и почти столько же в группе контроля.

Дисфункция эндотелия была выявлена с равной частотой в обеих обследованных группах. Лишь утолщение КИМ значимо превалировало в группе пациенток с ХИБС.

Считается, что артериальная жесткость является интегральным показателем сердечно-сосудистого риска и отражает воздействие на организм отрицательных факторов в течение жизни человека, таких как повышенное артериальное давление [24], курение [25], гиперхолестеринемия [26, 27], ожирение [28, 29] и др. В настоящем исследовании повышение артериальной жесткости наблюдалось в основном у пациенток с низкой ТФН как в группе ХИБС, так и в группе контроля. Это согласуется с данными других авторов, указывающих на зависимость жесткости сосудистой стенки от уровня физической активности и улучшение ее эластических свойств на фоне различных тренировочных программ [30–33].

Одна из основных задач эндотелия как нейроэндокринного органа связана с обеспечением дилатации сосудистого русла, соответствующей потребности периферической мускулатуры и внутренних органов в адекватном физическим нагрузкам кровоснабжении. Выявленная эндотелиальная дисфункция в группе именно низкой ТФН как у пациенток с манифестированным атеросклерозом, так и без него свидетельствует о том, что нарушение вазодилатирующей способности сосудистого эндотелия наряду с СРПВ являются в большей степени отражением снижения уровня физической активности и дезадаптации функционального состояния пациента, нежели явного атеросклероза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kitas G., Banks M.J., Bacon P.A. Cardiac involvement in rheumatoid disease. *Clin Med* 2001;1(1):18–21.
2. Myllykangas-Luosjarvi R.A., Aho K., Isomaki H.A. Mortality in rheumatoid arthritis. *Semin Arthr Rheum* 1995;25(3):193–202.
3. Wolfe F., Mitchell D.M., Sibley J.T. et al. The mortality of rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 1994;37(4):481–94.
4. Goodson N. Coronary artery disease and rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2002;14(2):115–20.
5. McEntegart A., Capell H.A., Crehan D. et al. Cardiovascular risk factors, including thrombotic variables, in a population with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2001;40(6):640–4.

Подтверждением данной гипотезы может служить выявленная в ходе настоящего исследования достоверная корреляция ЭЗВД и КФИ с объемом мышечной массы пациентки. Объем мышечной массы определяет возможность к экстракции и утилизации кислорода, а соответственно, и толерантности к физическим нагрузкам.

У пациенток контрольной группы с низкой ТФН уровень ОХС и ХС ЛПНП был достоверно выше, чем у пациенток с ХИБС. Причиной этого, по-видимому, является прием больными ХИБС статинов. На первый взгляд противоречивыми кажутся данные о более высоком уровне ОХС у пациенток с ХИБС с сохраненной ТФН по сравнению с низкой. Это, возможно, связано с более высокой мотивированностью и приверженностью приему статинов у пациенток с низкой ТФН. Кроме того, возможно, в условиях ограниченного кровотока у больных с низкой ТФН страдает синтетическая функция печени. Как и ожидалось, достоверно более высокий уровень ХС ЛПВП отмечался у пациенток с ХИБС с сохраненной ТФН и, соответственно, с более высоким уровнем физической активности.

Из исследуемых нами суррогатных показателей атеросклероза лишь толщина КИМ достоверно коррелировала с уровнем ОХС, ТГ и ХС ЛПВП, остальные показатели не зависели от липидного спектра.

Таким образом, наиболее часто применяемые в клинической практике суррогатные показатели атеросклероза являются весьма лабильными. Их величина может меняться под воздействием различных факторов, включая уровень АД, курение [24, 25], а также лекарственные препараты, применяемые при лечении ХИБС [34, 35]. Наши данные свидетельствуют о том, что при остеоартрозе некоторые из этих показателей, в частности ЭЗВД и СРПВ у больных ХИБС, определяются в основном уровнем физической работоспособности и состоянием периферической мускулатуры.

7. Титов Н.В. Лабораторные методы исследования в кардиологии. В кн.: *Болезни сердца и сосудов: Рук-во для врачей.* Под ред. Е.И. Чазова. М.: Медицина, 1992;1:464–81.
8. Мазуров В.И., Столов С.В., Якушева В.А. и др. Кардиоваскулярные проблемы в ревматологии. *Науч-практич ревматол* 2006;4:28–34.
6. Насонов Е.Л. Иммунологические маркеры атеросклероза. *Тер арх* 2002;5:80–5.
9. Шилкина Н.П., Молодкина О.А., Виноградов А.А. Изменения сосудистого русла и функционального состояния эндотелия при системных васкулитах. *Науч-практич ревматол*

