

Федеральное государственное бюджетное образовательное  
учреждение высшего образования  
«Ставропольский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

*На правах рукописи*

**КУДРЯВЦЕВА ВИКТОРИЯ ДМИТРИЕВНА**

**ФЕНОТИПЫ СОСУДИСТОГО СТАРЕНИЯ И АРТЕРИАЛЬНАЯ  
ГИПЕРТЕНЗИЯ У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА:  
АСПЕКТЫ КОМПЛЕКСНОЙ ДОКЛИНИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ**

3.1.18 – Внутренние болезни

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук, профессор  
Евсевьева Мария Евгеньевна

Ставрополь – 2023

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>ВВЕДЕНИЕ</b> .....	4
<b>ГЛАВА 1. АРТЕРИАЛЬНАЯ ЖЕСТКОСТЬ, КАК ГЛАВНАЯ ДЕТЕРМИНАНТА СОСУДИСТОГО СТАРЕНИЯ: ЕЁ СВЯЗЬ С ПОВЫШЕННЫМ АД И ДРУГИМИ ФАКТОРАМИ РИСКА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)</b> .....	13
1.1. Проблема артериальной гипертензии на современном этапе: особенности эпидемиологии, скрининга и прогностического потенциала.....	15
1.2. Проблема сосудистой жесткости на современном этапе: особенности эпидемиологии, скрининга и прогностического потенциала.....	17
1.3. Концепция синдрома раннего сосудистого старения (EVA), феномен SUPERNOVA и перспективы их использования в сфере превентивной медицины.....	23
1.4. Артериальная гипертензия и синдром EVA: взаимосвязь, возможные механизмы сосудистого старения и новые мишени профилактических и терапевтических вмешательств.....	28
<b>ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ</b> .....	33
2.1. Материал исследования.....	33
2.2. Методы исследования.....	36
2.2.1. Исследования параметров сосудистой ригидности.....	36
2.2.2. Оценка фенотипов сосудистого старения у лиц молодого возраста.....	40
2.2.3. Баланс артериального давления в сосудистых бассейнах.....	42
2.2.4. Оценка профиля основных факторов риска.....	45
2.2.5. Системы оценки сердечно-сосудистого риска.....	47
2.2.6. Оценка структуры тела (компонентного состава тела) .....	50
2.2.7. Скрининговая диагностика дисплазии соединительной ткани..	51
2.3. Статистическая обработка результатов.....	52
<b>ГЛАВА 3. СОСУДИСТАЯ ЖЕСТКОСТЬ, АРТЕРИАЛЬНАЯ</b>	

<b>ГИПЕРТЕНЗИЯ И ДРУГИЕ ФАКТОРЫ РИСКА У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА (СОБСТВЕННЫЕ ДАННЫЕ).....</b>	<b>54</b>
3.1. Сосудистая жесткость и оценка сердечно-сосудистого риска у лиц молодого возраста.....	54
3.2. Фенотипы сосудистого старения у лиц молодого возраста и их офисное артериальное давление с учетом пола. Место основных факторов риска.....	59
3.3. Артериальная гипертензия и другие факторы риска у лиц молодого возраста с учетом фенотипов их сосудистого старения.....	66
3.4. Асимметрия артериального давления и сосудистая жесткость у лиц молодого возраста. Соотношение атеро- и атеросклероза.....	79
3.5. Варианты гемодинамического статуса с учетом сосудистой жесткости и офисного АД как основных показателей функционального скрининга лиц молодого возраста.....	89
3.6. Гемодинамические варианты сердечно-сосудистой деятельности у лиц молодого возраста и их масса тела.....	92
3.7. Сосудистая жёсткость и этнические особенности лиц молодого возраста.....	96
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....</b>	<b>100</b>
<b>ВЫВОДЫ.....</b>	<b>118</b>
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....</b>	<b>120</b>
<b>ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....</b>	<b>121</b>
<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....</b>	<b>122</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	<b>124</b>

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Хотя современная кардиология отличается высоким уровнем внедрения инновационных лечебно-диагностических технологий и, тем не менее, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) по-прежнему являются ведущими причинами смерти во всём мире, включая Российскую Федерацию (РФ) [3, 136].

Проблема усугубляется фактами повсеместно регистрируемого процесса омоложения заболеваемости и преждевременной смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [15, 16, 54, 142]. Поэтому, следует уделять больше внимания раннему, то есть доклиническому этапу сердечно-сосудистого патогенетического континуума, которому соответствуют лица молодого возраста [123, 160].

В этой связи перед практическим здравоохранением встает проблема своевременного выявления раннего доклинического атеро- и артериосклероза в виде изменения некоторых показателей сосудистого статуса у лиц молодого возраста. Например, повышение сосудистой жесткости (СЖ), означающее потерю эластичности сосудистой стенки аорты и артерий крупного калибра, является предиктором общей и СС смертности [92, 99, 201]. В случае повышения жесткости сосудистой стенки артерии теряют способность к демпфированию, что влечет за собой реализацию повреждающего действия пульсовой волны на органы-мишени, повышение нагрузки на миокард, нарушение его кровоснабжения и увеличение риска развития основных ССЗ [140]. Но в молодом возрасте есть максимальный шанс затормозить атерогенез или даже повернуть его вспять. Однако особенности атеросклеротического ремоделирования сосудов на его ранней стадии практически не изучены. Для этой цели весьма перспективной представляется концепция различных фенотипов сосудистого старения, включая преждевременное сосудистое старение или синдром EVA (early

vascular aging), главной детерминантой которого является артериальная ригидность [91, 145]. Такой подход позволяет дифференцировать молодых лиц с позиций их эластического потенциала артериальной стенки. Однако до сих пор, молодёжь как носитель доклинического атеро- и артериосклероза практически не изучалась и указанные фенотипы не исследовались в аспекте их взаимоотношения с артериальной гипертензией (АГ), которая, в свою очередь, расценивается как ведущий фактор сердечно-сосудистого риска (ССР). Эти данные необходимы для дальнейшего совершенствования системы профилактических мероприятий среди молодёжи и разработки эффективных превентивных мер противодействия в борьбе с ССЗ, начиная с ранних этапов их развития.

### **Степень разработанности темы исследования**

К настоящему времени проблема выявления доклинического ремоделирования сосудов разработана преимущественно в сфере визуализируемых его признаков типа бляшки и увеличения толщины комплекса интима-медиа (КИМ) у зрелого контингента с разным уровнем ССР [159, 43]. Но такой подход не отражает действительно раннюю диагностику доклинической перестройки артериальной стенки, которому из взрослого контингента соответствуют лица молодого возраста. Некоторые эксперты считают, что обсуждаемый патологический процесс атерогенеза в самом начале его развития происходит в формате не атеро-, а артериосклероза [140]. То есть при этом на ранних этапах в артериальной стенке больше поражается не интима, а медиа, что фиксируется с помощью таких методов функциональной диагностики, как определение скорости пульсовой волны, сердечно-лодыжечного васкулярного индекса (cardio-ankle vascular index – CAVI) и др. [41, 186]. Уже установлено, что при этом в средней оболочке артерий происходит избыточное образование коллагена, трансформация мышечных клеток, их перегрузка ионами кальция и пр. [209]. Ранее в указанном аспекте предрасположенность молодых людей к развитию

у них ранних ССЗ оценивалась лишь с позиций оценки профиля традиционных факторов риска – курения, ожирения, неблагоприятной наследственности и пр. [21]. Сосудистая жесткость у данного возрастного контингента изучена к настоящему времени лишь в единичных исследованиях [64, 191]. При этом взаимоотношения жесткости артерий, как главной детерминанты сосудистого старения с АГ, как наиболее значимым фактором ССР остались практически не изученными до настоящего времени. Между тем, до сих пор дискутируется вопрос о том, что первично, а что вторично в рамках патогенетического сердечно-сосудистого континуума – повышение АД или сосудистое ремоделирование [139]? Часть авторов продолжает считать, что АГ является первичным фактором негативного воздействия на структуру сосудистой стенки с развитием её ремоделирования [145]. Но в последнее время появились данные о том, что, напротив, исходная перестройка артериальной стенки приводит в последующем к развитию гипертензии [47]. Однако эти разработки выполнялись преимущественно на контингенте лиц зрелого и пожилого возраста. Молодые люди остаются недостаточно исследованными в этом отношении.

Между тем, такие данные крайне необходимы для совершенствования существующей системы диспансеризации в плане скорейшего внедрения подходов, обеспечивающих своевременную диагностику атеро- и артериосклероза на самом раннем этапе развития основных сосудистых заболеваний.

### **Цель исследования**

Изучить особенности проявлений артериальной гипертензии и её ассоциированность с сосудистой жесткостью, как главной детерминантой формирования фенотипов сосудистого старения у лиц молодого возраста с учетом основных факторов риска и дисплазии соединительной ткани.

### **Задачи исследования:**

1. Определить параметры артериосклероза по сердечно-лодыжечному сосудистому индексу у лиц молодого возраста с учетом уровня офисного артериального давления и профиля других факторов риска.
2. Изучить параметры атеросклероза по плече-лодыжечному индексу у молодых людей с учетом фенотипа сосудистого старения, уровня офисного артериального давления и профиля других факторов риска.
3. Оценить возможность формирования изолированного синдрома раннего сосудистого старения в отсутствие повышенного артериального давления у лиц молодого возраста с учетом дисплазии соединительной ткани.
4. Определить показатели сосудистой жесткости у молодых людей с различными вариантами асимметрии артериального давления в сосудистых бассейнах.
5. Сопоставить данные ризкометрии по результатам использования традиционных шкал с показателями сосудистой жесткости у лиц молодого возраста.
6. Оценить вклад дисплазии соединительной ткани в формирование увеличенной сосудистой жесткости у лиц молодого возраста при отсутствии повышенного артериального давления и избыточной массой тела.

### **Научная новизна исследования**

Впервые у лиц молодого возраста показано преимущество оценки сердечно-сосудистого риска по уровню сосудистой жесткости по сравнению с традиционными ризкометрическими шкалами.

Впервые определена встречаемость изолированного синдрома раннего сосудистого старения (EVA), изолированного повышения артериального давления и их сочетания среди молодых людей.

Впервые установлены количественные параметры сосудистой жесткости по показателю сердечно-лодыжечного сосудистого индекса для диагностики здорового, обычного и преждевременного сосудистого старения у лиц молодого возраста.

Впервые у молодёжи выявлены особенности ассоциации фенотипов сосудистого старения с дисбалансом артериального давления в сосудистых бассейнах.

Впервые установлены особенности сосудистого статуса у молодых лиц с повышенным артериальным давлением в зависимости от их массы тела и наличия дисплазии соединительной ткани.

Впервые сформирован алгоритм проведения комплексного ангиоскрининга сердечно-сосудистого здоровья, как основа для повышения эффективности дальнейших диспансерных мероприятий среди молодёжи.

### **Теоретическая и практическая значимость исследования**

Установленные данные дополняют имеющиеся представления о проведении традиционной рискометрии по основным факторам риска сердечно-сосудистого риска у лиц молодого возраста на доклиническом этапе развития основной кардиоваскулярной патологии с учетом такого показателя сосудистой жесткости как сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (CAVI). Эти данные говорят об эффективном применении интегративного подхода к изучению артериальной жесткости как фактору риска сердечно-сосудистых заболеваний. Предлагаемый показатель сосудистой ригидности может быть использован для оптимизации диспансерного наблюдения молодежи в качестве диагностического инструмента, наряду с уже существующими технологиями. На основании индекса CAVI, уровня артериального давления, роста-весовых показателей и показателей других факторов сердечно-сосудистого риска (курение, отягощенный семейный анамнез, дислипидемия и др.), а также этнической принадлежности и наличия дисплазии соединительной ткани предложен



дифференцированный подход к своевременному выявлению групп молодёжи с повышенным риском развития раннего доклинического атеро- и атеросклероза.

### **Методология и методы исследования**

Методологическую основу диссертационной работы составили научные труды отечественных и зарубежных авторов, в которых изложены некоторые аспекты современной комплексной диагностики ремоделирования сосудистой стенки, включая подходы своевременного выявления случаев преждевременного сосудистого старения под влиянием сердечно-сосудистых факторов риска. Настоящее диссертационное исследование представляет собой прикладной научный труд, решающий важную задачу совершенствования системы первичной профилактики основных сердечно-сосудистых заболеваний на доклиническом этапе патогенетического развития атеро- и атеросклероза. Объект исследования – лица молодого возраста с наличием различных факторов риска, из которых формировали группы сравнения по трём фенотипам сосудистого старения – здорового, обычного и преждевременного или синдрома EVA на основе оценки артериальной ригидности. Указанные группы сравнивались между собой по уровню АД и его дисбалансу в разных бассейнах, индексу массы тела, метаболическому статусу, этнической принадлежности, семейному анамнезу и пр. Также выделялись группы по наличию изолированного повышения АД, изолированного повышения сосудистой жесткости и их сочетанного присутствия. Предмет исследования: доклинические формы артерио- и атеросклероза, ассоциированные с различными факторами риска. В работе использовались традиционные методы эмпирического исследования (наблюдение, измерение, сравнение), специальные (проведение контурного анализа пульсовой волны интегративного формата, определение показателей баланса АД разных сосудистых бассейнов, регистрация параметров состава

тела, анализ некоторых внешних стигм дисэмбриогенеза, получение образцов капиллярной крови) и статистические методы.

Исследование проводилось на базе Центра здоровья и антивозрастной медицины научно-инновационного объединения Ставропольского государственного медицинского университета с 2019 года по 2022 год. Численность базы данных составила 346 человек, исследование согласовано и одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

### **Основные положения диссертации, выносимые на защиту:**

1. Реклассифицирующий потенциал сосудистой жесткости в сравнении с традиционными рискометрическими шкалами у лиц молодого возраста.
2. Наличие признаков раннего старения артериальной стенки по показателю сердечно-лодыжечного сосудистого индекса (CAVI) среди лиц молодого возраста.
3. Асимметрия артериального давления на конечностях и её ассоциация с сосудистой жесткостью у молодого контингента.
4. Гемодинамические варианты сердечно-сосудистой деятельности у молодого контингента с учетом уровня артериального давления и выявления синдрома раннего сосудистого старения.

### **Степень достоверности исследования**

Достаточный объем и грамотное формирование изучаемых выборок наблюдения, использование современных высокоинформативных методик исследования, соответствие статистического анализа результатов поставленным задачам обуславливают высокую степень достоверности полученных данных. Выводы и практические рекомендации вполне

аргументированы и логически следуют из полученных результатов выполненного исследования.

### **Практическое использование результатов исследования**

Результаты диссертации внедрены и применяются в учебном и диагностическом процессе кафедр факультетской терапии и пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, а также в лечебно-диагностической работе ГБУЗ СК «Городская клиническая поликлиника №1» и кардиологического отделения ГБУЗ СК «Городская клиническая больница №3» города Ставрополя.

### **Личный вклад автора**

Диссертант установил главные идеи, осуществил дизайн работы, выполнил доскональный анализ современной литературы по данной теме, методологические основы выполненного исследования, самостоятельно проанализировал и интерпретировал данные индивидуальных карт; сделал статистическую обработку данных с формулированием выводов и практических рекомендаций.

### **Публикации и апробация результатов работы**

По материалам диссертационной работы было опубликовано 24 научные работы, из них 6 статей в рецензируемых журналах, входящих в перечень ВАК, а также в международную базу данных Scopus.

Результаты диссертации были доложены и обсуждены на 6-й международной конференции по предгипертонии, гипертонии,

метаболическим нарушениям и сердечно-сосудистым заболеваниям (6th International Conference on Prehypertension, Hypertension, Metabolic Disorders and Cardiovascular Disease (Литва, Вильнюс, 2019); конгрессе Европейской Ассоциации предиктивной, превентивной и персонализированной медицины «EPMA World Congress 2019» (Чехия, Пльзень, 2019); образовательном курсе с международным участием «Концепция лидерства в здравоохранении» (Санкт-Петербург, 2020); V съезде терапевтов Северо-Кавказского федерального округа (Ставрополь, 2020); международном молодежном форуме «Неделя науки» (Ставрополь, 2019, 2020, 2021, 2022); образовательной интернет-сессии «Интернист», НМИЦ ТПМ (Москва, 2022); ежегодной итоговой научно-практической конференции терапевтов Ставропольского края «Рождественские встречи» (Ставрополь, 2023); форуме терапевтов СКФО «Диалоги о внутренней медицине» (Махачкала, 2023).

Апробация диссертации состоялась на межкафедральной конференции сотрудников кафедры факультетской терапии, пропедевтики внутренних болезней, клинической фармакологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России (Ставрополь, 2023).

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Выполненная диссертационная работа соответствует паспорту специальности 3.1.18. Внутренние болезни. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования данной специальности, пунктам 1-3.

## **ГЛАВА 1. АРТЕРИАЛЬНАЯ ЖЕСТКОСТЬ, КАК ГЛАВНАЯ ДЕТЕРМИНАНТА СОСУДИСТОГО СТАРЕНИЯ: ЕЁ СВЯЗЬ С ПОВЫШЕННЫМ АД И ДРУГИМИ ФАКТОРАМИ РИСКА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

Среди всех факторов ССР артериальная гипертензия (АГ) занимает особое место, так как именно она вносит максимальный вклад в развитие смертности населения во всех экономически развитых странах [30].

Проблема АГ, интенсивно изучаемая не одно десятилетие, чаще всего исследовалась на контингенте зрелого, пожилого и даже старческого возраста. Ранние особенности её становления у молодых людей изучены гораздо хуже, что, конечно же, не способствует разработке инновационных профилактических и лечебных технологий при АГ. Хотя уже есть данные, свидетельствующие, что АГ взрослых своими корнями уходит в молодые и даже детские годы [2, 11]. Поэтому очевидно, что для снижения негативных последствий этой проблемы, следует контролировать заболевание на самых ранних этапах его развития. Для этого важно выяснить особенности развития АГ у лиц молодого возраста в аспекте доклинической диагностики поражений органов-мишеней, включая сосудистую стенку. Особенно актуален такой подход с позиций взаимосвязи АГ молодых с развитием преждевременного сосудистого старения или синдрома EVA, главной детерминантой которого является сосудистая жесткость (СЖ).

