

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ СУБКЛИНИЧЕСКОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА АРТЕРИЙ ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА У БОЛЬНЫХ АУТОИММУННЫМ ТИРЕОИДИТОМ

УДК 616.13–004.6+616.44–002–037

Поступила 7.11.2011 г.



Л.В. Казакова, д.м.н., зав. отделением ультразвуковой диагностики¹;
Т.А. Некрасова, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии и терапии ФОИС²;
А.Ю. Лукушкина, ассистент кафедры эндокринологии и терапии ФОИС²;
Л.Г. Стронгин, д.м.н., профессор, зав. кафедрой эндокринологии и терапии ФОИС²;
Е.И. Карпович, д.м.н., ассистент кафедры поликлинической и факультетской педиатрии²;
С.А. Семашко, врач ультразвуковой диагностики¹;
Ю.А. Орлова, к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии им. В.Г. Вогралика²

¹Приволжский окружной медицинский центр Федерального медико-биологического агентства России, Н. Новгород, 603005, Нижне-Волжская набережная, 2;

²Нижегородская государственная медицинская академия, Н. Новгород, 603005, пл. Минина и Пожарского, 10/1

Цель исследования — изучение состояния артерий эластического и мышечного типа у больных с аутоиммунным тиреоидитом и субклиническим гипотиреозом для выявления потенциальных факторов сердечно-сосудистого риска.

Материалы и методы. Исследовали три группы по 29 женщин в каждой: 1-я — контрольная, без отклонений изучаемых параметров от нормы, 2-я — с аутоиммунным тиреоидитом и эутиреоидным статусом, 3-я — с аутоиммунным тиреоидитом и субклиническим гипотиреозом. У всех оценивали гормональный статус (ТТГ, Т4, Т3), уровень антител к тиреоглобулину и к тиреоидной пероксидазе, эндотелиальную функцию и жесткость артерий.

Результаты. При наличии субклинического гипотиреоза происходит значимое снижение эндотелиальной функции плечевой артерии на фоне нормальных показателей эндотелийнезависимой вазодилатации, повышается жесткость стенок артерий с дисфункцией эндотелия, что определяется рядом факторов, включая уровни Т3, Т4, тиреотропного гормона, липидный профиль и артериальное давление. В отсутствие выраженных изменений липидного спектра в повышении жесткости артерий большую роль может играть уровень системного артериального давления. Полученные данные указывают на негативное влияние даже минимальной тиреоидной дисфункции на состояние сосудов, что наряду с нарушениями липидного спектра может способствовать увеличению сердечно-сосудистого риска для данной категории больных.

Ключевые слова: аутоиммунный тиреоидит, эндотелиальная функция, жесткость артерий.

English

Prognostic significance of subclinical atherosclerosis of arteries for cardiovascular risk identification in patients with autoimmune thyroiditis

L.V. Kazakova, D.Med.Sc., Head of the Diagnostic Ultrasound Department¹;
T.A. Nekrasova, PhD, Associate professor, the Department of Endocrinology and Therapy, the Faculty of Overseas Admissions²;
A.Yu. Lukushkina, Tutor, the Department of Endocrinology and Therapy, the Faculty of Overseas Admissions²;
L.G. Strongin, D.Med.Sc., Professor, Head of the Department of Endocrinology and Therapy, the Faculty of Overseas Admissions²;
E.I. Karpovich, D.Med.Sc., Tutor, the Department of Outpatient and Departmental Pediatrics²;
S.A. Semashko, Sonologist¹;
Yu.A. Orlova, PhD, Tutor, the Department of Hospital Therapy named after V.G. Vogralik²

¹Privolzhsky District Medical Center of Federal Medico-Biologic Agency of Russia, Nizhne-Volzhskaya naberezhnaya, 2, Nizhny Novgorod, Russian Federation, 603005;

²Nizhny Novgorod State Medical Academy, Minin and Pozharsky Square, 10/1, Nizhny Novgorod, Russian Federation, 603005

Для контактов: Казакова Лариса Васильевна, тел. моб. +7 951-902-48-43; e-mail: klara200463@inbox.ru

The aim of the investigation is to study the state of arteries of elastic and muscular type in patients with autoimmune thyroiditis and subclinical hypothyroidism to reveal potential factors of cardiovascular risk.

