

Д.Ю. Сердюков, А.В. Гордиенко, Н.И. Гуляев,  
К.С. Шуленин, П.Г. Шахнович, Р.Г. Макиев

## Донозологический атеросклероз и ассоциированные состояния: значение, диагностика, лечение

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

**Резюме.** Рассматриваются распространенность, клиническое значение и возможные лечебные мероприятия у пациентов, страдающих субклиническим атеросклерозом и заболеваний, патогенетически связанных с ним. Представлены механизмы липидного метаболизма в норме и при патологии во взаимосвязи с функциональным состоянием печени и кишечника. Отмечено важное значение желчных кислот как сигнальных молекул не только в энтерогепатической циркуляции, но и в метаболизме глюкозы. Отдельное внимание уделено модифицирующему влиянию микробиоты на этапах всасывания и синтеза холестерина. Перечислены факторы, способствующие развитию атеросклероза. Обсуждены возможные механизмы формирования дислипидемии и эндотелиальной дисфункции как начальные звенья сосудистого поражения. Указаны заболевания, ассоциированные с атеросклерозом и влияющие на его ускоренное прогрессирование. Перечислены существующие и перспективные методы диагностики субклинического атеросклероза. Предложен возможный алгоритм диагностики ассоциированных с атеросклерозом состояний, способствующих его инициации и прогрессированию. Приведены данные о факторах риска атеросклеротических заболеваний у мужчин молодого возраста. Сформулированы предложения по первичной профилактике и индивидуализации терапии у пациентов с субклиническим атеросклерозом и ассоциированными с ним состояниями.

**Ключевые слова:** субклинический атеросклероз, дисфункция эндотелия, дислипидемия, кишечная микробиота, неалкогольная жировая болезнь печени, методы ранней диагностики, сердечно-сосудистый риск, первичная профилактика.

В структуре смертности населения индустриальных стран по-прежнему лидирующие позиции сохраняют заболевания сердечно-сосудистой системы (ССЗ), в первую очередь, гипертоническая болезнь (ГБ) и ишемическая болезнь сердца (ИБС) [11]. Одним из важнейших этапов сосудистого ремоделирования как триггера данной патологии является поражение эндотелия, обусловленное атеросклерозом. Все больше научных работ посвящается ранним субклиническим проявлениям этого патологического процесса, тем не менее, единый подход по диагностике и лечебно-профилактическим мероприятиям в отношении донозологического атеросклероза и ассоциированных с ним состояний до сих пор отсутствует [9, 12, 14].

**Этапы холестерина обмена.** Холестерин (ХС) – прежде всего жизненно необходимый компонент клеточных мембран, обеспечивающий жесткость и каркасность животной клетки, является сырьевым источником синтеза стероидных гормонов и желчных кислот, участвует в воспалительном ответе. Для цельного представления об атеросклеротическом процессе следует рассмотреть основные этапы метаболизма холестерина в условиях единого организма.

Поступление липидов в кровь осуществляется из кишечника. Транспортной формой поступления липидов в энтероцит являются смешанные мицеллы, в структуру которых входят соли желчных кислот. Первичные желчные кислоты – холевая и хенодезоксихолевая – обра-

зуются в печени из ХС, они гидрофобны. Повышение растворимости желчных кислот обеспечивается преимущественно за счет их связывания с глицином. После цепи химических реакций в митохондриях гепатоцитов первичные желчные кислоты секретируются в желчь и выводятся в ее составе в двенадцатиперстную кишку. Далее в подвздошной кишке под действием микрофлоры они преобразуются в соли вторичных желчных кислот – дезоксихолевою и литохолевою, обладающих гидрофильностью и выполняющих транспортную функцию, связываясь с поступающими с пищей жирами. При контакте мицелл с кишечной стенкой происходит диффузия липидов в энтероциты, их модификация в липопротеиды и выделение в грудной лимфатический проток. Желчные кислоты отщепляются в просвет кишечника и обратно всасываются путем пассивного и активного (подвздошная кишка) транспорта. Около 7–10% желчных кислот выводится из организма с каловыми массами. Данный процесс носит название кишечно-печеночной (энтерогепатической) циркуляции. Микробиота человека принимает непосредственное участие в данном цикле [3, 16]. Всю совокупность микроорганизмов можно считать своеобразным дополнительным органом пищеварительной системы своего хозяина, способствующим дополнительной экстракции питательных веществ из поступающей пищи, а также расщеплению сложных полисахаридов. Микробные сообщества существуют вместе с чело-

веком, их разнообразие обусловлено внутривидовой изменчивостью и местом обитания.