Определение сосудистого возраста (СВ), основанное на оценке артериальной жёсткости, привлекает всё больше внимания исследователей, так как этот фактор риска (ФР) обладает весомым прогностическим потенциалом [46, 51].

Особое значение определение СВ имеет для молодых лиц, которые могут характеризоваться высоким относительным сердечно-сосудистым риском при наличии низкого абсолютного риска [192]. Но сохраняющаяся в России на высоком уровне кардиоваскулярная смертность, в том числе среди

трудоспособного населения, указывает на необходимость активизации наших усилий в сфере молодёжной первичной профилактики, ведь развитие атеросклероза начинается в среднем за тридцать лет до его клинических проявлений [14, 22].

Запоздавающая оценка ССР ведёт к доклиническому прогрессированию патологического процесса в сосудистом русле и отсутствию необходимого раннего превентивного вмешательства. На это неоднократно указывал профессор Р. Nilsson, который в аспекте разработанной им концепции сосудистого старения подчеркивал важность использовать такой шанс эффективного торможения этого процесса именно у молодёжи [91, 115, 144]. По этой причине следует налаживать систему раннего выявления среди молодых людей случаев преждевременного сосудистого старения или синдрома EVA, основанную на оценке таких маркеров васкулярной перестройки, как скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) или сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (cardio-ankle vascular index – CAVI). Последний параметр обладает несомненным преимуществом, так как не зависит от уровня АД на момент исследования [90].

Согласно теории сосудистого старения носители синдрома EVA соотносятся с группой высокого кардиоваскулярного риска [144]. Кроме этого, сосудистого фенотипа выделяются ещё как минимум два фенотипа по типу обычного и благоприятного или здорового сосудистого старения [115]. Представляется крайне актуальным использование такого диагностического подхода в рамках молодёжной диспансеризации, для чего необходимо изучение разных категорий пациентов, включая молодёжь, на предмет взаимоотношений СЖ и различных ФР, и в первую очередь артериальной гипертензии [171, 201] как самого значимого из всех факторов ССР.

## **1.1. Проблема артериальной гипертензии на современном этапе: особенности эпидемиологии, скрининга и прогностического потенциала**

Повышенное АД является основным фактором развития преждевременной смерти и причиной почти 10 млн. смертей и более чем 200 млн. случаев инвалидности в мире в целом [30, 84, 181].

Уровень САД  $\geq 140$  мм рт.ст. ассоциируется с повышением риска смертности и инвалидности в 70% случаев, при этом наибольшее число смертей в течение года, связанных с уровнем систолического АД, возникают вследствие ишемической болезни сердца (ИБС), ишемических и геморрагических инсультов [30]. Между уровнем АД и риском ССЗ существует прямая связь. Эта связь начинается с относительно низких значений – 110-115 мм рт. ст. для САД и 70-75 мм рт. ст. для ДАД [84].

На основании офисных значений АД установлено, что число больных АГ в мире составляло в 2015 г. – 1,13 млрд. [210], при этом более 150 млн проживают в Центральной и Восточной Европе. Распространенность гипертензии среди взрослого населения составляет 30-45% [85], при этом стандартизованная по возрасту распространенность составляла в 2015 г. – 24% среди мужчин и 20% среди женщин [210]. Такая высокая распространенность гипертензии одинакова во всем мире, она не зависит от уровня дохода и одинакова в странах с низким, средним и высоким уровнями дохода [85]. Гипертензия встречается чаще в пожилом возрасте, ее распространенность у лиц старше 60 лет составляет  $>60\%$  [85]. Поскольку наблюдаются процессы старения населения, широкая распространенность сидячего образа жизни (ОЖ) и увеличения массы тела, гипертензия будет продолжать расти во всем мире. Установлено, что к 2025 г. число больных АГ увеличится на 15-20%, достигнув почти 1,5 млрд. [18, 117].

Высокое ДАД ассоциируется с увеличением риска ССЗ и чаще является повышенным у более молодых ( $<50$  лет) пациентов. ДАД имеет тенденцию к понижению во второй половине жизни вследствие увеличения

артериальной жесткости, тогда как САД, как ФР, приобретает в этот период еще большее значение [124].

Показан вклад различных ФР в заболеваемость и смертность в российской популяции в 2016 году. Установлено, что смертность от ССЗ определяется в наибольшей степени артериальной гипертензией (АГ) (35%), ожирением (23%) и курением (13%). Наибольший экономический ущерб был ассоциирован именно с АГ (869,9 млрд. руб.) – 1,01% валового внутреннего продукта (ВВП), далее с ожирением (605,8 млрд. руб.) – 0,7% ВВП, курением >421,4 млрд руб. – 0,49% ВВП и низкой физической нагрузкой 273,0 млрд руб. – 0,32% ВВП [104].

Среда проживания человека, включая инфраструктуру, которая окружает его по месту проживания, оказывает значительное влияние на его поведение и здоровье, включая уровень АД. Доказано, что магазины и точки продажи алкоголя, табака, фастфуда оказывают негативное влияние на образ жизни, способствуя росту курения и потребления табака (в т.ч. среди молодежи), потребления фастфуда и ожирения с развитием АГ, в то время как рынки по продаже овощей и фруктов и инфраструктура для занятий физической активностью ассоциированы с позитивными изменениями характера питания и уровня физической активности в сочетании со снижением уровня АД [70, 188, 190].

В большинстве случаев АД повышается бессимптомно, поэтому обоснован скрининг различных групп взрослого населения, включая лиц молодого возраста, то есть  $\geq 18$  лет, для активного выявления случаев АГ. Её широкая распространенность является ещё одним аргументом в пользу скрининговой диагностики [30].

В последнее время эксперты также указывают на целесообразность раннего выявления доклинического поражения различных органов-мишеней, среди которых особое место занимает артериальная стенка. В этом аспекте интересен спор относительно того, что первично, а что вторично – АГ или повышение сосудистой жесткости [187]?



Действительно, некоторые данные современной литературы указывают на то, что повышенная артериальная жесткость, измеряемая по скорости распространения ПВ, предшествует развитию гипертонии [47]. Кроме того, оценка артериальной жесткости является весьма полезной у пациентов с гипертонией, поскольку повышение сосудистой ригидности приводит к передаче увеличенного пульсового давления на нижележащие отделы сердечно-сосудистой системы, включая жизненно важные конечные органы-мишени, что способствует их ускоренному повреждению при АГ [42].

Представленные данные современной литературы однозначно свидетельствуют о целесообразности изучения АГ у лиц молодого возраста для формирования эффективной системы ранней доклинической диагностики этого заболевания. Такой подход необходим для совершенствования дальнейших превентивных вмешательств в аспекте их индивидуализации с учетом профиля выявленных факторов риска у каждого молодого человека. Такая индивидуализация кроме выявления традиционных факторов риска подразумевает своевременную оценку сосудистой жесткости, которая отличается важной ролью как в деятельности всей сердечно-сосудистой системы, так и в прогрессировании основной кардиоваскулярной патологии и развитии её осложнений.

## **1.2. Проблема сосудистой жесткости на современном этапе: особенности эпидемиологии, скрининга и прогностического потенциала**

Показатель СЖ всё интенсивнее изучается в последнее время, так как на текущий момент в разных странах выполнено немало крупных проспективных исследований, подтверждающих наличие весомого прогностического потенциала у этого параметра функционального состояния сердечно-сосудистой системы [46, 208].

Уже продемонстрирована возможность предсказания следующих клинических состояний при использовании результатов определения СЖ. Ниже приводим установленные варианты прогнозирования:

1. Прогнозирование начала развития артериальной гипертензии [47, 164];
2. Прогнозирование сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у здоровых пожилых людей [110];
3. Прогнозирование смертности у пациентов с АГ [48];
4. Прогнозирование смертности и прогрессирования заболеваний почек у пациентов с хронической болезнью почек [62];
5. Прогнозирование развития когнитивных дисфункций, включая деменцию [55];
6. Прогнозирование сердечно-сосудистой и общей смертности у пациентов с сахарным диабетом (СД) и нарушением толерантности к глюкозе [161];
7. Прогнозирование появления ИБС у пациентов с диабетом и без него [147].

При этом большая часть эпидемиологических исследований, основанных на оценке артериальной жесткости, выполнены с использованием такого показателя как СРПВ, измеренной в каротидно-феморальном формате (cfPWV) [46]. Однако уже накоплены данные, подтверждающие прогностическое значение артериальной жесткости, полученные с помощью плече-лодыжечной СРПВ (baPWV) [161], а также САVI [56] и артериальной растяжимости по данным ультразвуковой или магнитно-резонансной томографии [45, 86].

Измерение артериальной жесткости в обычной медицинской практике важно для оценки прогрессирования атеросклероза, который подразумевает развитие нарушений со стороны медиальной сосудистой оболочки. Для определения состояния интимы используется еще один показатель – лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ), который широко

применяется в практической работе, как правило, для выявления поражения органов мишеней. Аномально высокий ЛПИ ( $>1,4$ ) указывает на наличие артериальной кальцификации в меди, а также связан с плохим прогнозом. Низкий уровень ЛПИ (т.е.  $<0,9$ ) указывает на болезнь артерий нижних конечностей, включая прогрессирующий атеросклероз [94, 100], и имеет прогностическое значение для сердечно-сосудистых событий [96], связанных с почти в два раза большей 10-летней смертностью от ССЗ и повышенным уровнем коронарных событий. Интересные результаты получены при исследовании 7898 участников на предмет особенностей поражения органов мишеней при артериальной гипертензии в отношении встречаемости атеро- и артериосклероза по данным определения СРПВ и ЛПИ. Среди носителей артериальной гипертензии повышенная СРПВ была наиболее распространенным ФР (до 60%), тогда как низкий лодыжечно-плечевой индекс был заметно менее распространенным явлением ( $<5\%$ ) [121]. Авторы также подчеркивают, что показатель ЛПИ ниже у женщин и афроамериканцев, и требуется учёт половых и расовых особенностей при анализе результатов таких измерений. Наконец, у людей с диабетом ЛПИ может быть ложно повышен из-за медиальной артериальной кальцификации [86].

Точная оценка сердечно-сосудистого риска является краеугольным камнем современной профилактической медицины. Текущее прогнозирование сердечно-сосудистого риска включает в себя системы оценки, основанные на различных сердечно-сосудистых факторах риска. Эксперты всё чаще задумываются – может ли стратификация риска с использованием артериальной жесткости привести к лучшей оценке сердечно-сосудистого риска? Уже показано, например, что артериальная жесткость, измеренная с помощью САVI, имеет независимое прогностическое значение в аспекте оценки риска развития различных сердечно-сосудистых событий. Причем, его предсказательный потенциал оказался выше, чем у традиционных факторов риска [46]. По этой причине

указанные авторы предлагают использовать СЖ в качестве промежуточной конечной точки в процессе проведения соответствующих исследований. Показано также, что САVI повышен в различных группах населения, которые подвержены высокому риску развития сердечно-сосудистых заболеваний [59, 88]. В аспекте темы выполненного нами исследования особый интерес представляют данные об особенностях взаимосвязи повышенной СЖ и АГ. Часть авторов считает, что артериальная жесткость, как и микрососудистая и эндотелиальная функция предсказывают будущую артериальную гипертензию, предполагая, что эти переменные предшествуют увеличению АД [47, 122].

Особый интерес для нас представляют публикации, посвященные оценке связи конечных точек в развитии сердечно-сосудистой патологии с таким показателем СЖ как САVI. Например, систематический обзор, выполненный К. Matsushita и соавт. в 2019 г. [76], основанный на данных 26 исследований, посвящен изучению взаимосвязи между САVI и развитием ССЗ. При этом большинство из них включали группы пациентов с высоким риском ССЗ. Девять были проспективными исследованиями, и их объединенные результаты показали наличие наиболее значимой связи между высокими значениями САVI и повышенным риском ССЗ и присутствие менее выраженной связи со смертностью от всех причин в трех исследованиях [37, 67, 93].

В 17 перекрестных исследованиях значения САVI были выше у тех, у кого преобладает ССЗ, чем у тех, у кого их нет. Авторы полагают, что поскольку САVI оценивает артериальную жесткость, как важный патофизиологический аспект в развитии ССЗ, неудивительно, что проспективные исследования в обсуждаемом систематическом обзоре продемонстрировали более очевидные ассоциации с ССЗ, чем со смертностью от всех причин. Эта картина наблюдалась и для других показателей жесткости артерий, включая СРПВ, которая в настоящее время считается неинвазивной эталонной стандартной мерой жесткости артерий

[132, 208]. Вместе с тем, следует помнить, что этот показатель зависит от уровня, текущего АД в момент определения сосудистой жесткости.

Ни одно из трех исследований, включенных в другой обзор [37, 67] исследующих САVI и смертность от всех причин, также не выявило значительных ассоциаций. Это наблюдение контрастирует с систематическими обзорами, демонстрирующими значительные ассоциации некоторых параметров артериальной жесткости, таких как cfPWV и baPWV [159] со смертностью. Однако следует отметить, что в трех исследованиях, исследующих связь между САVI и смертностью, исследовались особые группы населения, такие как пациенты на диализе [37, 67].

Поэтому оправданы крупные проспективные исследования с различными исследуемыми группами населения, оценивающими связь между САVI со смертностью.

С другой стороны, включение жесткости артерий нижних конечностей можно считать атрибутом САVI, поскольку жесткость упругой артерии (т.е. жесткость аорты), но не жесткость мышечной артерии (т.е. жесткость артерии нижних конечностей), по-видимому, независимо связана с сердечно-сосудистым риском [113]. Тем не менее, практические последствия этого вопроса при оценке рисков развития ССЗ все еще неясны и требуют проведения дальнейших исследований. Следует также иметь в виду, что в нескольких исследованиях сообщалось, что такой показатель СЖ как baPWV, включающая оценку артерии нижних конечностей, предсказывает риск развития ССЗ независимо от традиционных факторов риска [76].

Исследование К. Matsushita и соавт. (2019 г.) по сути, представляет первый систематический обзор, исследующего связь результатов САVI и сердечно-сосудистых заболеваний. САVI был выше у пациентов с ССЗ, чем у лиц без этой патологии. Поскольку в большинстве исследований, обсуждаемых в этом обзоре [76], изучались пациенты с высоким ССР из Азии, необходимы дальнейшие исследования среди населения и в неазиатских странах.

В целом представленные выше данные анализа современной литературы убедительно демонстрируют наличие у показателей СЖ несомненного прогностического потенциала в отношении тех или иных конечных точек, как исходов изучаемого патологического процесса в виде атеро- и атеросклероза. При этом большинство исследований выполнено на лицах с явной сердечно-сосудистой патологией, протекающей нередко с развитием соответствующих тяжелых осложнений. Так как основная сердечно-сосудистая патология начинает развиваться в среднем за 30 лет до манифестации атеро- и атеросклероза, то представляется весьма актуальным изучить сосудистый статус у лиц молодого возраста во взаимосвязи с наиболее значимыми ФР, среди которых особое место, как уже говорилось выше, занимает АГ. Оценка сосудистой жёсткости, включая показатель САVI, особенно полезна у молодых людей потому, что может быть использована для более эффективного формирования групп ССР на раннем доклиническом этапе развития патогенетического кардио-васкулярного континуума.

Таким образом, представленные выше данные современной литературы указывают на весомую значимость оценки СЖ для прогнозирования риска развития разнообразных сердечно-сосудистых событий, включая инфаркт миокарда, мозговой инсульт, остановку сердца и пр. Но при этом изучались эти аспекты в основном у лиц зрелого, пожилого и старческого возраста, у которых показатель СЖ использовался как одна из переменных величин, влияющих на риск развития указанных исходов. Понятно, что молодёжь в указанном аспекте практически не изучалась, так как было непонятно, какой исход в этом возрасте может быть конечной точкой. Лишь в последнее время показано, что в подобных исследованиях для молодого контингента показатель СЖ вполне подходит на роль суррогатной конечной точки как изучаемый исход доклинического сосудистого ремоделирования в таком возрасте. Весьма актуально изучение

артериальной ригидности у молодёжи в аспекте возможного влияния на неё основных ФР, включая АГ.

### **1.3. Концепция синдрома раннего сосудистого старения (EVA), феномен SUPERNOVA и перспективы их использования в сфере превентивной медицины**

С возрастом изменения, происходящие в артериальной стенке, ведут к старению сосудов, причем у некоторых к преждевременному или раннему старению сосудов по типу синдрома EVA [91, 102, 103, 148, 202].

Биологическое старение у человека – общее явление, затрагивающее все органы. Но считается, что сосудистая стенка начинает стареть раньше других органов и систем [184], что делает особо важным использование диагностики синдрома EVA на раннем этапе доклинической диагностики в рамках диспансерных мероприятий среди молодёжи.

Р.М. Nilsson и соавт. в 2008 г. [148] определили различные компоненты EVA, включая атеро- и атеросклероз с последующим образованием бляшки и сужением сосудов.

Недавний научный обзор, выполненный Р. Lacolley и соавт. в 2017 г. подтвердил важность изменений гладкомышечных клеток сосудов (VSMC) в отношении повышения жесткости артерий [205]. Эти авторы утверждают, что первыми компонентами, способствующими укреплению артерий, являются белки внеклеточного матрикса (ECM), которые поддерживают механическую нагрузку, в то время как вторыми важными компонентами являются VSMCs, которые не только регулируют активность актомиозина для сокращения, но и опосредуют так называемую механотрансдукцию в гомеостазе клетки-ECM. По-видимому, пластичность VSMC и передача сигналов как в проводящих, так и в резистивных артериях имеют большое значение для физиологии нормальных и быстро стареющих сосудов. Этот процесс также включает в себя архитектуру белков цитоскелета и фокальную

адгезию, тесное взаимодействие крупных и мелких артерий, что приводит к повреждению органов-мишеней, а воспалительный процесс ускоряет кальцификацию или атеросклероз [205].

За последние годы накопилось немало доказательств того, что артериальная жесткость, которая является промежуточной конечной точкой в изучении исходов и независимым предиктором ССЗ и сердечно-сосудистой, а также общей смертности, может быть использована в качестве важного показателя старения сосудов и суррогатной конечной точки [46, 49, 113, 130, 208].