Materials and methods. There have been studied three groups of patients, each group consisting of 29 females: 1st — control group, with no abnormalities, 2nd — with autoimmune thyroiditis and euthyroid status, 3rd — with autoimmune thyroiditis and subclinical hypothyroidism. There have been estimated hormonal status (ТТГ, Т4, Т3), antibody level to thyroglobulin and thyroid peroxydase, endothelial function and arterial stiffness.

Results. In subclinical hypothyroidism there is significant decrease of endothelial function of brachial artery, with normal indices of non-endothelium dependent vasodilation; arterial wall stiffness and endothelial dysfunction increase, that is determined by a number of factors including the levels of Т3, Т4, thyrotropic hormone, lipid profile, and arterial pressure. The level of systemic arterial pressure can be of great concern in the increase of arterial stiffness if there are no marked changes of lipid spectrum. The obtained data indicate the negative effect of even minimal thyroid function on vessel condition that can contribute to the increase of cardiovascular risk along with lipid spectrum disorders in this group of patients.

Key words: autoimmune thyroiditis, endothelial function, arterial stiffness.

Аутоиммунный тиреоидит (АИТ) часто ведет к нарушениям тиреоидной функции. Начальным проявлением тиреоидной недостаточности является субклинический гипотиреоз (СГ), лабораторным подтверждением которого считают сочетание нормального уровня свободного тироксина (Т4св) с умеренным повышением тиреотропного гормона (ТТГ) [1–3].

Состояние сердечно-сосудистой системы при данной патологии изучено недостаточно, результаты многочисленных исследований о связи АИТ и СГ с функцией миокарда [1, 2], структурно-функциональным состоянием артерий [3, 4] и сердечно-сосудистыми рисками [5, 6] часто противоречивы.

В этом плане представляет интерес более глубокое изучение состояния артерий эластического и мышечного типа при АИТ и минимальной тиреоидной дисфункции с помощью современных ультразвуковых технологий и оборудования.

Цель исследования — изучение состояния артерий эластического и мышечного типа у больных с аутоиммунным тиреоидитом и субклиническим гипотиреозом для выявления потенциальных факторов сердечно-сосудистого риска.

Материалы и методы. Объектом исследования послужили 87 женщин, впервые обратившихся к врачу с жалобами на увеличение щитовидной железы (ЩЖ) по

субъективным ощущениям. В ходе дальнейшего обследования у них оценивали гормональный статус (ТТГ, Т4св, Т3св), уровень антител к тиреоглобулину (АТТГ) и к тиреоидной пероксидазе (АТПО), объем и структуру ЩЖ по данным ультразвукового исследования. В результате у 58 женщин был установлен диагноз АИТ (основная группа), а у 29 существенных отклонений изучаемых параметров от нормы не выявили (контроль). В исследовании не включали пациенток с гипотиреозом, манифестным гипотиреозом, узловым зобом, артериальной гипертензией и другими сердечно-сосудистыми заболеваниями, тяжелой соматической патологией, ожирением, с вредными привычками (курение) и после наступления менопаузы.

Далее основную группу дополнительно подразделили на две подгруппы по 29 человек. В результате были сформированы три группы наблюдения: 1-я — контрольная, 2-я — АИТ и эутиреоз, 3-я — АИТ и СГ (ТТГ>4 мкЕд./мл при нормальных показателях Т4св).

Группы были полностью сопоставимы по возрасту, антропометрическим данным на примере индекса массы тела (ИМТ), по объему ЩЖ и уровню систолического и диастолического АД (табл. 1). Основные межгрупповые различия касались тиреоидного статуса, являлись ожидаемыми и закономерными и проявлялись большим уровнем ТТГ и снижением в пределах нормы значений

Таблица 1

Основные характеристики обследованных пациентов (M±SD)