Энтерогепатическая циркуляция представляет собой трансгеномный метаболический цикл, а желчные кислоты, выполняющие у млекопитающих многообразные функции, являются важным классом метаболитов, проходящим сложные преобразования в ходе этого цикла под действием кишечной микрофлоры. Доказано, что они являются важными сигнальными молекулами с системной эндокринной функцией [6].

Желчные кислоты, попадая в системный кровоток и мигрируя через базолатеральную мембрану, являются естественными лигандами для ядерных FXR- и TGR5-рецепторов. Подобные рецепторы выявлены не только в пределах желудочно-кишечного тракта, но и в почках, сердце, щитовидной железе, бурой жировой и мышечной ткани. Кроме того, на участие желчных кислот в регуляции гомеостаза глюкозы указывает наличие фарнезилловых рецепторов в  $\beta$ -клетках островкового аппарата поджелудочной железы, которые играют важную роль в регуляции транскрипции инсулина и его глюкозозависимой секреции [13].

Печень помимо активного участия в экзогенном метаболизме липидов играет важнейшую роль в эндогенном синтезе ХС. Он осуществляется в гепатоците из 3 молекул ацетата и коэнзима А в ходе сложного 20-ступенчатого биохимического цикла. Ключевым ферментом, лимитирующим скорость данного процесса, является гидроксиметилглутарил коэнзим-А-редуктаза (ГМГ-КоА-редуктаза). Также в печени с помощью глицерофосфатного пути образуются триглицериды (ТГЛ), фосфолипиды, апобелки, в дальнейшем формирующие липопротеиды, которые в зависимости от качественного и количественного состава выполняют свои специфические функции. Печень – основной орган рецептор-опосредованного катаболизма липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), осуществляемого через соответствующие рецепторы. Избыток ХС из ЛПНП преобразуется в желчные кислоты и выводится из организма через кишечник. При высокой концентрации ЛПНП в плазме (при наследственной гиперхолестеринемии, при модификации ЛПНП) их доставка в клетки происходит через сквенджер-рецепторы тканевых макрофагов, образующихся из моноцитов, гладкомышечных клеток, Купферовских клеток печени. Единственным классом липидов, обладающих антиатерогенной активностью, являются липопротеиды высокой плотности (ЛПВП). Они синтезируются в печени и тонкой кишке. Их основная роль заключается в обратном транспорте и удалении избыточно синтезированного вне печени ХС из сосудистой стенки и тканей: ЛПВП-3, содержащие мало ХС, при контакте с ЛПНП переходят в ЛПВП-2, поступающий для дальнейшего метаболизма в печень и выводящийся с желчью [7].

Поступившие и синтезированные липопротеиды поступают в плазму крови, лимфу, тканевую жидкость, попадая, таким образом, через сосудистую систему в различные ткани и органы.

Атеросклероз – хроническое заболевание, в основе которого лежит очаговое отложение липопротеидов в

стенке артерий мышечно-эластического типа, сопровождающееся экспрессией провоспалительных цитокинов, изменением реактивности и проградентным сужением сосуда с последующим нарушением регионарной перфузии. Весьма упрощенно данный процесс можно представить как дисбаланс между транспортом ХС в клетки и его утилизацией в печени.

*Факторы риска развития атеросклероза.* Чтобы понять возможные механизмы нарушения липидного гомеостаза, необходимо рассмотреть все 3 уровня атеросклеротического каскада: кишечник, печень, сосуды.