Эксперты считают, что синдром EVA может быть диагностирован у пациентов с аномально высокой для их возраста и пола жесткостью артерий. Таким образом, EVA являет собой увеличенную способность накапливать нарушения артериальной стенки в ответ на отрицательные факторы, такие как метаболический, механический, окислительный и химический стресс. То есть сосудистая ригидность, оцениваемая с помощью скорости пульсовой волны, САVI и других показателей, есть интегратор разнообразных нарушений, развившихся в артериальной стенке под действием различных ФР. Ригидность аорты как показатель повреждения сосудистой стенки по типу атеросклероза объединяет как воздействие факторов риска, так и восприимчивость самой стенки к этим факторам. Играет роль и длительность их воздействия. Упомянутые показатели – cfPWV, САVI и другие – оценивают не только текущее повреждение как продукт возраста, негативных факторов и исходной предрасположенности к ним, но и его уменьшение, когда осуществляются превентивные или терапевтические вмешательства. Сосудистую ригидность ещё обозначают реализованным ФР. Поэтому определение артериальной жесткости имеет более высокую прогностическую ценность для кардиоваскулярных событий, чем традиционные оценки сердечно-сосудистого риска [46, 48, 49, 208].

Недавно выполненные исследования увеличили список факторов, влияющих на сосудистую стенку в плане повышения её сосудистой



жесткости. Значительная их часть относится к традиционным факторам риска – или не модифицированным, таким как этническая принадлежность, хронологический возраст, пол, личная история и семейная история, или модифицируемым, таким как АД, сахарный диабет, дислипидемия и курение [20, 167].

Накапливается все больше доказательств существования концепции т.н. «непрерывной петли» между большими и малыми артериями, которая отражает два варианта развития патофизиологических событий в рамках сердечно-сосудистого континуума – либо ФР приведут к увеличению урона стенки за счет увеличения уровня АД, либо они же приведут к увеличению уровня АД за счет повреждения артериальной стенки. Таким образом, проявление крайних сосудистых фенотипов (EVA или SUPERNOVA) является продуктом взаимодействия между (1) структурными изменениями артериальной стенки, которые обычно связаны с возрастом, и (2) механизмами, которые ускоряют или замедляют этот процесс, соответственно. С учетом этих механизмов высокий уровень АД не является исключительным условием для развития синдрома EVA. Например, EVA может быть вызван хроническим воспалительным заболеванием кишечника [58, 168] у пациентов с высоким уровнем СРПВ, несмотря на нормальное АД.

Исследование сердечно-сосудистой системы у молодых финнов показало, что метаболический синдром в детском и подростковом возрасте (от 9 до 18 лет) предсказывал уровень артериальной жесткости, измеряемой как СРПВ, 21 год спустя, то есть в возрасте 30-39 лет. Кроме того, коррекция детского метаболического синдрома была связана со снижением жесткости артерий во взрослом возрасте [137]. Эти данные важны, потому что длительное увеличение жесткости артерий предсказывает развитие артериальной гипертензии, которая, в свою очередь, увеличивает жесткость артерий. Впервые это было продемонстрировано у взрослых людей среднего возраста (60 лет), участвующих во Framingham Heart Study [47], а совсем недавно подтверждено у молодых нормотензивных взрослых финнов (30-45

лет) [165]. В обоих случаях оценка СЖ улучшила прогнозирование риска артериальной гипертензии за пределами традиционных сердечно-сосудистых факторов риска.

Отсутствие достаточной физической активности также является важным фактором, определяющим траекторию артериальной жесткости. Несколько исследований подтвердили связь сидячего образа жизни с повышением артериальной жесткости у взрослых. При этом авторы подчеркивают важность учета пожизненной траектории, начиная еще с детства до взрослой жизни, потому что профилактические меры особенно эффективны если они предприняты на ранней стадии жизненного цикла [90, 102, 164]. Регулярные физические упражнения (особенно аэробные упражнения) снижают жесткость артерий [40, 176] за счет повышения доступности NO в эндотелии и уменьшения хронического слабовыраженного сосудистого воспаления. Мета-анализ рандомизированных контрольных испытаний [109] показывает, что аэробные упражнения уменьшают артериальную жесткость у пациентов с ССЗ.

Несколько исследований показали влияние на развитие синдрома EVA социальных аспектов, таких как профессиональный статус, воспринимаемый стресс и социальная депривация [82, 162].

Влияние снижения потребления соли (с краткосрочными вмешательствами) на артериальную жесткость было рассмотрено в метаанализе 11 рандомизированных клинических испытаний с кроссовером [108]. В результате зарегистрировано, что снижение ежедневного потребления соли на 5,2 г ( $\text{Na}^+$  89,3 ммоль/сут) способно независимо уменьшать СРПВ в среднем на 2,8%. Таким образом, значительное сокращение потребления соли приводит к определенному снижению скорости пульсовой волны и, возможно, к дальнейшему уменьшению частоты развития сердечно-сосудистых событий [17, 98].

Увеличения уровня натрия во внеклеточной жидкости, даже в случае сохранения её осмолярности, сопровождается увеличением жесткости

клеток эндотелия [182], и способствует снижению продукции эндотелием природного вазодилатора – оксида азота. Установлено, что при уровне потребления 250 ммоль натрия (около 14,6 г) [98] имеет место увеличение продукции его эндогенного ингибитора диметил-L-аргинина [39, 175].

Диетическое ограничение калорий (ОК) – еще одна интересная стратегия. Несколько экспериментальных моделей с ОК показывали увеличение продолжительности жизни и снижение развития ССЗ за счет улучшения эндотелиальной и сердечной функций, а также уменьшения артериальной жесткости [72, 156]. В отсутствии единообразного определения ОК различные группы использовали разные условия протокола – снижение от 10 до 40% обычного потребления калорий или же прерывистый формат такого снижения, тем не менее, показано позитивное воздействие ОК на артериальную ригидность. Авторы полагают, что преимущество ОК связано с активацией клеточных эндогенных антиоксидантных и противовоспалительных механизмов, сохраняющих более молодой фенотип на уровне клеточного статуса сосудистой стенки [156]. Эти механизмы обуславливают взаимосвязь между жесткостью эндотелиальных клеток, региональной жесткостью артерий и жесткостью больших артерий [127, 205].

Хотя исследование CALERIE (Комплексная оценка долгосрочных последствий снижения потребления энергии) не включало прямое измерение артериальной функции, но его результаты впервые продемонстрировали у людей непосредственное влияние ОК на те же механизмы, которые уменьшают повреждение артерий, и могут привести к снижению сердечно-сосудистого риска на 30% в конце двухлетнего вмешательства по коррекции пищевого калоража [33, 73].

Представленные в этой подглаве данные современной литературы позволяют убедиться в перспективности формирования системы скрининговой оценки СЖ для раннего доклинического выявления лиц-носителей синдрома EVA для последующего индивидуализированного превентивного вмешательства по его коррекции под динамическим

контролем показателя сосудистой ригидности. При наличии данных литературы о позитивном влиянии коррекции основных ФР такой подход представляется вполне реалистичным. Однако, сосудистый статус у лиц молодого возраста до сих пор остается недостаточно изученным.

#### **1.4. Артериальная гипертензия и синдром EVA: взаимосвязь, возможные механизмы сосудистого старения и новые мишени профилактических и терапевтических вмешательств**

Пациенты с эссенциальной гипертензией имеют повышенный риск ССЗ не только из-за гемодинамической перегрузки, вызванной повышенным артериальным давлением, но и из-за того, что гипертензия часто сочетается с рядом ФР у одного человека. Довольно часто АГ встречается одновременно с нарушениями жирового и углеводного обмена [34, 207]. Такое сочетание часто называли метаболическим синдромом, базируясь на его определении 2009 г. в аспекте комбинации и абдоминального ожирения, гипергликемии, дислипидемии и повышенного АД [119]. Теперь же концепция метаболического синдрома нередко подвергается критике, по причине того, что синдром – это по сути сумма компонентов для прогнозирования риска развития различных сердечно-сосудистых событий [194].

Синдром преждевременного сосудистого старения (EVA) впервые описан в 2008 г. [143, 148], после чего последовал ряд исследований, в которых синдром EVA оценивался как плодотворная концепция для обоснования новых патогенетических механизмов и целей современного лечения. Основной детерминантой синдрома EVA является артериальная ригидность, измеряемая с помощью скорости пульсовой волны (PWV) между двух точек или сердечно-лодыжечного сосудистого индекса (CAVI), которые можно определить с помощью ряда современных диагностических устройств [42, 151, 196]. Второй показатель имеет несомненные плюсы, так как не зависит от величины текущего давления в момент его измерения.

Эластический потенциал аорты можно оценить также с помощью ультразвука и магнитно-резонансной томографии (МРТ).

### *Факторы, определяющие жесткость артерий*

Популяционные исследования продемонстрировали наличие тесной корреляции между уровнем АД и степенью ригидности артерий (PWV в аорте); чем выше плечевое или центральное давление, тем выше уровень PWV в аорте. Так как гемодинамические факторы играют значимую роль в морфологическом и функциональном статусе стенки артерий, то нет сомнений в том, что АГ является существенным фактором, определяющим уровень СЖ [147]. Однако в некоторых исследованиях также было задокументировано, что ряд негемодинамических факторов, связанных с метаболизмом глюкозы и хроническим воспалением, также имеют важное значение для уровня СЖ [118, 150]. Проспективные исследования показали, что повышенное АД может не только предсказывать будущую жесткость артерий, но и то, что СЖ также может предсказывать возникновение артериальной гипертензии [47, 133], а также возникновение диабета 2 типа [53]. Эти данные показывают тесную связь между этими сущностями. Например, генетические исследования продемонстрировали, что наследственный показатель риска гипергликемии, как фенотипический признак в пожилой популяции, не страдающей диабетом, независимо связан с артериальной жесткостью, оцениваемой по СРПВ [35]. Это может означать, что если существует истинный причинно-следственный механизм, то лечение, направленное на этот механизм, может также уменьшить артериальную жесткость помимо эффекта снижения артериального давления как такового.

В результате многолетнего изучения особенностей взаимовлияния АГ и сосудистого старения профессор P. Nilsson в 2020 г. [145] сформулировал

несколько важных положений о доказательствах наличия тесной связи между двумя параметрами:

1. АГ может предиктировать СЖ и наоборот;
2. Нарушения в сосудистой стенке, способствующие повышению артериальной жесткости, ассоциируются с сосудистым ремоделированием и способствуют развитию циркуляторных нарушений;
3. В молодые годы как на предшествующем этапе может встречаться как сосудистая дисфункция в виде увеличения артериальной жесткости, так и повышение АД;
4. Антигипертензивная терапия способствует снижению СЖ, а современные антидиабетические препараты, оказывающие благоприятное воздействие на артериальную стенку, могут снижать как офисное, так и амбулаторное АД.

#### *Как определить наличие синдрома EVA?*

Возможные подходы к диагностике синдрома EVA до сих пор обсуждаются [102]. Так как повышенная СЖ является главной характеристикой этого синдрома, то авторы предлагают определять носителей синдрома EVA с позиций разных вариантов интервального анализа, то есть как лиц, входящих в верхние 10, 20 или 25% выборки распределения того или иного показателя СЖ. Для сравнения полученных данных в Европе сформирована своеобразная эталонная выборка лиц с измеренной СРПВ [97]. В ряде исследований и мета-анализах показано, что СРПВ служит предиктором как фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий, так и общей смертности [46, 81, 208]. По-видимому, прогностическая сила СРПВ более выражена у субъектов среднего возраста по сравнению с пожилыми людьми, где избирательное смещение выживаемости может влиять на результаты наблюдений [46]. Особенности старения организма в целом и сосудистой системы в

частности может быть более заметным у лиц среднего возраста, и это связано с ССР. Поэтому в европейских рекомендациях упоминается полезность определения СРПВ, хотя и с более низким уровнем доказательности, чем, например, измерение артериального давления, которое является давно установленным фактором риска [30]. Поскольку нарушение метаболизма глюкозы тесно связано со старением сосудов при измерении с помощью СРПВ [118, 150], имеет смысл предложить измерение уровня глюкозы натощак или даже пероральный тест на толерантность к глюкозе (ПГТТ, 75 г глюкозы) как фактор риска, например, после инфаркта миокарда. Даже если хроническое воспаление имеет важное значение для развития синдрома EVA, сегодня нет единого мнения о том, следует ли измерять биомаркеры воспаления в клинической и превентивной практике.

#### *Механизмы, лежащие в основе изменения артериальной жесткости*

В нескольких исследованиях была задокументирована связь хронического воспаления с повышенной жесткостью артерий и СРПВ; например, при ревматоидном артрите и воспалительных заболеваниях кишечника (язвенный колит и болезнь Крона) [58, 64]. Предполагается, что хроническое воспаление и повышенный окислительный стресс оказывают негативное влияние на белки и структуру артериальной стенки, а также на нарушение механизма вазодилатации.

#### *Факторы в раннем возрасте, влияющие на артериальную жесткость и развитие синдрома EVA*

Новым аспектом EVA является гипотеза о том, что факторы раннего развития, такие как рост плода, масса тела при рождении с поправкой на гестационный возраст, недоношенность и послеродовой рост, могут влиять в дальнейшем как на жесткость артерий, так и на регуляцию артериального

давления [101, 183]. В одном недавнем исследовании, проведенном в Австрии, обнаружено, что эти факторы раннего возраста являются прогностическими для появления синдрома EVA у подростков (средний возраст 16 лет) [193]. Продолжаются дебаты – лежат ли генетические факторы риска в основе связи между гипертонией родителей и наличием того же признака у их потомства – когда низкий вес при рождении является всего лишь маркером этого признака [135]. Или факторы окружающей среды играют наиболее важную роль, т.е. питание матери потребление калорий и образ её жизни (курение и алкоголь) [186]. Авторы приходят к мысли, что скорее всего генетические факторы формируют фоновую структуру, в то время как факторы окружающей среды (эпигенетика) могут играть модифицирующую роль в формировании обсуждаемого фенотипического исхода.

В целом, можно сказать, что ряд международных экспертов сходятся на заключении, что концепция синдрома EVA обогатила текущую исследовательскую деятельность в плане направления изучения новых механизмов риска развития ССЗ [103], а также вдохновила исследователей на поиск новых целей профилактического лечения для дальнейшего снижения риска сердечно-сосудистой патологии сверх того, что может быть достигнуто обычным контролем традиционных факторов риска. Эксперты считают, что скрининг различных групп населения на предмет выявления носителей синдрома EVA вполне реален и выполним [120] и в этом плане, по мнению экспертов, особое внимание следует уделять лицам молодого возраста. Вместе с тем, ведущие специалисты указывают, что дальнейшие шаги должны быть сделаны научным сообществом в отношении изучения здорового сосудистого старения или даже сверхнормального сосудистого старения (SUPERNOVA), чтобы понять механизмы эффективной васкулярной протекции у носителей таких благоприятных сосудистых фенотипов. Эти знания необходимы для эффективного поиска новых целей для эффективного осуществления раннего превентивного вмешательства.



## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Формирование материала в виде групп наблюдения и выбор методов их изучения предопределялся целью и задачами исследования, которые касались мало изученной проблемы доклинического атерогенеза у лиц молодого возраста, соответствующих самому раннему этапу развития патогенетического сердечно-сосудистого континуума. Указанную проблему мы изучали с позиций особенностей доклинического сосудистого ремоделирования по типу атеросклероза с оценкой артериальной ригидности, которая является главной детерминантой сосудистого старения в виде того или иного его фенотипа. Баланс АД в основных сосудистых бассейнах, отражающий преимущественно процесс атеросклероза при использовании лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ), изучен нами во взаимоотношении с фенотипами старения. Нас также интересовала связь перестройки артериальной стенки у молодёжи с основными ФР и в первую очередь с АГ, вносящей наиболее весомый вклад в развитие атерогенеза в целом.

### 2.1. Материал исследования

Обследовано 346 лиц молодого возраста (131 юношей и 215 девушек) в возрасте от 18 до 25 лет (средний возраст  $21,4 \pm 1,2$  лет) на базе Университетского центра здоровья и антивозрастной медицины научно-инновационного объединения СтГМУ (рис. 1).

Критерии включения:

- возраст от 18 до 25 лет;
- информированное добровольное согласие на обследование.

Критерии исключения:

- беременные и кормящие женщины;
- вторичная артериальная гипертензия, хронические некоронарогенные

заболевания миокарда, бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, язвенная болезнь желудка и/или 12-ти перстной кишки, аллергические реакции, хроническая ревматическая болезнь сердца, пр.;

- наличие острых респираторных и обострения хронических инфекционно-воспалительных заболеваний на момент исследования;
- занятия профессиональным спортом;
- отказ пациента от участия в исследовании.

Диссертационное исследование проведено согласно требованиям биомедицинской этики в соответствии с Женевской конвенцией о правах человека (1997), Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (2000), на основании разрешения локально-этического комитета ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России, с применением информированных согласий пациентов.