Показатели	1-я группа — контроль (n=29)	2-я группа — АИТ+эутиреоз (n=29)	3-я группа — АИТ+СГ (n=29)	P ₁₋₃	P ₁₋₂
Возраст, лет	38,0±2,2	40,5±2,7	38,2±1,6	0,34	0,39
ИМТ	24,40±0,76	25,20±0,88	24,80±0,74	0,58	0,48
Объем ЩЖ, см ³	11,70±1,26	12,60±1,32	14,60±1,57	0,91	0,8
САД, мм рт. ст.	114,70±8,66	116,60±9,32	124,60±11,57	0,71	0,8
ДАД, мм рт. ст.	76,60±7,36	74,40±9,80	80,6±9,9	0,91	0,8
ТТГ, мкЕд./мл	1,90±0,15	2,10±0,18	6,60±0,42	0,05	0,5
Т4св, мкмоль/л	15,90±0,39	13,50±1,04	11±0,74	0,024	0,01
Т3св, нг/л	4,60±0,15	10,20±5,98	9,6±4,1	0,54	0,64
АТТГ, мед./л	21,30±4,02	316,7±145,5	203,10±85,27	0,06	0,07
АТПО, мед./л	22,00±5,68	296,00±165,14	331,50±57,09	0,061	0,051
ХС, ммоль/л	4,60±0,16	4,50±0,16	5,10±0,13	0,01	0,1
ЛПВП, ммоль/л	1,40±0,06	1,500±0,052	1,400±0,044	0,46	0,46

T4св при АИТ, особенно на фоне СГ. Кроме того, отмечались отчетливые и также закономерные тенденции к повышению уровня антитиреоидных антител при АИТ (во 2-й и 3-й группах наблюдения).

Все пациенты были обследованы с применением общеклинических, лабораторных и ультразвуковых методов. Общеклиническое исследование включало осмотр, определение антропометрических данных (массы, роста), расчет ИМТ по формуле: масса (кг)/рост (м²), измерение АД, подсчет частоты сердечных сокращений и т.д.; лабораторные исследования касались гормонального статуса (ТТГ, Т4св, Т3св), липидного профиля, включая общий холестерин (ХС) и холестерин липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), других биохимических параметров. Инструментальное обследование включало УЗИ ЩЖ, электрокардиографию, эхокардиографию, оценку эндотелиальной функции и жесткости артерий ультразвуковым методом [6–10].

Оценка эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) проводилась с помощью механического теста (манжеточной пробы), вызывающего зависимость от эндотелия дилатацию периферических артерий. Правая плечевая артерия (ПА) лоцировалась выше локтевого сгиба на 5–10 см в продольном сечении. В месте наилучшей визуализации в исходном состоянии измеряли диастолический диаметр ПА. Использовали дуплексное сканирование ПА по методике D. Celermajer с соавт. [10] на ультразвуковом сканере Toshiba Applio (Япония) с помощью ультразвукового линейного датчика с частотой 7,5 МГц. В манжете создавали давление, превышающее систолическое АД в ПА на 50 мм рт. ст. Компрессию сохраняли в течение 5 мин, затем проводили быструю декомпрессию. Усредненную за цикл скорость кровотока оценивали в покое и сразу после декомпрессии. Измерение диаметра просвета артерии проводили с использованием двух точек: одной — на границе адвентиция–медиа передней стенки артерии, другой — на границе медиа–адвентиция задней стенки. Диаметр ПА считали средней величиной, рассчитанную по трем сердечным циклам. В ходе исследования диаметр ПА измеряли в покое (0); через 4,5 мин наложения манжеты; через 30, 60, 90 с после декомпрессии в миллиметрах (мм).

Реакцию ПА на усиление кровотока после реактивной гиперемии рассчитывали как разницу диаметра на 60-й секунде к исходному, выраженную в процентах (ЭЗВД %). За норму принимали значение, равное 10,0±3,3% (Celermajer D.S. et al., 1993). Выраженность дисфункции эндотелия (ДЭ) оценивали следующим образом: прирост диаметра ПА в ответ на манжеточную пробу на 9–7,5% относили к легкой степени ДЭ (I), от 7,5 до 3,0% — к средней тяжести ДЭ (II), 2,0–3,0% — к III степени

тяжести и вазоспазм — к IV степени тяжести. III и IV степени расценивали как тяжелое нарушение функции эндотелия.

Оценку эндотелийнезависимой вазодилатации (ЭНЗВД) ПА проводили в условиях пробы с нитроглицерином [8, 9].

Определение толщины комплекса интима–медиа (ТИМ) в дистальном отделе общей сонной артерии (ОСА) выполнялось в В-режиме по общепринятой методике, а задней стенки ОСА — при параллельной записи кривой ЭКГ [11].