Известно, что на фоне синдрома избыточного бактериального роста в кишечнике возможны проатерогенные изменения липидного спектра. Микроорганизмы, колонизировавшие желудочно-кишечный тракт, способны активно вмешиваются в холестеринный метаболизм, воздействуя на ключевые этапы синтеза эндогенного ХС [16]. Так, бифидобактерии ингибируют гидроксиметилглутарил-КоА-редуктазу, тем самым снижая продукцию ХС гепатоцитами. Некоторые штаммы кишечных стрептококков способствуют экстракции ХС для образования желчных кислот. При дисбиотических изменениях в кишечнике отмечается увеличение концентрации различных компонентов микробной клетки (эндотоксин, мурамилдипептиды, зимозан), альфа-интерферона. На этом фоне возможна индукция гиперхолестеринемии, особенно у лиц, имеющих наследственную предрасположенность. Избыточный микробный рост в тощей кишке анаэробов ведет к ее повреждению, вызывает деконъюгацию желчных кислот с формированием их токсичных солей и нарушение кишечно-печеночной циркуляции. Данные изменения влекут за собой активацию гидроксиметилглутарил-КоА-редуктазы и ингибирование сквален-синтазы, увеличение синтеза ЛПОНП. Физиологический смысл данной реакции заключается в создании условий для увеличения внутриклеточного пула нестероидных продуктов мевалонатного пути, таких как фарнезил и геранилгеранил, предшественников синтеза ретиноидов, долихолов, убихинона. Долихолы участвуют в гликозилировании белков острого воспалительного ответа. Фарнезил и геранилгеранил используются в реакциях пренилирования ядерных ламинов, малых G-белков и протеинкиназ, что обеспечивает их интеграцию в мембраны и проявление функциональной активности. Острое воспаление вызывает также характерные изменения, направленные на снижение катаболизма ХС и его экскреции в печени за счет снижения экспрессии матричных рибонуклеиновых кислот и активности ключевых ферментов синтеза желчных кислот СYP7A1, СYP27A1 и СYP7B1 [4]. Развивающаяся в этих условиях гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия вызывает жировой гепатоз печени.

Патогенез неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), как заболевания, ассоциированного с целым рядом взаимоотношающихся состояний (билиарная дисфункция, атеросклероз, сахарный диабет 2 типа, ожирение, метаболический синдром) представлен теорией двухэтапного поражения [5, 8, 10]. На первом этапе на фоне висцерального ожирения и инсулинорезистент-

ности увеличивается липолиз в жировой ткани, растет концентрация свободных жирных кислот в сыворотке крови (цикл Рэндла), снижается скорость их  $\beta$ -окисления в печени, что ведет к повышению синтеза ЛПНП. Также отмечается снижение синтеза в кишечнике апополипротеинов А и С на фоне дисбиоза. Таким образом, возникают условия для формирования жировой дистрофии печени. Вместе с тем, жировой гепатоз, вне зависимости от причин, вызвавших его, может способствовать гиперинсулинемии вследствие снижения клиренса инсулина.

На втором этапе развития заболевания происходит дальнейшее накопление свободных жирных кислот, оказывающее прямое липотоксическое действие на гепатоциты. Основная роль в патогенезе повреждающего действия отводится перекисному окислению липидов (ПОЛ) и продукции активных форм кислорода (оксидативный стресс). Альдегиды – продукты ПОЛ – являются мощными стимуляторами звездчатых клеток, при активации которых увеличивается синтез коллагена (фиброгенез) и хемотаксис нейтрофилов. Источниками активных форм кислорода, образующегося в митохондриях и микросомах, могут быть как сами жирные кислоты, так и альдегиды, кетоны, пищевые нитрозамины, железо, бактериальные эндотоксины. В условиях окислительного стресса увеличивается концентрация фактора некроза опухолей  $\alpha$ , синтезируемого гепатоцитами, клетками Купфера, висцеральной жировой тканью и инфильтрирующими ее на фоне ожирения макрофагами, энтероцитами при синдроме избыточного бактериального роста. В результате происходит повреждение митохондрий, разобщение процессов тканевого дыхания, возникает апоптоз и некроз гепатоцитов, активируется фиброгенез. В результате бессимптомная жировая дистрофия переходит в стадию хронического воспаления – стеатогепатит, а при отсутствии адекватного лечения – в цирроз печени [2, 5].