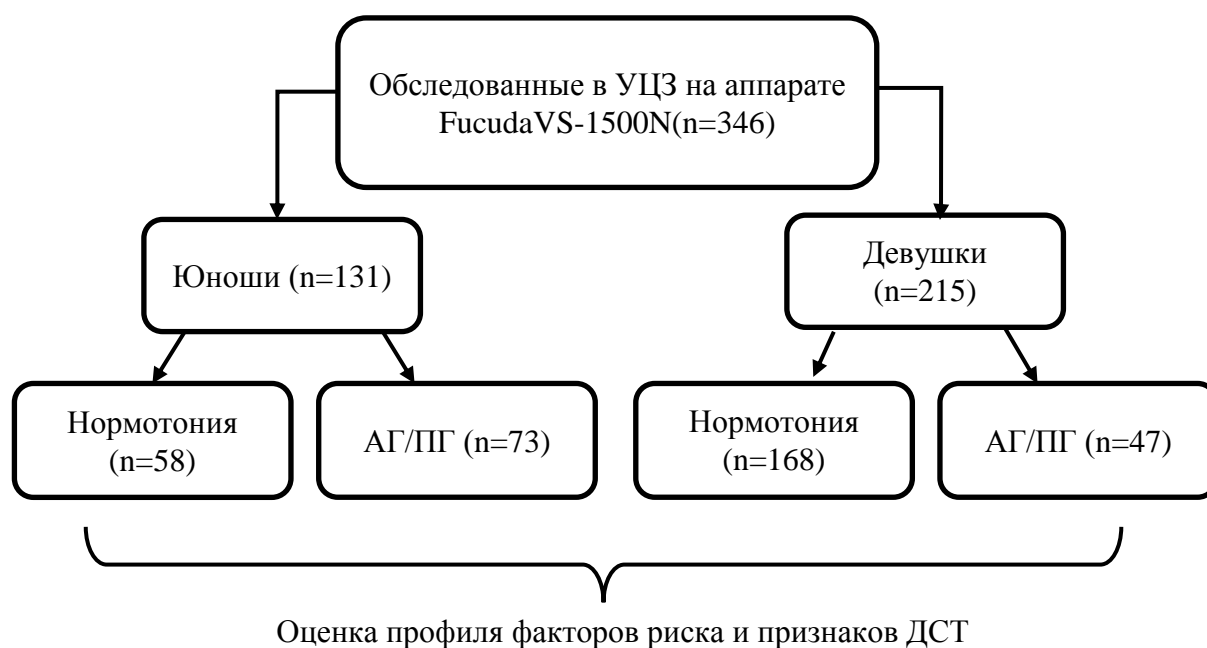


Рисунок 1 – Дизайн исследования в зависимости от уровня офисного артериального давления

Этапы:

1. Оценка возможностей показателя сосудистой жесткости в рискометрии у лиц молодого возраста;

2. Определение фенотипов сосудистого старения у молодых людей с позиций их офисного артериального давления;
3. Оценка ассоциаций АГ и других факторов риска с вариантами сосудистого старения у лиц молодого возраста;
4. Определение соотношений синдрома EVA и асимметрии АД в аспекте ассоциаций атеро- и артериосклероза;
5. Выделение гемодинамических вариантов с учетом СЖ и офисного АД как основных показателей функционального скрининга молодёжи;
6. Оценка особенностей АГ и СЖ у лиц молодого возраста с позиций их массы тела.

В соответствии с задачами был сформирован дизайн исследования. Лица молодого возраста были разделены в зависимости от уровня АД на 2 группы: нормотония и артериальная гипертензия/прегипертензия (АГ/ПГ) с учетом пола, после чего был выполнен ряд указанных этапов их комплексного обследования (рис. 1).

Патогенетический континуум заболеваний сердечно-сосудистой системы, как известно, отражает ход событий в артериальной стенке от доклинических изменений, начинающихся с молодого возраста, до явной клинической манифестации сердечно-сосудистых событий, которые имеют место в зрелые годы жизни. В РФ подавляющее большинство исследований посвящено изучению атеросклероза на его этапах с явными клиническими проявлениями в рамках болезнь-ассоциированной медицины или реактивной медицины. Наша же разработка отражает попытку изучить проявления доклинического атерогенеза во взаимосвязи с его основными ФР в рамках здоровье-ориентированной медицины, которая открывает возможность формирования подходов к предиктивной диагностике артерио- и атеросклероза и его индивидуализированной профилактике на самых ранних этапах развития сердечно-сосудистой патологии.

## 2.2. Методы исследования

Основываясь на поставленные цель и задачи исследования, был подобран комплекс методов исследования, позволяющий получить объективное представление о следующих параметрах сердечно-сосудистого статуса у лиц молодого возраста:

- сосудистой ригидности, которая расценивается как современный маркер атеросклероза;
- вариантах сосудистого старения, включающих здоровое, обычное и раннее сосудистое старение или синдром EVA;
- балансе АД в четырех сосудистых бассейнах тела, включая его асимметрию между руками, а также его соотношение между нижними и верхними конечностями. Эти параметры, по мнению современных экспертов, отражают развитие атеросклероза;
- особенностях индивидуального профиля основных ССР;
- уровне ССР с учетом молодого возраста;
- показателях компонентного состава тела для верификации случаев с повышенным ИМТ;
- проявлениях ДСТ из перечня наиболее значимых диагностических признаков, представленных в последних российских рекомендациях [9, 200].

Осуществление такого комплекса подходов у молодёжи позволит получить принципиально новую информацию о состоянии сосудистой стенки и параметрах гемодинамики с учетом профиля ФР на самом раннем этапе атерогенеза, что дает реальную возможность оптимизировать формирование групп с повышенным ССР среди лиц молодого возраста.

### 2.2.1. Исследования параметров сосудистой ригидности

В международных рекомендациях по диагностике и лечению артериальной гипертензии начиная с 2013 года для оценки субклинического повреждения органов-мишеней было предложено добавить измерение

сосудистой жесткости. Тогда такую оценку предлагалось выполнять исключительно на основе каротидно-феморальной скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) [27]. Однако в обновленных руководящих принципах в 2018 году показатель СРПВ не был рекомендован для рутинных клинических условий, поскольку он был признан клинически не практичным, в частности, в виду как этических особенностей выполнения такого измерения, так и технической неточности при измерении каротидного и бедренного пульса вследствие влияния текущего АД на показатель сосудистой жесткости в момент её измерения [30].

Для интегративного измерения жесткости аорты, бедренной артерии и большеберцовой артерии был разработан сердечно-лодыжечный сосудистый индекс – CAVI (cardio-ankle vascular index). Индекс CAVI более удобен для пациентов, потому что паховая область не подвергается наложению датчика во время обследования в сравнении с измерением СРПВ [89]. Индекс CAVI, измеренный с помощью устройства VaSera модель VS-1500N (Fukuda Denshi, Япония), используемого в диссертационной работе, был предложен в качестве индекса артериальной жесткости, не зависящего от уровня АД на момент измерения, а также он имеет низкую операторскую зависимость [74]. Из-за процедурного преимущества и простоты использования эта методология имеет более высокий потенциал для включения в рутинные клинические условия [74]. Кроме того, CAVI может иметь более высокую воспроизводимость, чем СРПВ в различных сосудистых бассейнах [36, 71]. Так же показатель СРПВ не отражает состояние восходящего сегмента аорты, который демонстрирует самые ранние изменения в процессе старения артерий и последующего развития основных ССЗ [76].

Индекс CAVI – параметр, который можно легко отслеживать между посещениями лечебно-профилактических учреждений (центров здоровья, поликлиник и др.) в качестве показателя эластичности артерий.

Осциллометрическое устройство VaSera VS-1500N неинвазивно определяет пульсовые волны на плече и подколенной артерии с двух сторон

с помощью плетизмографии с последующей преобразующей функцией. Обследованным накладываются с двух сторон на плечи и лодыжки 4 сфигмоманжеты, на запястья – ЭКГ-электроды, и во 2-е межреберье слева от грудины — микрофон для регистрации фонокардиографии.

Параметры, определяемые сфигмометром VaSera VS-1500N:

- Индекс САVI (сердечно-лодыжечный сосудистый индекс), который оценивается как справа (CAVI-R), так и слева (CAVI-L);
- ABI (лодыжечно-плечевой индекс);
- ВРВ (баланс АД или ВР-баланс);
- UT (время поднятия волны);
- %МАР (среднее АД в процентах);
- AI (индекс прироста или аугментации);
- ET (время изгнания);
- PEP (время напряжения);
- PEP/ET.

В течение 10 минут до начала исследования обследуемый находится в состоянии покоя. Измерение включает определение АД, проводится в тихом кабинете, в положении обследуемого лежа на спине. Принцип измерения давления осциллометрическим методом основан на анализе и обработке амплитуд микропульсаций давления в манжете, возникающих при передаче на нее пульсаций артерий при постепенном снижении или нарастании давления в манжете.

На основании полученных параметров пульсовых волн с сонной, бедренной артериях и артерий четырех конечностей встроенное программное обеспечение производит расчет указанных параметров, что дает возможность исследовать растяжимость артерий и особенности кровотока в сосудах верхних и нижних конечностей обследуемого одновременно.

Сфигмометр снабжен встроенным термопринтером, который обеспечивает распечатку данных на миллиметровой бумаге. Воздуховоды и манжеты представляют собой резиновые шланги и пневмокамеры с

застежкой типа «липучка» для фиксации на конечности. Встроенное программное обеспечение позволяет эффективно управлять настройками, а также быстро выполнять расчеты необходимых параметров, выводить на экран и на печать результаты выполненных измерений [112].

Индекс САVI вычисляется с помощью следующего уравнения [36] (рис. 2):

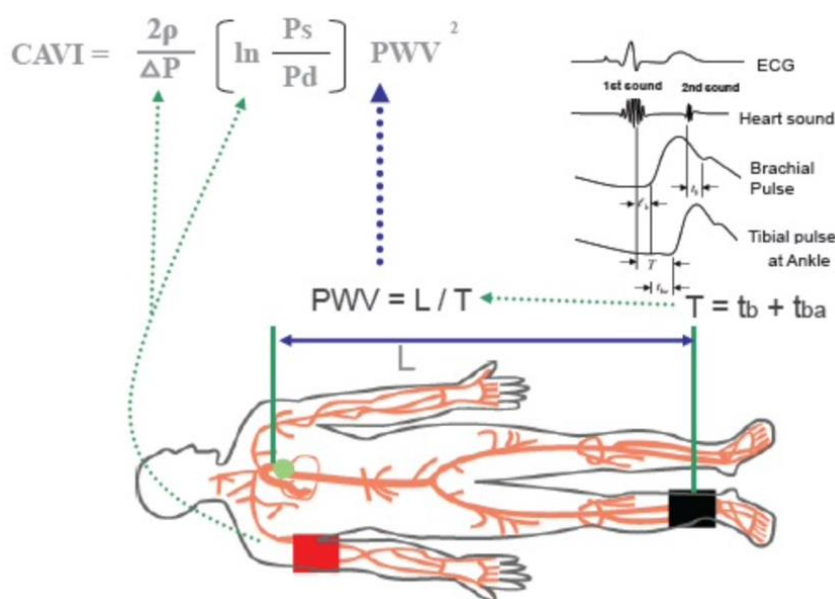


Рисунок 2 – Индекс САVI и метод его измерения

Примечание: СРПВ (PWV) от сердца до лодыжки определяется путем измерения длины от начала аорты до лодыжки и расчета  $T = t_b + t_{ba}$ . Артериальное давление измеряется на плечевой артерии и артерии голени  $P_s$  – систолическое артериальное давление,  $P_d$  – диастолическое кровяное давление,  $PWV$  – скорость импульсной волны,  $\Delta P: P_s - P_d$ ,  $\rho$  – плотность крови,  $\Delta P$  – импульсное давление,  $L$  – длина от начала аорты до лодыжки,  $T$  – время, затрачиваемое для распространения [36].

В целом, описанный метод исследования полностью отвечает целям и задачам, поставленным в начале проведения нашей научной разработки, выполненной в рамках инструментального скрининга молодёжи на предмет выявления среди её представителей лиц с наличием синдрома раннего сосудистого старения и дисбаланса АД в разных сосудистых бассейнах.

### **2.2.2. Оценка фенотипов сосудистого старения у лиц молодого возраста**

Все молодые люди разделены на терцильные группы по показателю сосудистой жесткости – индексу САVI с учетом пола. Учет пола считаем необходимым, так как уже установлено, что значения индекса САVI в среднем на 0,2 выше у мужчин, чем у женщин во всех возрастах [41]. Установлено, что мужской пол является независимым фактором, определяющим более высокий уровень САVI [145].

Эксперты используют различные варианты интервального анализа однородных выборок [5]. Выбранный нами терцильный вариант интервального анализа показателя перестройки артериальной стенки в отформатированной по полу и возрасту выборке дал нам возможность подразделить лиц с фенотипом раннего (преждевременного) (последняя САVI-терцильная группа), обычного (вторая САVI-терцильная группа) и здорового (первая САVI-терцильная группа) сосудистого старения (рис. 3, 4). САVI-R обсчитывали во взаимосвязи с АД на правой верхней конечности, а САVI-L – с АД на левой верхней конечности.

Данная система интервального анализа распределения показателя СЖ в описанной выборке применилась в соответствии с экспертными установками относительно однородности по полу и возрасту. Такая система использована нами как эффективный инструмент в диагностике выделенных фенотипов сосудистого старения у молодежи. Установленные нами количественные параметры каждого терциля СЖ у молодёжи дают возможность быстрого соотнесения обследованного молодого человека с конкретным фенотипом сосудистого старения и формирования индивидуализированных рекомендаций в рамках превентивного вмешательства сразу по результатам такого инструментального скрининга.



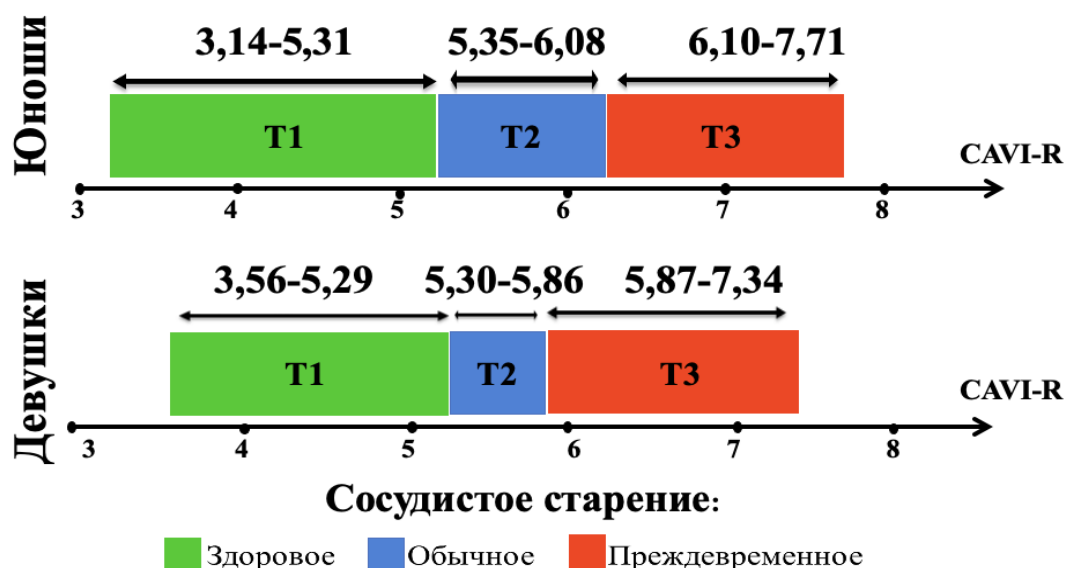


Рисунок 3 – Терцильное распределение лиц молодого возраста с учетом CAVI-R (n=346)

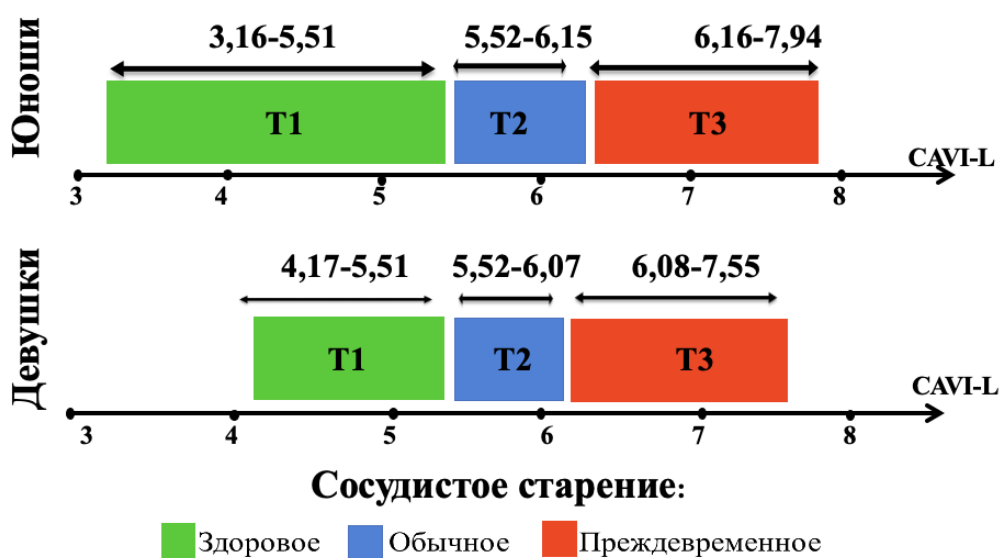


Рисунок 4 – Терцильное распределение лиц молодого возраста с учетом CAVI-L (n=346)

К лицам-носителям синдрома EVA отнесены по показателю CAVI-R юноши с уровнем его значений 6,10 и более и девушки – с 5,87 и более, а по показателю CAVI-L отнесены юноши с уровнем его значений 6,16 и более и девушки – с 6,08 и более (рис. 3, 4).

Согласно данным современной литературы относительно выделения

фенотипов сосудистого старения авторы пользуются различными вариантами интервального анализа применительно к своим выборкам [91, 157, 204].

По нашему мнению, наиболее эффективным методом для ранжирования результатов скрининга молодежи является терцильный анализ, в котором верхний терциль охватывает большее число лиц с неблагоприятными показателями индекса САVI, что впоследствии позволяет вовлечь их в процесс профилактического вмешательства по причине включения этих лиц в группу повышенного молодёжного ССР. Такой подход представляется обоснованным, так как в соответствии с современными воззрениями повышенная СЖ расценивается не только как фактор ССР, а также как суррогатная конечная точка для изучения исхода патологического ремоделирования на этом возрастном этапе жизненного цикла в целом [1, 147].

### **2.2.3. Баланс артериального давления в сосудистых бассейнах**

В соответствии с современными подходами дисбаланс давления между различными сосудистыми бассейнами является в значительной степени отражением развития атеросклероза сосудистой стенки [6, 25, 37, 65].

С этих позиций мы изучали асимметрию АД на верхних конечностях, как наиболее доступный параметр для определения в условиях повседневной практической деятельности [19]. Пользовались следующей градацией выраженности асимметрии АД на руках: допустимая – до 5 мм рт. ст., умеренная – 6-9 мм рт. ст., значимая – 10 мм рт. ст. и более [19].

Лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ) или ankle-brachial index (ABI), который также применяется для диагностики атеросклероза [19, 69, 126], измеряли с помощью автоматизированного устройства – VaSera VS-1500N (Fukuda Denshi, Япония) (рис. 5). Для анализа показателя ЛПИ использовалось отношение САД на голени к уровню САД на плечевой артерии [2, 28]. У здоровых людей давление на лодыжках на 10-15 мм рт.ст. выше, чем на плечевых артериях, и поэтому нормальный уровень ЛПИ более

1,00.

Применялась следующая градация показателя ЛПИ, где ЛПИ  $\leq 0,90$  считается низким, а ЛПИ от 0,90 до 0,99 пограничным, от 1,00 до 1,40 нормальным [105, 185]. В то же время есть указания, что некомпенсируемые (вследствии кальциноза) артерии имеют ЛПИ больше 1,4 [4, 28].

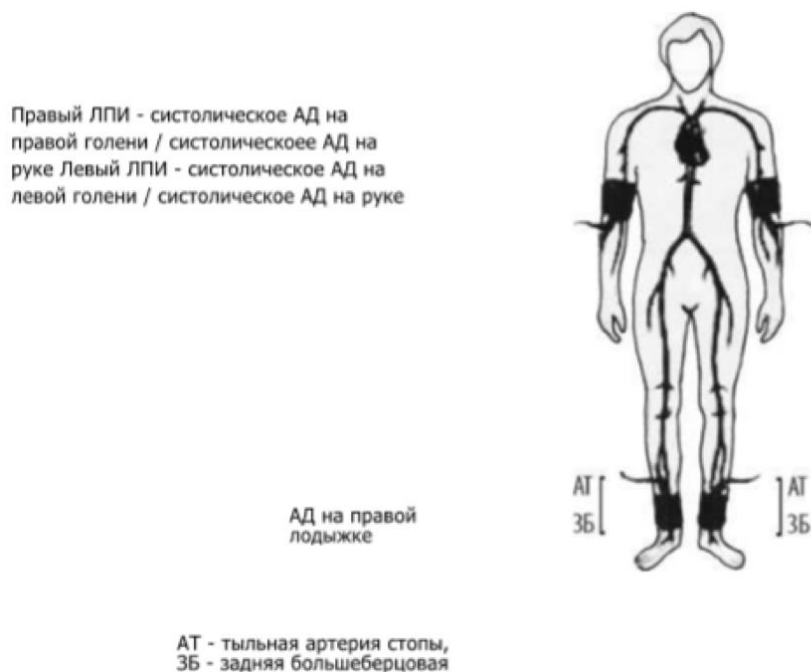


Рисунок 5 – Измерение лодыжечно-плечевого индекса [194]

Использование ЛПИ в качестве дополнительного показателя оценки ССР позволяет повысить точность его диагностики у одной трети женщин и у одной пятой мужчин с «низким уровнем риска» [105]. Это действенный метод оценки риска ССЗ в различных этнических группах, независимо от факторов риска. В отличие от оценки уровня коронарного кальция и толщины интимы-медиа сонных артерий, ЛПИ является быстрым и недорогим методом диагностики [105].

Поскольку использованная нами аппаратура VaSera VS-1500N (Fukuda Denshi, Япония) позволяет получить данные по САVI одновременно с ЛПИ, то это дает возможность сравнить два важных компонента атерогенеза в виде артерио- и атеросклероза между собой у молодых людей, которые соотносятся с самым начальным этапом в развитии патогенетического сердечно-сосудистого континуума.

Таблица 1 отражает значения ЛПИ в представленных выше САVI-терцильных группах и таким образом даёт возможность сопоставить особенности одновременных изменений во внутренней и средней оболочках сосуда у лиц молодого возраста. Видно, что у юношей по мере повышения показателя СЖ показатель ЛПИ сначала снижается, а затем увеличивается, в то время как у девушек по мере роста параметра СЖ значения ЛПИ неуклонно повышаются, то есть улучшаются.

Таблица 1 – Характеристика САVI-терцильных групп по некоторым гемодинамическим показателям у лиц молодого возраста (n= 346)

САVI-терцильные группы	САVI-R			САVI-L		
	1-й терциль	2-й терциль	3-й терциль	1-й терциль	2-й терциль	3-й терциль
Юноши, n = 131						
n	44	43	44	42	44	45
ЛПИ справа	1,03±0,01	1,02±0,02	1,07±0,01	1,03±0,01	1,03±0,02	1,07±0,01
ЛПИ слева	1,03±0,01	1,02±0,01	1,08±0,01	1,03±0,02	1,03±0,01	1,07±0,01
САД, мм рт.ст.	133,9±2,2	132,6±1,9	132,8±1,5	133,2±1,8	133,7±2,2	132,4±1,6
Девушки, n = 215						
n	72	72	71	73	71	71
ЛПИ справа	1,05±0,01	1,07±0,01	1,08±0,01	1,05±0,01	1,08±0,01	1,08±0,01
ЛПИ слева	1,05±0,01	1,06±0,01	1,07±0,01	1,05±0,01	1,06±0,01	1,07±0,01
САД, мм рт.ст.	119,5±1,2	115,2±1,1	118,3±1,3	118,7±1,2	116,8±1,9	117,4±1,3

Данные такого анализа дают представления об особенностях сопряженности изменений во внутренней и средней оболочках артерий в процессе их сосудистого ремоделирования на этапе самых ранних стадий атерогенеза. Такой диагностический подход крайне важен для формирования эффективной молодёжной диспансеризации в аспекте дальнейшего создания

более дифференцированных, а значит более индивидуализированных превентивных вмешательств для лиц молодого возраста.

#### **2.2.4. Оценка профиля основных факторов риска**

В каждой САVI-терцильной группе у нормотензивных и гипертензивных лиц оценен профиль риска на предмет наличия курения, избыточной МТ/ожирения, дислипидемии, гипергликемии и отягощенной наследственности.

Обследованным предлагалось заполнить вопросник с использованием диагностической карты по выявлению основных ФР ССЗ. Среди молодых людей проводился опрос на предмет отягощенного наследственного анамнеза по сердечно-сосудистой патологии (развитие у родственников ССЗ в возрасте <55 лет для мужчин и <65 лет для женщин) [50]. Причем, случаи раннего развития ССЗ оценивали не только у родственников 1 линии родства, но также у их дедушек, бабушек. Данный фактор использовался и при применении шкалы PROCAM.

Анкетирование включало также оценку статуса курения в виде основных ответов: курю ежедневно/почти ежедневно, курил(а), но бросила (менее 1 года назад) или более 1 года назад, а также статус – не курю [116]. Такой подход соответствует установкам в последнем пересмотре клинических рекомендаций по кардиоваскулярной профилактике [107]. Информация о курении была важна для расчета ССР по используемым в работе шкалам: SCORE2, относительного сердечно-сосудистого риска (ESC) и PROCAM.

Дополнительно были сформированы группы по этническому признаку с учетом проживающих на Северном Кавказе народов. В группу славянского этноса вошли русские, украинцы и белорусы, проживающие в указанном федеральном округе (первая группа). Группу кавказского этноса составили молодые представители карачаевцев, черкесов, чеченцев, абазинцев,

кабардинцев и балкар (вторая группа). В последнюю группу вошли представители всех остальных национальностей, проживающих на Северном Кавказе – калмыки, евреи, корейцы и другие (третья группа). Обследование указанных групп выполнялось для выяснения возможного влияния этнических особенностей, образа жизни, включающего рацион питания, способы приготовления пищи, двигательную активность, особенности вероисповедания, мышления, шкалы ценностей и пр. параметров на сосудистый статус лиц молодого возраста [172].

По параметрам гемодинамики были выделены группы повышенного офисного АД, которые мы формировали из носителей высокого нормального АД (130–139/85–89 мм рт. ст.) как прегипертензии (ПГ) (n=69 (19,9%)) и АГ (АД 140/90 мм рт. ст. и выше) (n=51 (14,8%)), а группу нормального офисного АД – из лиц с АД на уровне 129/84 мм рт. ст. и ниже ((n=226 (65,3%)) [18].

Оценку индекса массы тела (ИМТ) проводили с учетом пола в соответствии с классификацией, используемой Европейской ассоциацией превентивной, предиктивной и персонализированной медицины (ЕРМА) [83]: недостаточная МТ рассчитывалась у девушек при ИМТ < 19 кг/м<sup>2</sup>, у юношей при ИМТ < 20 кг/м<sup>2</sup>; избыточная МТ у девушек при ИМТ 25–30 кг/м<sup>2</sup>, у юношей – при ИМТ 26–30 кг/м<sup>2</sup>; ожирение I класса: ИМТ 30–35 кг/м<sup>2</sup>, II класса: ИМТ 35–40 кг/ м<sup>2</sup>, III класса: ИМТ > 40 кг/м<sup>2</sup>.

Для определения показателей метаболического здоровья использовали показатели липидного профиля и глюкозы по капиллярной крови [153]:

- Тест-полоски для измерения уровня глюкозы глюкометром фирмы One Touch Select (Johnson&Johnson, США) – необходима одна минута на получение результата;
- Тест-полоски для определения уровня липидограммы на анализаторе SD lipid profil Lipido Care (SD Biosensor, Южная Корея) – требуется 3 минуты на измерение.

Критерии гипергликемии и показатели липидного профиля

соответствовали нормам принятым ВОЗ [18, 31, 111, 131]. Данные методики применялись для определения категорий риска по таким включенным в исследование шкалам, как SCORE2 – ХС-не ЛПВП, шкала относительного риска ESC – ОХС, ROCAM (Германия) – ОХС, ТГ, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, FRAMINGHAM (Соединённые Штаты Америки (США) – ОХС, ХС ЛПВП.

### **2.2.5. Системы оценки сердечно-сосудистого риска**

Для выяснения реклассифицирующего потенциала СЖ, как инструментального показателя ангиологического скрининга, мы проводили сравнительный анализ этого показателя с результатами использования наиболее традиционных рискометрических систем – шкала индивидуального 10 летнего риска фатальных и нефатальных ССС относительно здоровых лиц – алгоритм SCORE2, относительного ССР (ESC), PROCAM и FRAMINGHAM [106].

Для молодых людей Европейским кардиологическим обществом (ESC или European Society of Cardiology) предложена шкала относительного ССР (рис. 6). Данная шкала используется без указания пола и возраста человека, а в расчет входят показатель САД, факт курения и уровень общего холестерина.

Шкала PROCAM (Prospective Cardiovascular Munster Study, Weibull, 2007) для определения риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий включает оценку таких факторов риска как курение, САД, ОХС, ТГ, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, а также наличие сахарного диабета. Суммарный балл рассчитывается от 0 при отсутствии всех факторов риска до 87%. Низким риском считается – менее 20%, а высокий более 20% [12].

Шкала риска FRAMINGHAM позволяет оценить риск развития негативных сердечно-сосудистых событий на основании использования таких ФР как возраст, пол, наличие курения, общий уровень холестерина, ХС ЛПВП, САД и факт использования лекарственных средств для лечения [29]. Эта система продолжает развиваться. Так, например, в 2009 году ССС

добавил дополнительные риски в шкалу FRAMINGHAM [26]. В нее были включены семейный анамнез ишемической болезни сердца до 60 лет у родственника первой линии.

Суммарный риск по шкале FRAMINGHAM определяется как низкий (риск ниже 10 %), средний (риск от 10 до 20 %) и высокий (риск выше 20 %). Значение, превышающее 30 %, характеризует очень высокий риск сердечно-сосудистых заболеваний [29].



Рисунок 6 – Шкала относительного сердечно-сосудистого риска [2]

В 2021 году для прогнозирования 10-летнего риска сердечно-сосудистого заболевания, как фатального, так и не фатального, была представлена обновленная модель стратификации риска – SCORE2 (рис. 7). Данные шкалы разработаны с целью применения у условно здоровых лиц от 40 лет в зависимости от пола, возраста, наличия или отсутствия факта курения и ХС не-ЛПВП. С учетом нахождения популяции на территории РФ – риск сердечно-сосудистых событий был определен как очень высокий [32].



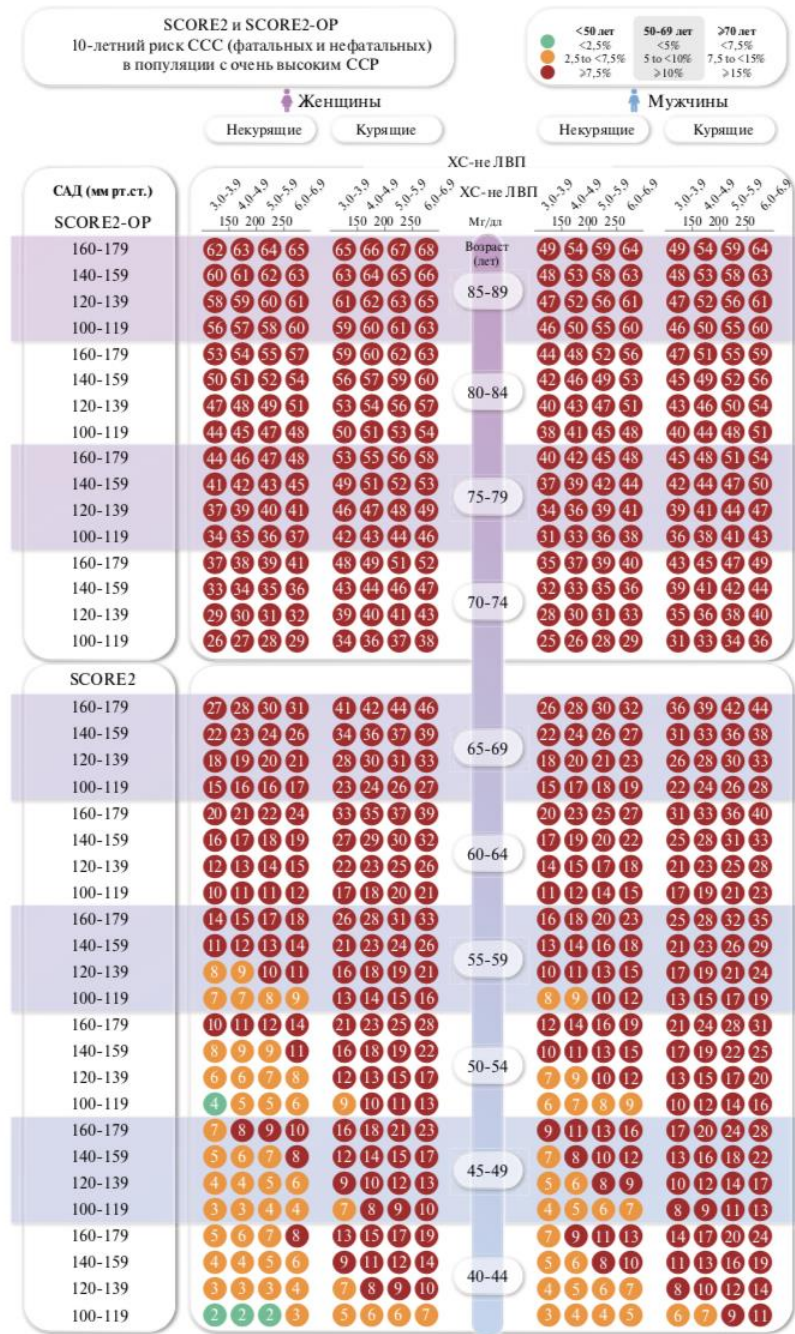


Рисунок 7 – Алгоритм SCORE2 [32]

Добавление в диагностику определения маркеров сосудистой жесткости оказало бы значительное влияние на эффективность существующих систем оценки риска, и могло бы быть более полезным при переклассификации лиц с промежуточным и низким риском [42].

На текущий момент изучение реклассифицирующей роли СЖ могло бы существенно улучшить возможности имеющихся подходов к рискометрии, что необходимо для широкого внедрения в повседневную практику

эффективной системы оценки ССР и успешного управления этим риском начиная с молодого возраста [80].

### **2.2.6. Оценка структуры тела (компонентного состава тела)**

Применялась оценка компонентного состава тела методом биоимпедансометрии с помощью электронных весов – анализаторов Tanita BC-571 (Китай). Такие весы включают определение содержания воды в организме, жировой ткани, а также уровень висцерального жира, мышц и костей, уровень физического здоровья, а также рацион в калориях на день. Использование весов-анализаторов разрешено с 5-ти летнего возраста.

Описанные весы определяют состав тела на основе биоимпедансного метода (BIA). Электрический сигнал слабой силы пропускается через всё тело человека, а доленое содержание жира в организме определяется на основе оценки сопротивления сигналу в процессе его передвижения. Сигнал продвигается намного быстрее через мышечные ткани, чем через жировые скопления, так как в мышцах содержится 70–75% воды, а в жировой ткани вода практически отсутствует.

Основные показатели весов-анализаторов состава тела Tanita BC-571:

- Содержание жира – процент жировой ткани в организме человека;
- Висцеральный жир – жир, который окружает органы брюшной полости. Весы-анализатор дают оценку уровня содержания висцерального жира в организме в диапазоне от 1 до 59;
- Количество воды – общее количество жидкости в человеческом теле в процентах от общей массы;
- Мышечная масса, измеряемая весами, включает скелетные мышцы, сердечную мышцу и гладкие мышцы;
- Костная масса – показывает вес скелетных костей;

- Физический рейтинг даёт оценку состояния организма, исходя из соотношения количества жира и мышечной массы в теле;
- Расчёт суточного потребления калорий. На основании полученных измерений, веса рассчитывают норму потребления калорий для оптимального функционирования организма.

Использование комплекса указанных импедансометрических показателей весьма полезно для дифференциальной диагностики случаев с повышенным ИМТ [24].

### **2.2.7. Скрининговая диагностика дисплазии соединительной ткани**

Проводилось скрининговое определение внешних признаков ДСТ, как фактора, широко распространенного среди современной молодежи и связанного с риском развития в перспективе различных диспластико-ассоциированных состояний, в том числе и со стороны сердечно-сосудистой системы. Оценивались внешние стигмы ДСТ с учетом принятых национальных рекомендаций РКО [9, 13] и РНМОТ [7, 13, 134, 200].