Расчет показателей эластичности артериальных сосудов проводили с учетом систолического и диастолического АД (САД и ДАД), ТИМ, диаметра правой ОСА в систолу (Ds) и в диастолу (Dd), полученных в М-режиме при параллельной записи ЭКГ с курсором, перпендикулярным к стенке сосуда на участке 2–3 см проксимальнее бифуркации.

Вычисляли модуль эластичности Петерсона ($E_p = \Delta P \cdot Dd / \Delta D$, кПА); индекс жесткости бета ($\beta = \ln(Ps/Pd) \cdot Dd / (Ds - Dd)$, ед.); коэффициент податливости СС ($CC = \pi(Ds^2 - Dd^2) / 4\Delta P$, мм²/кПА); коэффициент растяжимости DC ($DC = (Ds^2 - Dd^2) / Dd^2 \cdot \Delta P$, % кПА); модуль Юнга ($E_{inc} = \Delta P \cdot Dd / \Delta D \cdot \text{ТИМ}$, н/м²); деформацию просвета (стрейн диаметр, $LS = \Delta D / Dd \cdot 100$, %), где: ΔP — пульсовое давление; ΔD — показатель абсолютного систоло-диастолического прироста диаметра [$\Delta D = (Ds - Dd)$]; \ln — натуральный логарифм; Ps — САД; Pd — ДАД [7, 12–15].

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета программ Statistica 6.0 с использованием стандартных методов вариационной статистики. Применяли критерий χ^2 для оценки нормальности распределения, критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони для множественных количественных сравнений, коэффициент Спирмена для характеристики корреляционных взаимосвязей. Для описания выборок использовали среднее и стандартное отклонение ($M \pm SD$). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Сравнительный анализ параметров эластичности ОСА (табл. 2) показал, что больные АИТ отличались от контрольной группы ста-

Таблица 2

Показатели эластичности общей сонной артерии в исследуемых группах ($M \pm SD$)

Параметры	1-я группа — контроль (n=29)	2-я группа — АИТ+зутиреоз (n=29)	3-я группа — АИТ+СГ (n=29)	P_{1-2}	P_{1-3}	P_{2-3}
Модуль Юнга, н/м	529,9±89,7	1028,06±500,60	1276,9±961,4	0,03	0,01	0,22
DC, % кПА	7,8±3,2	9,6±4,4	10,1±5,3	0,08	0,01	0,72
СС, мм/кПА	0,17±0,08	0,15±0,07	0,14±0,09	0,31	0,05	0,32
Ер, кПА	261,6±77,3	382,8±154,2	454,5±302,5	0,13	0,05	0,26
β , ед.	2,8±0,7	3,94±1,60	4,87±3,37	0,12	0,08	0,11
LS, %	17,2±4,8	13,01±5,04	13,40±6,16	0,01	0,001	0,49
Aod, мм	5,70±0,74	5,60±0,63	5,90±0,76	0,29	0,17	0,07
Aos, мм	5,05±0,78	4,9±0,6	5,1±0,7	0,21	0,41	0,18

Примечание: Aod и Aos — диаметр аорты в диастолу и систолу.

Таблица 3

Показатели эндотелиальной и независимой вазодилатации в исследуемых группах (M±SD)

Параметры	Контрольная	Зутиреоз	СГ	P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
Диаметр ПА	3,20±0,39	3,54±0,43	3,34±0,50	0,07	0,22	0,10
ЭЗВД	16,69±7,60	14,6±9,6	11,9±6,8	0,21	0,05	0,12
ЭНЗВД	16,0±5,0	14,4±5,5	14,4±9,5	0,23	0,26	0,64

статистически значимым их снижением и увеличением жесткости стенок артерий эластического типа.

Наибольшие и статистически значимые сдвиги в показателях эластичности отмечались при СГ: коэффициенты DC и CC снижались, тогда как модуль Юнга, LS и Ер значимо увеличивались по сравнению с контролем; однонаправленные, но менее выраженные тенденции отмечались в отношении индекса β.

Необходимо отметить, что 2-я и 3-я группы не демонстрировали значимых различий по вышеперечисленным показателям, хотя тенденции к увеличению артериальной жесткости по мере нарастания ТТГ прослеживались в отношении практически каждого из них.