Таким образом, вследствие различных причин возникает дислипидемия (ДЛП), один из важнейших факторов риска атеросклероза. Ее длительное персистирование чревато отложением ХС в различных органах и тканях, в первую очередь, в сосудах, что обуславливает характерные клинические проявления. Высокий уровень ЛПНП в сыворотке крови вызывает снижение экспрессии эндотелиальной синтазы оксида азота, что приводит к возникновению оксидативного стресса и повышенной экспрессии супероксиддисмутазы. Итогом подобных изменений является второе ключевое звено атеросклеротического каскада – эндотелиальная дисфункция. В ее развитие также свой существенный вклад вносят такие заболевания и воздействия, как артериальная гипертензия, курение, ожирение, гипергликемия и инсулинорезистентность, гипергомоцистеинемия [7].

На фоне эндотелиальной дисфункции отмечается дисбаланс между вазоконстрикцией и релаксацией, повышение сосудистого тонуса и вазоспазм, типичный для ГБ и ИБС. Также страдает тромборезистентная функция эндотелия: активируется тромبوцитарное звено гемостаза и система коагуляции, угнетается фибринолиз, происходит активация и адгезия лей-

коцитов. Повышение проницаемости эндотелиального барьера под воздействием протеолитических ферментов лейкоцитов, нарушение процессов их миграции приводит к воспалительным изменениям в интима и медиальном слое, которые являются дополнительным фактором апоптоза и пролиферации фибробластов сосудистой стенки – возникает обратимое атеросклеротическое ремоделирование [7].

*Рекомендации по диагностике субклинического атеросклероза.* Существует несколько различных диагностических алгоритмов, созданных для оценки риска развития ССЗ, обусловленных атеросклерозом. К ним относятся AtheroSclerotic CardioVascular Disease (ASCVD), Фрамингемская шкала риска, PROspective CARdiovascular Munster study (PROCAM), Assessment Scottish Intercollegiate Guidelines Network (ASSIGN), отчасти Systematic COronary Risk Evaluation (SCORE). Указанные шкалы с той или иной степенью надежности дают долгосрочный прогноз и применяются в клинической практике на фоне уже имеющейся артериальной гипертензии, ДЛП, отягощенного сердечно-сосудистого анамнеза, курения, гипергликемии. Алгоритма, направленного на целенаправленный поиск начальных доатеросклеротических изменений у бессимптомных пациентов без выраженных нарушений липидно-углеводного обмена, не существует. Проведенные популяционно-генетические исследования [14] выявили 23 локуса генов, ответственные за риск развития инфаркта миокарда, однако для ранней профилактики атеросклероза подобная процедура не показана и не заменяет оценки традиционных факторов риска. Наличие при этом у пациентов НАЖБП, кишечного дисбиоза, зачастую предшествующие патологическим изменениям в системе кровообращения, проатерогенным сдвигам холестерина обмена, часто остаются в ведении гастроэнтеролога или вообще за рамками диагностического поиска. Таким образом, практикующие врачи амбулаторно-поликлинического звена вынуждены вместо первичной профилактики ССЗ проводить мероприятия, направленные на предупреждение их осложнений, сопряженные с большими государственными затратами и материальными расходами самого пациента.

В Национальных рекомендациях по кардиоваскулярной профилактике 2011 г. [9] предлагается дополнительный скрининг пациентов с высоким риском смерти от ССЗ (5–9% по шкале SCORE). В стандарт обследования с позиций оценки уровня риска вошли три основных параметра:

1. Утолщение комплекса интима-медия (КИМ) и наличие бляшек в общих сонных артериях. Выполняется ультразвуковое исследование датчиком высокого разрешения (7,5 МГц). За повышение толщины КИМ принимают значения более 0,8–0,9 мм и менее 1,3 мм. Локальные утолщения более 1,3 мм являются признаками атеросклеротической бляшки, выявление которой определяет пациента в группу высокого кардиоваскулярного риска. Таким образом, наибольшая диагностическая польза от данного исследования будет в группе пациентов с промежуточным риском

за счет интенсификации профилактических мероприятий.