Случаи наличия 3-5 внешних признаков ДСТ расценивались в рамках фенотипа с повышенной диспластической стигматизацией, а 6 и более стигм – в рамках неклассифицируемого фенотипа ДСТ. Кроме того, применялся диагностический перечень наиболее специфических стигм дизэмбриогенеза, подлежащих балльной оценке. То есть выполнялась также балльная оценка степени вовлеченности соединительной ткани с учетом наличия внешних фенотипических признаков из указанного диагностического списка, представленного в национальных рекомендациях. В указанном списке наиболее специфичных признаков дисплазии соединительной ткани на первом месте, как известно, указаны симптомы большого пальца кисти (при этом дистальная фаланга большого пальца выступает за край сжатого кулака) и/или запястья (при обхвате запястья большим пальцем и мизинцем они соприкасаются или даже перекрещиваются) [13].

Для проведения скрининга это весьма удобные стигмы. Кроме того, в этом списке указываются также такие признаки, как килевидная или воронкообразная деформация грудной клетки, вальгусная деформация стопы, плоскостопие, указание на пневмоторакс, отношение размаха рук к росту, сколиоз, пролапс митрального клапана, миопия больше 3 диоптрий и еще несколько признаков системного вовлечения СТ в соответствии с Гентскими критериями [13, 134].

Самостоятельных наследуемых соединительно-тканых синдромов среди обследованных молодых людей не зафиксировано.

### **2.3. Статистическая обработка результатов**

Обработка статистических данных проведена с помощью таких систем, как IBM SPSS Statistics 21 и Microsoft Office Excel 2017. Использовалась описательная статистика, а также проверка распределения числовых результатов с использованием критериев Шапиро–Уилка и Колмогорова–Смирнова. Так как распределение указанных признаков не различалось от нормального, то результаты отражены в виде  $M \pm m$ . Качественные результаты представлены как абсолютные (n) величины и относительные (%) величины. Для сравнения двух групп по количественным показателям применяли критерий Стьюдента, а по категоризированным величинам — критерий  $\chi^2$ . Для сравнения изучаемых параметров в трех и более группах с нормальным распределением был выполнен односторонний дисперсионный анализ (ANOVA). При малом числе наблюдений использовался точный критерий Фишера с поправкой Йетса. Для осуществления множественных сравнений применяли поправку Бонферрони. На основе учета числа степеней свободы критический уровень значимости  $p$  при анализе трех групп принимали равным 0,017. С помощью корреляционного анализа осуществлялось определение взаимосвязи двух признаков (метод Пирсона). Применялся также интервальный анализ в формате его терцильного

варианта, что подробно описано выше в разделе 2.2.2. Статистически значимыми различия в группах считались при  $p < 0,05$  [5].

### **ГЛАВА 3. СОСУДИСТАЯ ЖЕСТКОСТЬ, АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ И ДРУГИЕ ФАКТОРЫ РИСКА У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА (СОБСТВЕННЫЕ ДАННЫЕ)**

Во всем мире, несмотря на внедрение современных диагностических технологий вопрос предсказательной оценки риска возникновения основных сердечно-сосудистых заболеваний остается дискуссионным.

Одним из важных маркеров доклинического поражения сосудов является увеличение сосудистой жесткости артерий крупного и среднего калибра. Повышенная сосудистая жесткость может наблюдаться в молодом возрасте и задавать траекторию дальнейших «сценариев» возникновения сердечно-сосудистых катастроф.

При изменении эластичности артериальной стенки можно выделить различные варианты сосудистого старения. Старение артериальной стенки неразрывно связано с гемодинамическими и метаболическими изменениями в организме, происходящими под действием традиционных и некоторых нетрадиционных факторов риска. Такой фактор как уровень артериального давления может влиять на сосудистую стенку как первично, так и быть следствием уже начавшихся процессов ремоделирования сосуда.

Учитывая малочисленные исследования на лицах молодого возраста в аспекте ранней преморбидной диагностики основных сердечно-сосудистых заболеваний, необходимо изучение влияния основных ФР на артериальную жесткость как можно раньше, еще до появления клинических проявлений указанных заболеваний.

#### **3.1. Сосудистая жесткость и оценка сердечно-сосудистого риска у лиц молодого возраста**

Исходя из вышеизложенных в обзоре литературы данных о прогностическом потенциале показателей артериальной ригидности в

аспекте оценки возможности развития различных кардиоваскулярных событий у пациентов с явной сердечно-сосудистой патологией [68, 125, 173] и с бессимптомным поражением органов-мишеней [47, 197], мы сочли актуальным осуществить анализ присутствия синдрома раннего сосудистого старения или синдрома EVA у молодых носителей низкого/умеренного риска, установленного традиционным способом по наиболее часто применяемым шкалам. Таким образом мы пытались определить у лиц молодого возраста реклассифицирующий потенциал параметра жесткости их артериальной стенки.

Для выяснения возможностей показателя СЖ в проведении рискометрии у молодежи, соответствующей начальному этапу сердечно-сосудистого патогенетического континуума, проводился сравнительный анализ значений СЖ и балльной оценки риска по основным рискометрическим шкалам.

Сравнение результатов применения рискометрических шкал у обследованных юношей показывает, что подавляющее их большинство имеют низкий ССР по таким традиционным шкалам, как система ESC (Европейская ассоциации кардиологов) для оценки относительного ССР у молодёжи, PROCAM, FRAMINGHAM и SCORE2.

Так, в соответствии с первой системой определения у молодёжи относительного ССР, принятой в ESC, подавляющее большинство юношей отличалось наличием низкого относительного ССР, и только 11,6% юношей имели умеренный риск. Система SCORE2 в рамках экстраполяции позволила обнаружить высокий риск лишь у 5,8% обследованных лиц, а остальные категории риска оказались на уровне 44,9 и 49,3%. По шкале PROCAM, как и по шкале FRAMINGHAM все юноши имели исключительно низкий риск (рис. 8).

Среди девушек-носительниц умеренного риска оказалось ещё меньше, чем у юношей. По шкале относительного риска принятой в ESC средний риск встречался лишь 0,9 % девушек, а по шкале PROCAM и шкале

FRAMINGHAM среди девушек все имели низкий риск. SCORE2 у девушек отличался преобладанием низкого риска – 75,7%, умеренный наблюдался в 22,4% и высокий был менее 2,0% (рис. 9).

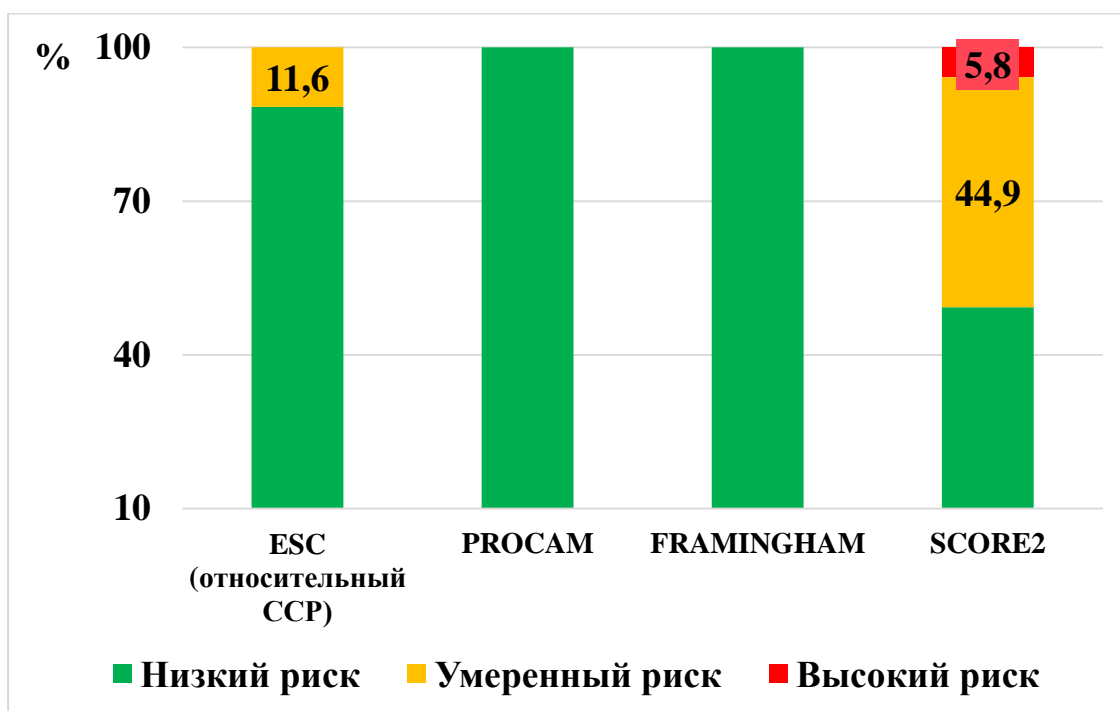


Рисунок 8 – Сердечно-сосудистый риск у юношей по шкалам ESC (относительный CCP), PROCAM, FRAMINGHAM и SCORE2

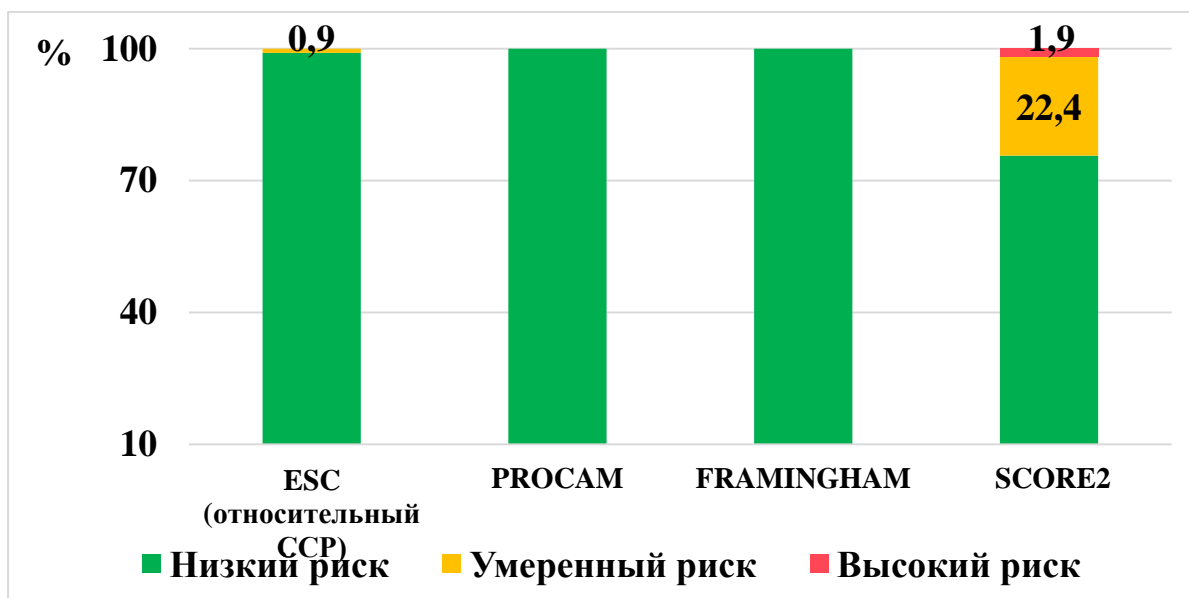


Рисунок 9 – Сердечно-сосудистый риск у девушек по шкалам ESC (относительный CCP), PROCAM, FRAMINGHAM и SCORE2

Мы провели сравнительный анализ представленных рискометрических



результатов во взаимосвязи с инструментальным показателем СЖ и он показал, что весьма значительная часть носителей низкого и среднего ССР отличались одновременным наличием признаков преждевременного сосудистого старения или синдрома EVA.

Встречаемость повышенной СЖ или синдрома EVA у юношей с низким риском по шкале ESC зафиксирована в 96,0% случаев, тогда как в группе среднего риска соответственно – в 4,0%. Представленность случаев синдрома EVA среди юношей, которые по шкале PROCAM и FRAMINGHAM относились к категории низкого ССР, составила 100% среди обоих полов. У девушек в данной выборке случаев синдрома EVA не отмечалось (табл. 2).

Встречаемость синдрома EVA у юношей с низким риском по шкале SCORE2 зафиксирована в 60,0% случаев, тогда как в группе среднего риска – в 32,0% и высокий риск у 8,0% (табл. 2).

Представленные результаты сравнительного анализа разных подходов к определению ССР показывают, что оценка СЖ у лиц молодого возраста обладает несомненным реклассифицирующим потенциалом по отношению к традиционно применяемым рискометрическим шкалам. Выявленный феномен указывает на высокую целесообразность использования представленного инструментального ангиоскрининга для более объективной оценки ССР среди молодых людей с помощью своевременного определения показателя САVI. Это необходимо, во-первых, для более дифференцированного формирования молодёжных групп ССР, а, во-вторых, для последующей реализации возможностей более эффективных профилактических мероприятий. Поэтому выявлению раннего сосудистого старения в виде повышения жесткости артериальной стенки на доклинической стадии течения основных ССЗ, когда профилактика будет иметь максимальную пользу, следует уделять особое внимание. И специалистам следует помнить при этом, что подавляющее большинство молодых носителей синдрома EVA относятся к категории пациентов с

низким риском и реже средним риском в соответствии с широко используемыми традиционными шкалами ССР.

Таблица 2 – Представленность лиц молодого возраста с разным ССР согласно шкалам SCORE2, ESC, PROCAM и FRAMINGHAM в группах с наличием и отсутствием синдрома EVA (n=176)

Показатель	Юноши n=69		Девушки n=107	
	С-м EVA (-) n=44 abc/%	С-м EVA (+) n=25 abc/%	С-м EVA (-) n=107 abc/%	С-м EVA (+) n=0 abc/%
<b>SCORE2</b>				
Менее 2,5%	19/43,2	15/60,0	81/75,7	-
2,5-7,5	23/52,3	8/32,0	24/22,4	-
≥ 7,5	2/4,5	2/8,0	2/1,9	-
<b>ESC (относительный ССР)</b>				
Низкий ССР (менее 1%)	37/84,1	24/96,0	106/99,1	-
Умеренный ССР (≥1, но менее <5%)	7/15,9	1/4,0	1/0,9	-
Высокий ССР (>5%)	-	-	-	-
<b>PROCAM</b>				
0-4 %	44/100	25/100	107/100	-
5-9%	-	-	-	-
>10%	-	-	-	-
<b>FRAMINGHAM</b>				
<10% низкий риск	44/100	25/100	107/100	-
10-20% умеренный риск	-	-	-	-
>20% высокий риск	-	-	-	-

Доказав практическую значимость ранней оценки СЖ у лиц молодого возраста с позиций сравнительной рискометрии, мы посчитали целесообразным изучить этот важный параметр сердечно-сосудистой деятельности с позиций её взаимосвязи у обсуждаемого контингента с основными факторами риска, среди которых, как известно, АГ занимает особое место.

### 3.2. Фенотипы сосудистого старения у лиц молодого возраста и их офисное артериальное давление с учетом пола. Место основных факторов риска

Основываясь на фенотипах сосудистого старения, предложенных P. Nilson и другими экспертами [91, 145], мы оценили встречаемость повышенного уровня офисного АД, как хорошо известного сердечно-сосудистого фактора риска, у лиц молодого возраста по сравнению с нормальными показателями.

Юноши и девушки были разделены в зависимости от уровня офисного АД на две группы – с нормотензией и артериальной гипертензией/предгипертензией (АГ/ПГ), и в них анализировали особенности терцильного распределения по показателю САVI.

Полученные результаты позволяют отметить, что в группах с нормальным и повышенным АД по офисному его измерению раннее сосудистое старение встречалось практически наравне с обычным и благоприятным вариантами старения. В этом отношении юноши и девушки имели сходные данные анализа как по САVI-R (табл. 3), так и по САVI-L (рис. 10, 11).

Таблица 3 – Встречаемость фенотипов сосудистого старения у лиц молодого возраста в зависимости от уровня офисного АД (n=250)

1-й терциль 3,2–5,4	2-й терциль 5,4–6,0	3-й терциль 6,1–7,7	р	1-й терциль 3,6–5,3	2-й терциль 5,3–5,9	3-й терциль 5,9–7,3	р
Юноши с нормотензией, абс(%) n = 43				Девушки с нормотензией, абс(%) n = 129			
15 (34,91)	12 (25,62)	16 (39,51)	0,342	41 (31,81)	42 (32,42)	46 (35,82)	0,721
Юноши с АГ/ПГ, абс(%) n = 45				Девушки с АГ/ПГ, абс(%) n = 33			
14 (31,12)	18 (40,04)	13 (28,92)	0,453	13 (39,44)	12 (36,43)	8 (24,22)	0,331

Юноши из группы нормотензии имели примерно одинаковое соотношение по встречаемости сосудистых фенотипов по САVI-L: 34,1% со здоровым старением, 36,6% с преждевременным старением. У лиц с АГ/ПГ фенотип с преждевременным сосудистым старением встречался одинаково часто, как и со здоровым – по 31,9%. Однако эти данные не достигли достоверной разницы (рис. 10).

Среди нормотензивных девушек отмечается в целом сходная тенденция, среди них фенотип преждевременного сосудистого старения фиксировался несколько чаще, в сравнении со здоровым сосудистым старением. В отношении АГ/ПГ наблюдалась наименьшая встречаемость преждевременного старения по отношению к фенотипу со здоровым старением: 40,7% против 25,9% (рис. 11).