Признаки эндотелиальной дисфункции (табл. 3) были характерны для большинства больных СГ и встречались у 25 пациентов (86,2% от числа всех имеющих СГ). В обеих группах различий в ЭНЗВД не выявлено, что согласуется с результатами предыдущих исследований о сохранении функции гладкомышечных клеток сосудов при АИТ [2–7], в то же время показатели ЭЗВД были существенно ниже контрольных значений на фоне СГ.

Тот факт, что причиной снижения эндотелиальной функции у больных СГ может быть влияние триодтиронина и тироксина на сосуды, осуществляемое через эндотелий, подтверждается выявленной в группе СГ средней силы корреляцией между значением ЭЗВД и уровнями Т3 (r=0,41; p<0,01) и Т4 (r=0,42; p<0,01).

По данным нашего исследования, у 13 человек с АИТ и зутиреозом, у 26 человек в фазу СГ и только у 2 пациенток контрольной группы было выявлено повышение хотя бы одного из атерогенных показателей липидного спектра (ХС и/или ЛПНП, и/или триглицеридов; по частоте выявления дислипидемий p_{контр-СГ}<0,05). Полученные различия по распространенности нарушений липидного спектра в разных группах наблюдения хорошо согласуются с представленными в табл. 1 данными уровня общего ХС, который также был значимо повышен по сравнению с контролем при АИТ и СГ. Таким образом, можно отметить раннее развитие атерогенных сдвигов липидного профиля даже при минимальной гиподислипидемии ЦЖ.

Статистически значимой корреляционной связи между параметрами липидного обмена и показателями ТТГ, Т3, Т4, а также эластичностью ОСА в исследуемых группах не обнаружено. Однако на показатели эластичности ОСА большое влияние оказывали значения АД. Установлены статистически значимые корреляционные связи между САД, ДАД и модулем Юнга (r=0,41 и r=0,61; p<0,01). Не исключено, что при СГ

даже высокое нормальное давление может ассоциироваться с ухудшением структуры и функции артерий.

В целом полученные данные указывают на негативное влияние даже минимальной тиреоидной дисфункции на состояние сосудов, что наряду с нарушениями липидного спектра может способствовать увеличению сердечно-сосудистого риска для данной категории больных.

Заключение. При наличии субклинического гипотиреоза происходит значимое снижение эндотелиальной функции плечевой артерии при нормальных показателях эндотелиальной независимой вазодилатации, повышается жесткость стенок артерий с дисфункцией эндотелия, что определяется рядом факторов, включая уровни Т3, Т4, ТТГ, липидный профиль и артериальное давление. В отсутствие выраженных изменений липидного спектра в повышении жесткости артерий большую роль может играть уровень системного артериального давления.

Литература

1. Сыч Ю.П., Калашникова В.Ю. и др. Нарушения функционального состояния сердечно-сосудистой системы при субклиническом гипотиреозе. *Клин медицина* 2003; 11: 4–9.
2. Biondi V. Cardiovascular effects of mild hypothyroidism. *Thyroid* 2007; 17(7): 625–630.
3. Owen P.J., Rajiv C., Vinereanu D., Mathew T., Fraser A.G., Lazarus J.H. Subclinical hypothyroidism, arterial stiffness and myocardial reserve. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(6): 2126–2132.
4. Dagne A.G., Lekakis J.P., Papaioannou T.G., Papamichael C.M., Koutras D.A., Stamatelopoulos S.F., Alevizaki M. Arterial stiffness is increased in subjects with hypothyroidism. *Int J Cardiol* 2005; 103(1): 1–6.
5. Rodondi N., den Elzen W.P., Bauer D.C., Cappola A.R., Razvi S., Walsh J.P. et al. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. *JAMA* 2010 Sep 22; 304(12): 1365–1374.
6. Gussekloo J., van Exel E., de Craen A.J., Meinders A.E., Frolich M., Westendorp R.G. Thyroid function, activities of daily living and survival in extreme old age: the 'Leiden 85-plus Study'. *Ned Tijdschr Geneesk* 2006 Jan 14; 150(2): 90–96.
7. Кунцевич Г.И. Комплексная диагностика состояния артериальной стенки общих сонных и общих бедренных артерий по данным ультразвукового исследования у больных с клиническими проявлениями ИБС. *Ультразвуковая диагностика* 2000; 3: 71–77.
8. Иванова О.В., Балахонова Т.В., Соболева Г.Н. и др. Состояние эндотелиальной независимой дилатации плечевой артерии у больных гипертонической болезнью, оцениваемое с помощью ультразвука высокого разрешения. *Кардиология* 1997; 7: 41–46.
9. Затейщиков А.А., Затейщиков Д.А. Эндотелиальная регуляция сосудистого тонуса: методы исследования и клиническое значение. *Кардиология* 1998; 20: 426–432.
10. Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M. et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992; 340: 1111–1115.
11. Pignoli P., Tremoli E., Poli A., Oreste P., Paoletti R. Intimal plus medial thickness of arterial wall: the direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation* 1986; 74: 1339–1408.
12. Harloff A. Combined measurement of carotid stiffness and intima-media thickness improves prediction of complex aortic plaques in patients with ischemic stroke. *Stroke* 2006; 37: 2708–2712.
13. Roman M.J. et al. Impact of arterial stiffening on left ventricular structure. *Hypertension* 2000; 36: 489–494.