2. Снижение лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) – поражение сосудов нижних конечностей. Определение ЛПИ осуществляется путем измерения уровня систолического артериального давления (САД) при доплерографии плечевой, заднеберцовой артерий и тыльной артерии стопы. Наиболее высокий уровень САД на одной из четырех артерий стопы должен быть разделен на максимальное САД, измеренное на плечевых артериях. Полученная величина и является значением ЛПИ. Величина ЛПИ от 1 до 1,3 считается нормальной. ЛПИ > 1,3 указывает на кальцинированность артерии нижних конечностей (артерия плохо поддается компрессии). ЛПИ < 0,9 (с чувствительностью 95% и специфичностью 100%) свидетельствует о стенозе сосудов нижней конечности. ЛПИ менее 0,4 свидетельствует о тяжелой ишемии конечности и рассматривается как эквивалент ИБС, требуя агрессивного подхода к лечению.

3. Оценка скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) – жесткость сосудистой стенки. Этот параметр зависит от эластического модуля стенки артерии, ее геометрии (радиус и толщина стенки), а также плотности крови и уровня давления. Измерение включает оценку времени прохода пульсовой волны по анализируемому сегменту сосуда и расстояния между точками регистрации пульсовой волны. СРПВ более 12 м/с считается патологической и свидетельствует о существенном поражении сосудистой стенки. При использовании данной методики могут наблюдаться завышенные значения при ожирении и на фоне артериальной гипертензии в момент исследования. В связи с этим был разработан сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (СЛСИ), более объективно характеризующий эластичность артериальной стенки. Значение индекса СЛСИ более 9 ед. может свидетельствовать о наличии значимого поражения коронарного русла [17].

Несмотря на безусловную пользу данного алгоритма в стратификации бессимптомных пациентов, он имеет ряд недостатков. Шкала SCORE учитывает пол обследуемого, курение, уровень САД и общий ХС. В нее не вошли анамнестические данные, развернутая липидограмма, оценка отношения аполипопротеидов В/А, оценка наличия и эффективности антигипертензивной терапии. Данная шкала риска лучше применима для вторичной профилактики ССЗ (конечная точка – смерть, а не первичный случай диагностики) в контингенте пациентов старше 40 лет, хотя известно, что доля молодых мужчин с артериальной гипертензией в российской популяции достаточно велика. Кроме того, оценка коронарного кальция (метод выбора при диагностике субклинического атеросклероза в странах Северной Америки и Евросоюза) в отечественных рекомендациях не включена в раздел необходимых при подобном скрининге. По результатам мультиспиральной компьютерной томографии производится расчет индекса Агатстона: менее 10 (соответствует минимальной кальцификации коронарных артерий), 11–99 (умеренная каль-

цификация), 100–400 (повышенная кальцификация) и более 400 (распространенная кальцификация). Значения индекса Агатстона менее 10 ассоциируются с низкой (менее 3%) вероятностью выявления значимого стенозирования коронарных артерий при ангиографии. Проводятся дальнейшие исследования по оценке диагностической значимости эндотелиальной дисфункции как маркера риска атеросклероза. Не разработаны рекомендации по скринингу пациентов с атеросклерозом аорты и начальными атеросклеротическими изменениями сердечных клапанов [14].

*Диагностика ассоциированных с атеросклерозом состояний.* Стандарт обследования не разработан. В соответствии с этапами атеросклеротического каскада в диагностический алгоритм было бы целесообразно включить ряд методов, направленных на оценку морфофункционального состояния печени и активность кишечной микрофлоры. Критериями отбора в группу обследования могли бы быть мужской пол, возраст старше 30 лет, ожирение, курение, отягощенный анамнез по ССЗ, первая стадия ГБ или предгипертензия. Ориентировочная схема оценки органов-мишеней для исключения бессимптомного атеросклероза:

1. Печень – возможно использование диагностического алгоритма НАЖБП. Биохимический анализ: трансаминазы и их соотношение, маркеры холестаза, липидограмма и аполипопротеиды, гликемический профиль. Одним из наиболее доступных инструментальных методов является ультразвуковое исследование печени: оценка размеров, эхогенности, сосудистого рисунка. Важную дополнительную информацию о стадии заболевания могут дать транзитная эластография печени и объединенные диагностические панели для биохимической оценки фиброза (фибропроба). Исследования В. Т. Ивашкина [5], С. Н. Мехтиева [8], М. Е. Семендяевой [10] показали высокую распространенность (до 27%) жирового гепатоза в российской популяции. Между величиной КИМ и признаками НАЖБП у мужчин старше 30 лет выявлена слабая корреляционная связь ( $r=0,22$ ;  $p=0,025$ ), что также может указывать на роль дисфункции печени в развитии атеросклероза.

2. Кишечная микробиота. Общепринятого стандарта диагностики нет. Синдром избыточного бактериального роста может быть заподозрен при наличии диареи, метеоризма, нарушения пищеварения и всасывания, подтвержденный результатами посева дуоденального и еюнального содержимого [1]. Методика не нашла применения в клинической практике в силу своей трудоемкости и длительности получения ответа. Перспективным является применение газожиждкостной хроматографии с целью оценки продуктов метаболизма кишечной микробиоты: октопамина, пирролидина, тирамина, пиперидина, пентадиола. К преимуществам газожиждкостной хроматографии относятся широкие возможности исследования различных сред организма, быстрота получения результата. Недостатком является отсутствие крупномасштабных популяционных исследований по этой проблематике и недостаточная оснащенность стационаров подобными аппаратами.

Диспансерно-динамическое наблюдение и лечение пациентов с субклиническим атеросклерозом. Установлено, что у лиц с бессимптомным коронарным атеросклерозом риск развития сердечно-сосудистых событий в 4 раза выше, чем в основной популяции [14]. Активная медикаментозная терапия показана пациентам высокого и очень высокого риска [12]. Чаще всего в эту категорию попадают больные, имеющие сочетаниеотягощенного анамнеза, ГБ, ожирения, ДЛП и/или нарушения углеводного обмена. Большинству этих пациентов для первичной и вторичной кардиоваскулярной профилактики рекомендованы статины, однако при их обычном назначении может возникнуть гепатотоксичность и диабетогенность.

Таким образом, до сих пор остается открытым вопрос и о категориях пациентов, подлежащих скринингу, о правильной интерпретации полученных результатов, назначении адекватной терапии и амбулаторного наблюдения. Принимая во внимание высокий уровень заболеваемости ССЗ в Российской Федерации, действующие диагностические критерии должны быть обязательны к исполнению для всех врачей амбулаторно-поликлинического звена, скрининг должен проводиться всем пациентам старше 30 лет, а его объем необходимо расширить с целью эффективной первичной и вторичной профилактики кардиоваскулярных заболеваний.