- 2007;2:19–23.
10. Tunc S.E., Dogan A., Gedikli O. et al. Assessment of aortic stiffness and ventricular diastolic functions in patients with Behcet's disease. *Rheumatol Int* 2005;25(6):447–51.
 11. Полякова С.А., Раскина Т.А. Кардиоваскулярные факторы риска и толщина комплекса интима–медиа у женщин репродуктивного возраста, больных ревматоидным артритом. *Науч–практич ревматол* 2007;2:24–9.
 12. Хусаинова Д.К., Терегулов Ю.Э., Салихов И.Г. и др. Эндотелиальная дисфункция и артериальная гипертензия у больных ревматоидным артритом. *Науч–практич ревматол* 2006;3:27–32.
 13. Ma N.H., Teh C.L., Rapae A. et al. Subclinical coronary artery disease in Asian rheumatoid arthritis patients who were in remission: a pilot study. *Int J Rheum Dis* 2010;13(3):223–9.
 14. Грачева А.В., Лаврухина А.А., Заводчиков А.А. и др. Влияние физических тренировок на качество жизни и выявляемость предикторов ИБС у больных остеоартрозом. *Вестн СПб ГМА им. И.И. Мечникова* 2009;2:136–40.
 15. Saleh A.S., Najjar S.S., Muller D.C. et al. Arterial stiffness and hand osteoarthritis: a novel relationship? *Osteoarthr Cartilage* 2007;15(3):357–61.
 16. Орлова Я.А., Макарова Г.В., Яровая Е.Б. и др. Прогностическое значение различных параметров артериальной жесткости при ИБС. *Сердце* 2009;2:98–103.
 17. Jaffer F.A., O'Donnell C.J., Larson M.G. et al. Age and sex distribution of subclinical aortic atherosclerosis: a magnetic resonance imaging examination of the Framingham Heart Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:849–54.
 18. Kellgren J.A., Lawrence J.S. Radiologic assessment of osteoarthrosis. *Ann Rheum Dis* 1958;17:388–97.
 19. Сыркин А.Л., Полтавская М.Г., Молчанова И.В. и др. Мышечные механизмы снижения физической работоспособности при хронической сердечной недостаточности и влияние на них бета–адреноблокаторов. *Кардиология* 2005;10:31–8.
 20. Cohen-Solal A., Logeart D., Gaul C. et al. Cardiac and peripheral responses to exercise in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 1999;20:931–45.
 21. Wasserman K., Yong-Ta Zhang, Gitt A. et al. Lung function and exercise gas exchange in chronic heart failure. *Circulation* 1997;96:2221–7.
 22. 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;139:1164–79.
 23. McNamara J.J., Molot M.A., Stremple J.F. et al. Coronary artery disease in combat casualties in Vietnam. *JAMA* 1971;216:1185–7.
 24. Laurent S., Boutouyrie P., Asmar R. et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001;37(5):1236–41.
 25. Vlachopoulos C., Kosmopoulos F., Panagiotakos D. et al. Smoking and caffeine have a synergistic detrimental effect on aortic stiffness and wave reflections. *J Am Coll Cardiol* 2004;44(9):1911–7.
 26. Kontopoulos A.G., Athyros V.G., Pehlivanidis A.N. et al. Long-term treatment effect of atorvastatin on aortic stiffness in hypercholesterolaemic patients. *Curr Med Res Opin* 2003;19(1):22–7.
 27. Wojciechowska W., Staessen J.A., Stolarz K. et al. European Project on Genes in Hypertension (EPOGH) Investigators. Association of peripheral and central arterial wave reflections with the CYP11B2 -344C allele and sodium excretion. *J Hypertens* 2004;22(12):2311–9.
 28. Czernichow S., Bertrais S., Blacher J. et al. SU.VI.MAX. Vascular Study. Metabolic syndrome in relation to structure and function of large arteries: a predominant effect of blood pressure. A report from the SU.VI.MAX. Vascular Study. *Am J Hypertens* 2005;18(9 Pt 1):1154–60.
 29. Ferreira I., Henry R.M., Twisk J.W. et al. Amsterdam Growth and Health Longitudinal Study. The metabolic syndrome, cardiopulmonary fitness, and subcutaneous trunk fat as independent determinants of arterial stiffness: the Amsterdam Growth and Health Longitudinal Study. *Arch Intern Med* 2005;165(8):875–82.
 30. Kakiyama T., Matsuda M. Effect of physical activity on the distensibility of the aortic wall in healthy males. *Angiology* 1998;49(10):749–57.
 31. McClean C.M., Clegg M., Shafat A. et al. The impact of acute moderate intensity exercise on arterial regional stiffness, lipid peroxidation, and antioxidant status in healthy males. *Res Sports Med* 2011;19(1):1–13.
 32. Okamoto T., Masuhara M., Ikuta K. Effect of low-intensity resistance training on arterial function. *Eur J Appl Physiol* 2011;111(5):743–8.
 33. Yang S.J., Hong H.C., Choi H.Y. et al. Effects of a three-month combined exercise program on fibroblast growth factor 21 and fetuin-A levels and arterial stiffness in obese women. *Clin Endocrinol (Oxford)* 2011;75(4):464–9.
 34. Benetos A., Adamopoulos Ch., Bureau J.-M. et al. Determinants of accelerated progression of arterial stiffness in normotensive subjects and in treated hypertensive subjects over a 6-year period. *Circulation* 2002;105:1202.
 35. Dilaveris P., Giannopoulos G., Riga M. et al. Beneficial effects of statins on endothelial dysfunction and vascular stiffness. *Curr Vasc Pharm* 2007;5(3):227–37.