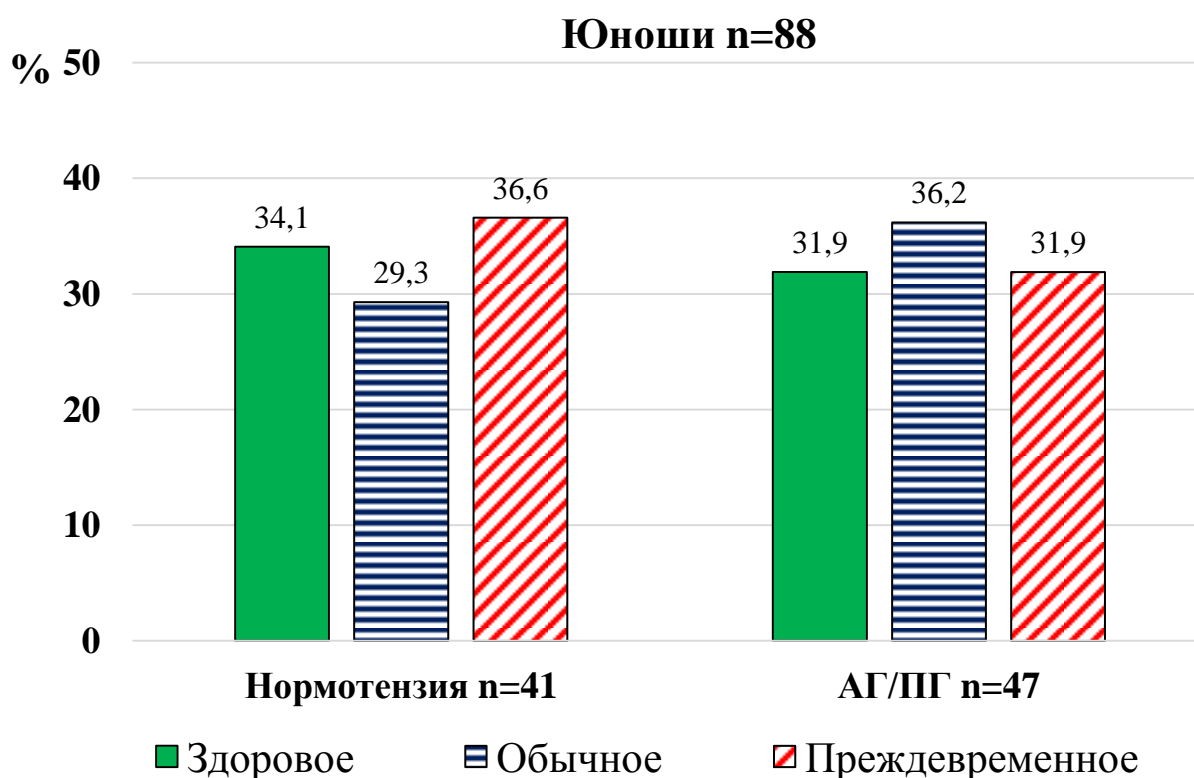


Рисунок 10 – Фенотипы сосудистого старения у юношей с учетом уровня АД по САVI-L (n=88)

То есть проведенный анализ с учётом данных САVI-L также продемонстрировал отсутствие явных различий в представленности синдрома EVA у молодых лиц с разными исходными уровнями АД.

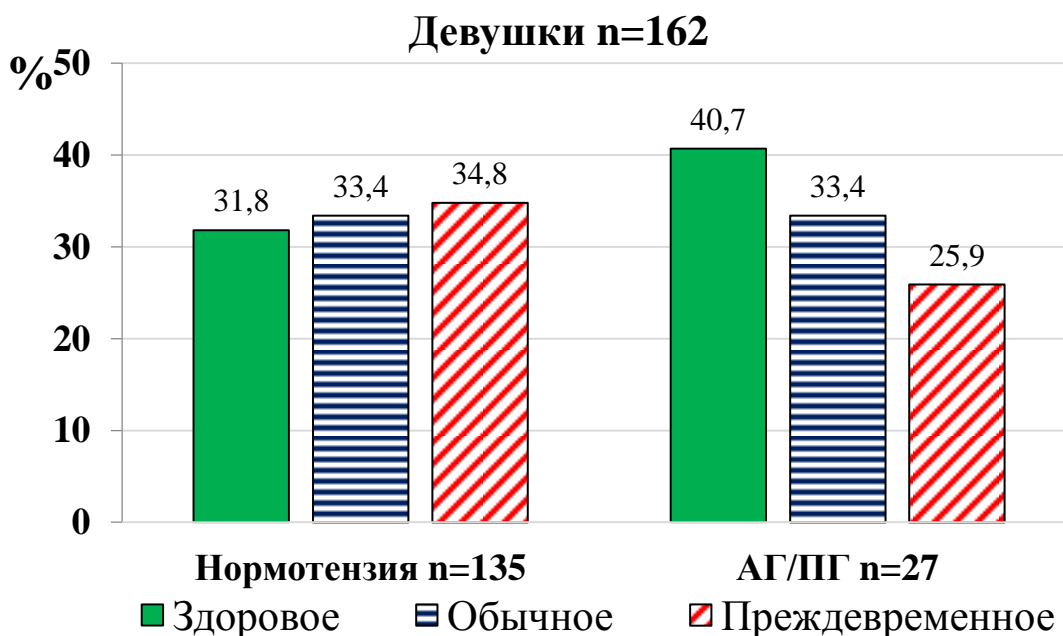


Рисунок 11 – Фенотипы сосудистого старения у девушек с учетом уровня АД по САVI-L (n=162)

Иными словами, анализ фенотипов сосудистого старения с позиции их встречаемости при нормо- и гипертензии не позволил обнаружить в обсуждаемой молодёжной выборке какую-либо более-менее четкую ассоциацию между синдромом EVA и повышением АД.

Для более углубленной оценки указанных зависимостей мы ещё проанализировали особенности васкулярной ригидности и других значимых гемодинамических показателей в двух молодёжных группах с нормо- и гипертензией (табл. 4, 5). Это традиционное подразделение обследуемых лиц, которое осуществляют в процессе проведения рутинных диспансерных мероприятий среди любого возрастного контингента при формировании групп разного ССР. Из данных указанных таблиц видно, что такое подразделение по уровню офисного АД сочетается с достоверным различием

по большинству гемодинамических показателей, характеризующих статус четырех сосудистых бассейнов.

Из данных таблицы 4 видно, что у юношей показатель артериальной ригидности САVI с обеих сторон его регистрации несколько снижается при повышении АД, хотя различия между группами не достигают значимого уровня ( $p=0,099$  слева и  $p=0,105$  справа). При этом показатель ЛПИ также несколько уменьшается и для этого параметра различия между группами достигают достоверных значений для обеих сторон регистрации ( $p=0,000$  слева и  $p=0,004$  справа). ИМТ и показатель ОТ (табл. 5) демонстрируют увеличение при наличии АГ/ПГ, но оно незначимо ( $p=0,074$ ) и ( $p=0,103$ ) соответственно. Большинство атерогенных показателей липидного статуса имеет тенденцию к повышению, антиатерогенные ЛПВП – к понижению, но различия между юношами нормо- и гипертониками не значимые. Глюкоза крови натошак без изменений. Случаев отягощенной наследственности (ОН) по развитию в семьях ранних ССЗ среди юношей-гипертоников достигло 41% против почти 30% у нормотоников, но разница была не достоверна ( $p=0,160$ ). Число курящих лиц в сравниваемых группах практически одинаковое, но в группе с АГ/ПГ оно несколько больше.

Среди обследованных девушек (табл. 6) изменения со стороны показателя сосудистой жесткости САVI слева и справа отмечается сходная с юношами тенденция на его увеличение при повышении АД. Причем, по одной стороне различия между группами достигают вполне значимого уровня ( $p=0,012$  слева и  $p=0,133$  справа). Относительно показателя ЛПИ у девушек отмечена сходная с юношами тенденция с его достоверным уменьшением у носительниц АГ/ПГ по сравнению с нормотензивными сверстницами ( $p=0,003$  слева и  $p=0,007$  справа).

У девушек ИМТ и показатель ОТ (табл. 7) также демонстрируют увеличение при наличии АГ/ПГ, причем по первому параметру различия между группами достигают значимого уровня ( $p=0,000$ ). Как и у юношей большинство атерогенных показателей липидного статуса у

представительниц слабого пола имеет тенденцию к повышению, антиатерогенные ЛПВП – к понижению, но различия между девушками нормо- и гипертониками не значимые.

Таблица 4 – Некоторые гемодинамические параметры у юношей в зависимости от уровня офисного АД (n=131)

Параметры	Нормотензия n=58	АГ/ПГ n=73	p
САД плечо справа, мм рт.ст.	122,8±5,33	141,3±9,9	0,000
ДАД плечо справа, мм рт.ст.	73,4±6,1	81,9±7,4	0,000
Среднее АД плечо справа, мм рт.ст.	91,6±6,6	102,7±7,3	0,000
Пульсовое АД, плечо справа, мм рт.ст.	49,3±5,8	59,4±8,3	0,000
САД плечо слева, мм рт.ст.	124,0±8,2	140,1±12,3	0,000
ДАД плечо слева, мм рт.ст.	73,4±6,8	81,1±8,1	0,000
Среднее АД плечо слева, мм рт.ст.	92,2±6,7	102,7±8,3	0,000
Пульсовое АД плечо слева, мм рт.ст.	50,6±7,9	59,5±10,3	0,000
САД голень справа, мм рт.ст.	134,8±14,0	146,8±12,2	0,000
ДАД голень справа, мм рт.ст.	68,8±7,6	74,5±7,5	0,000
Среднее АД голень справа, мм рт.ст.	92,9±9,9	100,5±9,6	0,000
Пульсовое АД голень справа, мм рт.ст.	66,1±10,4	72,3±9,8	0,001
САД голень слева, мм рт.ст.	136,0±11,5	146,4±11,8	0,000
ДАД голень слева, мм рт.ст.	70,1±6,6	75,8±7,7	0,000
Среднее АД голень слева, мм рт.ст.	92,6±7,9	99,8±8,4	0,000
Пульсовое АД голень слева, мм рт.ст.	65,9±8,9	70,6±9,3	0,004
ЧСС, уд/мин	74,7±15,2	75,9±13,9	0,630
САVI-R	5,83±0,8	5,60±0,74	0,105
САVI-L	5,98±0,8	5,76±0,73	0,099
ЛПИ справа	1,07±0,1	1,02±0,08	0,004
ЛПИ слева	1,08±0,08	1,02±0,08	0,000

Глюкоза же крови натощак у девушек не демонстрирует достоверное увеличение при повышении АД (p=0,174) и её средние значения не превышают допустимую норму [111]. ОН по ранним ССЗ среди девушек-гипертоников выявлялась почти у каждой второй, тогда как в

нормотензивной группе лишь у каждой третьей. Число курящих девушек не более 1,5% среди всех обследованных в двух группах.

Таблица 5 – Некоторые метаболические и другие параметры у юношей в зависимости от уровня офисного АД (n=131)

Параметры	Нормотензия n=58	АГ/ПГ n=73	p
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	22,89±4,4	24,2±3,7	0,074
ОТ, см	81,4±8,9	84,8±11,5	0,103
ОХС, ммоль/л	3,58±0,76	3,70±0,86	0,552
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,03±0,21	1,01±0,29	0,805
ТГ, ммоль/л	1,13±0,64	1,25±0,91	0,532
ХС-ЛПНП, ммоль/л	2,06±0,7	2,16±0,68	0,559
КА	3,56±0,88	3,77±1,30	0,464
Глюкоза, ммоль/л	5,03±0,68	5,03±0,73	0,992
Курение, n (%)	6 (10,3)	9 (12,3)	0,674
ОН, n (%)	17 (29,3)	30 (41,1)	0,160

В целом представленные в данной подглаве материалы лишней раз показывают наличие в молодом возрасте особых ассоциаций между артериальной ригидностью и уровнем АД. Дело в том, что традиционно для более зрелого возраста описано наличие прямой положительной связи между этими параметрами гемодинамического статуса [60, 66, 86].

Если подходить к анализу фенотипов сосудистого старения с позиции их встречаемости при нормо- и гипертензии, то ожидаемой ассоциации между синдромом EVA и АГ мы не видим. На уровне межгруппового сравнительного анализа также ничего подобного у изученного контингента подтвердить не можем, что дает возможность говорить об АГ, сочетающейся с благоприятным сосудистым статусом в виде сниженного показателя СЖ.



Таблица 6 – Некоторые гемодинамические параметры у девушек в зависимости от уровня офисного АД (n=215)

Параметры	Нормотензия n=168	АГ/ПГ n=47	p
САД плечо справа, мм рт.ст.	113,5±6,6	132,6±6,8	0,000
ДАД плечо справа, мм рт.ст.	69,7±5,4	80,2±7,1	0,000
Среднее АД плечо справа, мм рт.ст.	85,5±5,3	98,4±7,7	0,000
Пульсовое АД, плечо справа, мм рт.ст.	43,8±6,05	52,4±5,8	0,000
САД плечо слева, мм рт.ст.	113,3±7,3	128,1±8,4	0,000
ДАД плечо слева, мм рт.ст.	70,04±5,1	79,5±6,8	0,000
Среднее АД плечо слева, мм рт.ст.	86,2±5,3	96,7±7,3	0,000
Пульсовое АД плечо слева, мм рт.ст.	43,2±6,4	48,6±5,7	0,000
САД голень справа, мм рт.ст.	124,1±11,3	138,5±13,3	0,000
ДАД голень справа, мм рт.ст.	63,3±6,5	71,7±6,5	0,000
Среднее АД голень справа, мм рт.ст.	86,3±7,9	97,9±9,2	0,000
Пульсовое АД голень справа, мм рт.ст.	60,8±9,8	66,7±10,3	0,001
САД голень слева, мм рт.ст.	122,9±10,2	136,7±12,1	0,000
ДАД голень слева, мм рт.ст.	64,9±5,8	73,1±7,6	0,000
Среднее АД голень слева, мм рт.ст.	86,7±7,0	99,2±7,8	0,000
Пульсовое АД голень слева, мм рт.ст.	57,9±9,1	63,5±9,8	0,001
ЧСС, уд/мин	72,0±10,1	78,3±11,8	0,002
САVI-R	5,62±0,7	5,46±0,6	0,133
САVI-L	5,87±0,64	5,63±0,5	0,012
ЛПИ справа	1,08±0,08	1,04±0,08	0,007
ЛПИ слева	1,07±0,07	1,03±0,07	0,003

Такой можно сказать благоприятный вариант АГ в молодом возрасте описан нами впервые и его выделение подтолкнуло нас к проведению дальнейшего углубленного изучения этого варианта повышения АД в аспекте его ассоциации с различными ФР, конституционально-антропометрическими особенностями и комбинации с другими доклиническими проявлениями основных ССЗ. Вместе с тем, уже изложенные полученные данные указывают на необходимость использования в практике диспансерных мероприятий метода

ангиологического скрининга для оценки сосудистых фенотипов вне зависимости от уровня АД.

Таблица 7 – Некоторые метаболические и другие параметры у девушек в зависимости от уровня офисного АД (n=215)

Параметры	Нормотензия n=168	АГ/ПГ n=47	p
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	20,99±2,7	23,82±4,6	0,000
ОТ, см	69,5±7,4	72,11±8,5	0,132
ОХС, ммоль/л	4,00±0,8	3,99±0,8	0,920
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,39±0,3	1,25±0,35	0,129
ТГ, ммоль/л	0,85±0,5	0,89±0,49	0,702
ХС-ЛПНП, ммоль/л	2,27±0,7	2,28±0,78	0,944
КА	3,02±0,8	3,33±1,26	0,298
Глюкоза, ммоль/л	4,91±0,5	5,22±0,96	0,174
Курение, n (%)	2 (1,2)	1 (2,1)	0,620
ОН, n (%)	55 (32,7)	21 (44,7)	0,173

Получив представленные данные об отсутствии у молодых людей ассоциации АГ/ПГ с САVI-фенотипами, отражающими уровень ремоделирования артериальной стенки относительно средней мышечной оболочки, мы решили изучить особенности взаимосвязи сосудистой жёсткости с другими факторами ССР.

### **3.3. Артериальная гипертензия и другие факторы риска у лиц молодого возраста с учетом фенотипов их сосудистого старения**

Учитывая получение вышеизложенных данных о реклассифицирующей роли СЖ, с одной стороны, и особенностей её ассоциации с повышенным

АД, как ведущим фактором кардиоваскулярного риска, с другой стороны, нам показалось важным определить представленность выше описанных фенотипов сосудистого старения у лиц молодого возраста с учётом уровня давления и основными факторами риска и присутствием дисплазии соединительной ткани (ДСТ). Эти факторы в совокупности и наследственные нарушения соединительной ткани представляют значимые угрозы как текущему, так и перспективному здоровью молодёжи. По этой причине их изучение во взаимосвязи с СЖ крайне важно для совершенствования молодёжной диспансеризации.

Материалы таблицы 3 в предыдущей подглаве показывают, что показатель CAVI в нашей выборке изменялся от 3,2 до 7,7 по CAVI-R и от 4,0 до 7,9 по CAVI-L у юношей и от 3,6 до 7,3 по CAVI-R и от 4,2 до 7,6 по CAVI-L у девушек. Интервальная терцильная система использована нами в молодежной выборке, однородной по полу и возрасту, как современный диагностический инструмент для оценки встречаемости различных сосудистых фенотипов среди молодёжи. По данным проведенного терцильного анализа в группу ССР по причине наличия синдрома EVA включены юноши с  $CAVI-R \geq 6,1$  и/или с  $CAVI-L \geq 6,2$ , а также девушки с  $CAVI-R \geq 5,9$  и/или  $CAVI-L \geq 6,2$ . Думаем, что из всех видов интервального анализа терцильный наиболее всего отвечает нуждам молодежной диспансеризации потому, что верхняя из трех сформированных групп охватывает максимально возможное количество молодых людей для внесения их в группу ССР для последующего проведения ранних превентивных вмешательств.

Материалы таблиц 8-11 показывают, что среди молодёжи с офисной нормотензией, так и с офисной АГ/ПГ случаи фенотипа EVA регистрировались почти также часто, как фенотипы обычного и благоприятного или здорового сосудистого старения. Это касалось как к юношам, так и девушкам почти в равной степени. Это относилось также как к левой, так и правой стороне определения CAVI. Значимых различий между

встречаемостью сосудистых фенотипов не обнаружено, видны особенности их соотношения при разных уровнях давления.

У молодых лиц с нормальным уровнем АД несколько чаще отмечался фенотип раннего старения, чем здоровый (благоприятный) и обычный сосудистые фенотипы. Описанная тенденция отмечена как у юношей, так и у девушек на правых и на левых конечностях. Среди же большинства молодых лиц с АГ/ПГ обнаружена обратная тенденция – у них фенотип благоприятного старения отмечен чаще, чем фенотип EVA. По левой стороне у юношей их количество в крайних CAVI-терцильных группах равное.