14. Schmidt-Trucksass A. et al. Structural, functional and hemodynamic changes of the common carotid artery with age in male subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 1091–1097.

15. Selzer R.H. et al. Improved common carotid elasticity and intima-media thickness measurements from computer analysis of sequential ultrasound frames. *Atherosclerosis* 2001; 154(1): 185–193.

References

1. Sych Yu.P., Kalashnikova V.Yu. et al. *Klin Med — Clinical Medicine* 2003; 11: 4–9.

2. Biondi B. Cardiovascular effects of mild hypothyroidism. *Thyroid* 2007; 17(7): 625–630.

3. Owen P.J., Rajiv C., Vinereanu D., Mathew T., Fraser A.G., Lazarus J.H. Subclinical hypothyroidism, arterial stiffness, and myocardial reserve. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(6): 2126–2132.

4. Dagre A.G., Lekakis J.P., Papaioannou T.G., Papamichael C.M., Koutras D.A., Stamatelopoulos S.F., Alevizaki M. Arterial stiffness is increased in subjects with hypothyroidism. *Int J Cardiol* 2005; 103(1): 1–6.

5. Rodondi N., den Elzen W.P., Bauer D.C., Cappola A.R., Razvi S., Walsh J.P. et al. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. *JAMA* 2010 Sep 22; 304(12): 1365–1374.

6. Gussekloo J., van Exel E., de Craen A.J., Meinders A.E., Fro-

lich M., Westendorp R.G. Thyroid function, activities of daily living and survival in extreme old age: the 'Leiden 85-plus Study'. *Ned Tijdschr Geneesk* 2006 Jan 14; 150(2): 90–96.

7. Kuntsevich G.I. *Ultrazvukovaya diagnostika — Diagnostic Ultrasound* 2000; 3: 71–77.

8. Ivanova O.V., Balakhonova T.V., Soboleva G.N. et al. *Kardiologia — Cardiology* 1997; 7: 41–46.

9. Zateyshchikov A.A., Zateyshchikov D.A. *Kardiologia — Cardiology* 1998; 20: 426–432.

10. Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M. et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992; 340: 1111–1115.

11. Pignoli P., Tremoli E., Poli A., Oreste P., Paoletti R. Intimal plus medial thickness of arterial wall: the direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation* 1986; 74: 1339–1408.

12. Harloff A. Combined measurement of carotid stiffness and intima-media thickness improves prediction of complex aortic plaques in patients with ischemic stroke. *Stroke* 2006; 37: 2708–2712.

13. Roman M.J. et al. Impact of arterial stiffening on left ventricular structure. *Hypertension* 2000; 36: 489–494.

14. Schmidt-Trucksass A. et al. Structural, functional and hemodynamic changes of the common carotid artery with age in male subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 1091–1097.

15. Selzer R.H. et al. Improved common carotid elasticity and intima-media thickness measurements from computer analysis of sequential ultrasound frames. *Atherosclerosis* 2001; 154(1): 185–193.