#### Литература

1. Ардатская, М.Д. Синдром избыточного бактериального роста: учебное пособие / М.Д. Ардатская – М.: Б. и. – 2011. – 56 с.
2. Буеверов, А.О. Оксидативный стресс и его роль в повреждении печени / А.О. Буеверов // Росс. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2002. – № 4. – С. 21–25.
3. Гриневич, В.Б. Роль микробно-тканевого комплекса кишечника в развитии хронического системного воспаления и синдрома инсулинорезистентности у больных неалкогольной жировой болезнью печени / В.Б. Гриневич [и др.] // Вестн. Санкт-Петербургской мед. акад. последипломного образования. – 2010. – № 4, т. 2. – С. 9–25.
4. Душкин, М.И. Интеграция сигнальных путей регуляции липидного обмена и воспалительного ответа / М.И. Душкин, Е.Н. Кудинова, Я.Ш. Шварц // Цитокины и воспаление. – 2007. – № 2. – С. 29–37.
5. Ивашкин, В.Т. Неалкогольный стеатогепатит: патогенез, диагностика, лечение: методические рекомендации / В.Т. Ивашкин – М.: АдамантЪ– 2005. – 19 с.
6. Ивашкин, В.Т. Ядерные рецепторы и патология печени / В.Т. Ивашкин // Росс. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2010 – № 4. – С. 7–15.
7. Кузнецов, В.В. Атеросклероз и дислипидемии (клиника, диагностика, лечение): учебно-методическое пособие / В.В. Кузнецов, Н.И. Гуляев. – СПб.: ВМА– 2012. – 82 с.
8. Мехтиев, С.Н. Неалкогольная жировая болезнь печени в вопросах и ответах / С.Н. Мехтиев, О.А. Мехтиева, Е.Н. Зиновьева – СПб.: Б.и.– 2011. – 53 с.
9. Кардиоваскулярная профилактика: национальные рекомендации // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2011. – № 10 (6). – Прилож. 2. – 64 с.
10. Семендяева, М.Е. Неалкогольная жировая болезнь печени как медицинская и социальная проблема / М.Е. Семендяева // Клин. практика. – 2012. – № 2. – С. 71–80.
11. Global atlas on cardiovascular disease prevention and control. Policies, strategies and interventions // World Health Organization; World Stroke Organization. – 2011. – 164 p.
12. Goff, D.C. Guideline on the assessment of cardiovascular risk. A report of the American college of cardiology/American heart association task force on practice guidelines / D. C. Goff [et al.] // Circulation. – 2013. – 51 p.
13. Gorelik, J. Genes encoding bile acid, phospholipid and anion transporters are expressed in a human fetal cardiomyocyte culture / J. Gorelik [et al.] // BJOG. – 2006. – № 113. – P. 552–558.
14. Mozaffarian, D. Heart disease and stroke statistics - 2015 update. A report from the American heart association / D. Mozaffarian // Circulation. – 2015. – № 131. – 295 p.
15. Stone, N.J. Guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults / N.J. Stone // Circulation. – 2013. – 85 p.
16. Swann, J.R. Systemic gut microbial modulation of bile acid metabolism in host tissue compartments / J.R. Swann [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. – 2011. – № 108. – P. 4523–4532.
17. Takata, M. Development of the cardio-ankle vascular stiffness index (CAVI), replacing earlier measures of arterial stiffness: on receipt of the Minister of Health, Labour and Welfare Prize for Industry-Academia-Government Cooperation / M. Takata // CAVI Now and Future. – 2012. – Vol. 1. – P. 5–11.

D. Yu. Serdyukov, A. V. Gordienko, N. I. Gulyaev, K. S. Shulenin, P. G. Shahnovitch, R. G. Makiev

#### Prenosological atherosclerosis and associated states: value, diagnostics, treatment

**Abstract.** We have examined prevalence, clinical value and possible therapeutic measures in patients with subclinical atherosclerosis and diseases pathogenetically connected with it. The mechanisms of normal lipid metabolism and with the pathology in the interrelation with the functional state of the liver and bowels are described. We have noted the important significance of bile acids as signal molecules not only in the enterohepatic circulation, but also in the metabolism of glucose. Separate attention have been given to gut microbial modulation on the stages of suction and synthesis of cholesterol. We have enumerated the factors, which facilitate the development of atherosclerosis. The possible mechanisms of the formation of dyslipidemia and endothelial dysfunction as the initial components of vascular defeat have been discussed. We have indicated the diseases, associated with atherosclerosis and which influence its accelerated progression. We have enumerated existing and promising methods of diagnostics of subclinical atherosclerosis. The possible algorithm of diagnostics of the associated with atherosclerosis states has been suggested, which facilitate its initiation and progression. We cited our own data on the factors of the risk of atherosclerotic diseases in the men of young age. Suggestion on the primary preventive maintenance and the individualization of therapy in patients with subclinical atherosclerosis and associated states has been done.

**Key words:** subclinical atherosclerosis, the dysfunction of endothelium, dyslipidemia, gut microorganisms, nonalcoholic fatty liver disease, the methods of early diagnostics, cardiovascular risk, primary preventive maintenance.

Контактный телефон: 8-921-363-86-36; e-mail: serdukovdu@yandex.ru