Полученные данные указывают на целесообразность использования ангиологического скрининга для выявления фенотипов сосудистого старения в рамках молодёжной диспансеризации независимо от уровня их офисного давления.

Для обоснования корректности обнаруженных тенденций нами выполнен анализ представленности основных ФР и внешних стигм дизэмбриогенеза во всех представленных группах (табл. 8-11). У нормотензивных юношей при повышении СЖ происходило некоторое снижение общего холестерина, липопротеинов низкой плотности, триглицеридов и интегрального коэффициента атерогенности. Уровни липопротеинов высокой плотности немного увеличились. Различия по этим показателям в крайних группах не достигали значимого уровня. То есть, у описанного контингента нет связи между степенью СЖ и уровнем ОХС, ТГ и ХС ЛПНП. Не обнаружено ассоциации глюкозы с показателем CAVI. Молодых лиц с такими ФР, как курение и отягощенная наследственность, было довольно мало, и они распределились по трём группам довольно равномерно. А вот показатели ИМТ отличались явной ассоциацией с СЖ ( $p=0,000$  для CAVI-R и для CAVI-L), но в сторону, довольно неожиданную. По параметру окружности талии эта тенденция была менее выраженной.

Таблица 8 – Встречаемость факторов риска у юношей в CAVI-R терцильных группах с нормотензией (n=88)

Показатели	1-й терциль 3,2–5,4	2-й терциль 5,4–6,0	3-й терциль 6,1–7,7	p
Нормотензия по CAVI-R, n = 43				
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	26,4 ± 0,9	23,1 ± 0,8	21,5 ± 0,7	p <sub>1-2</sub> =0,004 p <sub>2-3</sub> =0,686 p <sub>1-3</sub> =0,000
ОТ, см	85,4 ± 2,4	81,1 ± 2,0	83,2 ± 2,3	p <sub>1-2</sub> =0,091 p <sub>2-3</sub> =0,375 p <sub>1-3</sub> =0,519
ОХС, ммоль/л	3,7 ± 0,2	3,7 ± 0,3	3,4 ± 0,2	p <sub>1-2</sub> =0,876 p <sub>2-3</sub> =0,412 p <sub>1-3</sub> =0,349
ХС ЛПВП, ммоль/л	0,92 ± 0,05	0,98 ± 0,08	1,11±0,07	p <sub>1-2</sub> =0,574 p <sub>2-3</sub> =0,169 p <sub>1-3</sub> =0,028
ТГ, ммоль/л	1,22 ± 0,2	1,07 ± 0,2	0,97 ± 0,2	p <sub>1-2</sub> =0,480 p <sub>2-3</sub> =0,755 p <sub>1-3</sub> =0,318
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,17 ± 0,2	2,26 ± 0,2	1,90 ± 0,2	p <sub>1-2</sub> =0,992 p <sub>2-3</sub> =0,344 p <sub>1-3</sub> =0,396
КА	4,11±0,3	3,66 ± 0,4	3,38 ± 0,3	p <sub>1-2</sub> =0,404 p <sub>2-3</sub> =0,575 p <sub>1-3</sub> =0,097
Глюкоза, ммоль/л	5,01 ± 0,2	4,73 ± 0,2	5,20 ± 0,2	p <sub>1-2</sub> =0,356 p <sub>2-3</sub> =0,065 p <sub>1-3</sub> =0,501
Курение, n(%)	3 (6,9)	2 (4,7)	3 (6,9)	p <sub>1-2</sub> =0,342 p <sub>2-3</sub> =0,434 p <sub>1-3</sub> =0,754
ОН, n(%)	3 (6,9)	5 (11,6)	4 (9,3)	p <sub>1-2</sub> =0,165 p <sub>2-3</sub> =0,189 p <sub>1-3</sub> =0,432
Избыточная МТ, n(%)	14 (32,6)	3 (6,9)	3 (6,9)	p <sub>1-2</sub> =0,000 p <sub>2-3</sub> =0,357 p <sub>1-3</sub> =0,007
ДСТ, n(%)	0 (0)	2 (4,7)	8 (18,6)	p <sub>2-3</sub> =0,028

Таблица 9 – Встречаемость факторов риска у юношей в CAVI-R терцильных группах с предгипертензией и атериальной гипертензией (n=88)

Показатели	1-й терциль 3,2–5,4	2-й терциль 5,4–6,0	3-й терциль 6,1–7,7	p
АГ/ПГ по CAVI-R, n = 45				
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	26,3 ± 0,5	24,4 ± 0,8	23,5 ± 1,3	p <sub>1-2</sub> =0,130 p <sub>2-3</sub> =0,513 p <sub>1-3</sub> =0,063
ОТ, см	89 ± 1,7	85,3 ± 2,4	87,5 ± 4,8	p <sub>1-2</sub> =0,565 p <sub>2-3</sub> =0,663 p <sub>1-3</sub> =0,767
ОХС, ммоль/л	3,94 ± 0,3	3,47 ± 0,2	3,69 ± 0,3	p <sub>1-2</sub> =0,200 p <sub>2-3</sub> =0,513 p <sub>1-3</sub> =0,546
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,001 ± 0,09	0,98 ± 0,07	0,93 ± 0,09	p <sub>1-2</sub> =0,871 p <sub>2-3</sub> =0,672 p <sub>1-3</sub> =0,607
ТГ, ммоль/л	1,32 ± 0,3	1,04 ± 0,2	1,47 ± 0,4	p <sub>1-2</sub> =0,400 p <sub>2-3</sub> =0,289 p <sub>1-3</sub> =0,781
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,33 ± 0,2	2,02 ± 0,18	2,05 ± 0,2	p <sub>1-2</sub> =0,292 p <sub>2-3</sub> =0,913 p <sub>1-3</sub> =0,377
КА	4,03 ± 0,5	3,5 ± 0,3	4,05 ± 0,5	p <sub>1-2</sub> =0,308 p <sub>2-3</sub> =0,297 p <sub>1-3</sub> =0,975
Глюкоза, ммоль/л	5,21 ± 0,2	4,9 ± 0,3	4,81 ± 0,2	p <sub>1-2</sub> =0,410 p <sub>2-3</sub> =0,747 p <sub>1-3</sub> =0,123
Курение, n(%)	5(11,1)	2 (4,4)	3 (6,7)	p <sub>1-2</sub> =0,070 p <sub>2-3</sub> =0,239 p <sub>1-3</sub> =0,565
ОН, n(%)	5(11,1)	7 (15,6)	7 (15,6)	p <sub>1-2</sub> =0,320 p <sub>2-3</sub> =0,326 p <sub>1-3</sub> =0,765
Избыточная МТ, n(%)	14 (31,1)	6 (13,3)	4 (8,8)	p <sub>1-2</sub> =0,003 p <sub>2-3</sub> =0,338 p <sub>1-3</sub> =0,008
ДСТ, n(%)	0 (0)	2 (4,4)	3 (6,7)	p <sub>2-3</sub> =0,239

Таблица 10 – Встречаемость факторов риска у юношей в САVI-L терцильных группах при нормотензии (n=88)

Показатели	1-й терциль 4,0–5,5	2-й терциль 5,6–6,2	3-й терциль 6,2–7,9	р
Нормотензия по САVI-L, n = 41				
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	26,2 ± 0,8	21,98 ± 0,7	20,94 ± 0,7	p <sub>1-2</sub> =0,000 p <sub>2-3</sub> =0,932 p <sub>1-3</sub> =0,000
ОТ, см	87,3 ± 2,7	82,4 ± 1,9	78,1 ± 1,1	p <sub>1-2</sub> =0,242 p <sub>2-3</sub> =0,998 p <sub>1-3</sub> =0,007
ОХС, ммоль/л	3,74 ± 0,2	3,65 ± 0,25	3,4 ± 0,2	p <sub>1-2</sub> =0,942 p <sub>2-3</sub> =0,354 p <sub>1-3</sub> =0,289
ХС ЛПВП, ммоль/л	0,94 ± 0,07	1,003 ± 0,06	1,05 ± 0,05	p <sub>1-2</sub> =0,628 p <sub>2-3</sub> =0,131 p <sub>1-3</sub> =0,236
ТГ, ммоль/л	1,175 ± 0,2	1,021 ± 0,2	0,98 ± 0,2	p <sub>1-2</sub> =0,414 p <sub>2-3</sub> =0,757 p <sub>1-3</sub> =0,492
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,27 ± 0,2	2,18 ± 0,2	1,99 ± 0,23	p <sub>1-2</sub> =0,867 p <sub>2-3</sub> =0,278 p <sub>1-3</sub> =0,372
КА	3,92 ± 0,3	3,54 ± 0,4	3,46 ± 0,2	p <sub>1-2</sub> =0,474 p <sub>2-3</sub> =0,472 p <sub>1-3</sub> =0,239
Глюкоза, ммоль/л	4,91 ± 0,2	4,72 ± 0,2	5,01 ± 0,2	p <sub>1-2</sub> =0,704 p <sub>2-3</sub> =0,158 p <sub>1-3</sub> =0,684
Курение, n(%)	2 (4,9)	2 (4,9)	3 (7,3)	p <sub>1-2</sub> =0,438 p <sub>2-3</sub> =0,405 p <sub>1-3</sub> =0,638
ОН, n(%)	3 (7,3)	4 (9,8)	3 (7,3)	p <sub>1-2</sub> =0,256 p <sub>2-3</sub> =0,226 p <sub>1-3</sub> =0,774
Избыточная МТ, n(%)	12 (29,3)	4 (9,8)	3 (7,3)	p <sub>1-2</sub> =0,003 p <sub>2-3</sub> =0,226 p <sub>1-3</sub> =0,009
ДСТ, n(%)	0 (0)	2 (4,9)	7 (17,1)	p <sub>2-3</sub> =0,043

Таблица 11 – Встречаемость факторов риска у юношей в САVI-L терцильных группах с предгипертензией и артериальной гипертензией (n=88)

Показатели	1-й терциль 4,0–5,5	2-й терциль 5,6–6,2	3-й терциль 6,2–7,9	p
АГ/ПГ по САVI-L, n = 47				
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	26,96 ± 0,6	25,03 ± 0,99	23,5 ± 0,7	p <sub>1-2</sub> =0,257 p <sub>2-3</sub> =0,161 p <sub>1-3</sub> =0,001
ОТ, см	88,8 ± 1,6	85,5 ± 3,4	88,9 ± 3,7	p <sub>1-2</sub> =0,226 p <sub>2-3</sub> =0,969 p <sub>1-3</sub> =0,974
ОХС, ммоль/л	3,645 ± 0,3	3,8 ± 0,2	3,52 ± 0,23	p <sub>1-2</sub> =0,990 p <sub>2-3</sub> =0,853 p <sub>1-3</sub> =0,751
ХС ЛПВП, ммоль/л	0,92 ± 0,07	1,007 ± 0,08	0,99 ± 0,09	p <sub>1-2</sub> =0,654 p <sub>2-3</sub> =0,799 p <sub>1-3</sub> =0,535
ТГ, ммоль/л	1,32 ± 0,3	1,32 ± 0,3	1,22 ± 0,25	p <sub>1-2</sub> =0,954 p <sub>2-3</sub> =0,822 p <sub>1-3</sub> =0,800
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,09 ± 0,3	2,19 ± 0,2	1,94 ± 0,18	p <sub>1-2</sub> =0,708 p <sub>2-3</sub> =0,938 p <sub>1-3</sub> =0,654
КА	3,97 ± 0,5	3,98 ± 0,4	3,75 ± 0,4	p <sub>1-2</sub> =0,862 p <sub>2-3</sub> =0,539 p <sub>1-3</sub> =0,741
Глюкоза, ммоль/л	5,37 ± 0,3	4,85 ± 0,3	5,11±0,15	p <sub>1-2</sub> =0,144 p <sub>2-3</sub> =0,623 p <sub>1-3</sub> =0,415
Курение, n(%)	4 (8,5)	3 (6,4)	4 (8,5)	p <sub>1-2</sub> =0,279 p <sub>2-3</sub> =0,159 p <sub>1-3</sub> =0,802
ОН, n(%)	5 (10,6)	8 (17,0)	7 (14,9)	p <sub>1-2</sub> =0,213 p <sub>2-3</sub> =0,256 p <sub>1-3</sub> =0,511
Избыточная МТ, n(%)	14 (29,8)	7 (14,9)	4 (8,5)	p <sub>1-2</sub> =0,213 p <sub>2-3</sub> =0,256 p <sub>1-3</sub> =0,511
ДСТ, n(%)	0 (0)	1 (2,1)	3 (6,4)	p <sub>2-3</sub> = 0,256



При росте показателя САVI уменьшение значений упомянутых антропометрических параметров выявлено в сочетании с уменьшением встречаемости случаев избыточной МТ и ожирения. Со стороны ДСТ обнаружена обратная тенденция – ее носители зафиксированы лишь в средней и верхней терцильных группах и при этом они явно доминировали в последней. У юношей с повышенным АД описанные тенденции по отсутствию особых ассоциаций между СЖ и параметрами липидограммы в основном сохранялись. Для таких юношей отличия в крайних САVI-терцильных группах по ИМТ ( $p=0,001$ ) оказались значимыми относительно показателей, соотносимых с САVI-L.

У нормотоничных девушек (табл. 12-15), в отличие от нормотензивных юношей, по мере повышения сосудистой ригидности зарегистрирован значимый рост уровней ОХС и фиксировалось несомненное повышение встречаемости случаев ДСТ. Касательно избыточной МТ при росте СЖ выявлена похожая с нормотензивными юношами тенденция, но она гораздо менее выраженная. Более 50% носительниц ДСТ также соотносятся с верхней терцильной группой, что совпадает с описанной ситуацией у юношей. Среди девушек с повышенным АД, как и среди юношей с аналогичным давлением, от 1-й к 3-й терцильной группе выявлено снижение атерогенных фракций и при этом со стороны ОХС и ХС ЛПНП понижение вполне значимо. Показатель ТГ уменьшался незначимо. ХС ЛПВП и глюкоза не продемонстрировали четких ассоциаций с артериальной ригидностью.

В аспекте САVI-L показатели ИМТ и окружности талии, в отличие от противоположной стороны с САVI-R, у девушек зарегистрированы сдвиги, аналогичные у юношей. Весомая часть случаев с избыточной МТ относится к средней и нижней терцильным группам. Носительницы же ДСТ среди девушек с повышенным давлением выявлены лишь в среднем и верхнем САVI-терцилях (табл. 15). Они доминировали в верхней терцильной группе, как у юношей, но различия между терцилями при этом были незначимыми (табл. 15).

Таким образом, по данным выполненного анализа встречаемости ФР нельзя сказать, что у молодёжи большинство таких факторов чаще отмечалось среди носителей синдрома EVA и реже — среди носителей здорового сосудистого старения. Но такое заключение следует сделать в отношении представленности случаев ДСТ, особенно касательно молодых нормотензивных людей.

Иными словами, среди молодых носителей офисной АГ и высокого нормального АД фенотип синдрома EVA отмечается также часто, как фенотипы обычного и здорового сосудистого старения. Весьма сходная картина по представленности сосудистых фенотипов регистрируется и у молодых нормотензивных лиц. У лиц молодого возраста с офисным как нормальным, так и повышенным давлением наиболее четкие ассоциации между сосудистой жёсткостью и ФР выявляются со стороны ИМТ и окружности талии – по мере увеличения артериальной ригидности отмечается уменьшение упомянутых показателей.

Случаи соединительно-тканной недостаточности в значительном большинстве выявляются среди обладателей выраженного сосудистого ремоделирования. Это утверждение относится как к юношам, так и к девушкам.

Приведённые выше результаты следует учитывать при формировании групп ССР при проведении молодёжной диспансеризации, так как они указывают на полезность использования описанного инструментального скрининга для диагностики фенотипов сосудистого старения в системе профилактических мероприятий среди молодёжи независимо от уровня офисного давления. Такая доклиническая диагностика будет способствовать более дифференцированному формированию групп ССР, а также последующему осуществлению более индивидуализированных профилактических вмешательств на основе определения принадлежности каждого молодого человека к одному из описанных выше фенотипов сосудистого старения.

Таблица 12 – Встречаемость факторов риска у девушек в CAVI-R терцильных группах с нормотензией (n=162)

Показатели	1-й терциль 3,6-5,3	2-й терциль 5,3-5,9	3-й терциль 5,9-7,3	p
Нормотензия по CAVI-R, n=129				
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	21,2±0,3	20,9±0,5	20,7±0,4	p1-2=0,178 p2-3=0,544 p1-3=0,327
ОТ, см	70,6±1,4	68,9±1,6	68,7±1,3	p1-2=0,287 p2-3=0,403 p1-3=0,321
ОХС, ммоль/л	3,9±0,1	3,9±0,2	4,3±0,1	p1-2=0,481 p2-3=0,406 p1-3=0,036
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,4±0,05	1,3±0,06	1,4±0,06	p1-2=0,599 p2-3=0,025 p1-3=0,305
ТГ, ммоль/л	0,8±0,06	0,9±0,09	0,8±0,09	p1-2=0,538 p2-3=0,910 p1-3=0,865
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,2±0,1	2,1±0,1	2,4±0,1	p1-2=0,341 p2-3=0,912 p1-3=0,140
КА	2,9±0,1	3,04±0,2	3,09±1,2	p1-2=0,683 p2-3=0,249 p1-3=0,597
Глюкоза, ммоль/л	4,9±0,1	4,8±0,09	4,9±0,09	p1-2=0,543 p2-3=0,819 p1-3=0,533
Курение, n(%)	3(2,3)	2(1,6)	2(1,6)	p1-2=0,286 p2-3=0,464 p1-3=0,807
ОН, n(%)	4(3,2)	6(4,6)	5(3,9)	p1-2=0,299 p2-3=0,434 p1-3=0,954
Избыточная МТ, n(%)	4(3,2)	3(2,3)	3(2,3)	p1-2=0,303 p2-3=0,455 p1-3=0,412
ДСТ, n(%)	2(1,6)	7(5,4)	16(12,4)	p1-2=0,045 p2-3=0,007 p1-3=0,010

Таблица 13 – Встречаемость факторов риска у девушек в САVI-R терцильных группах с предгипертензией и артериальной гипертензией (n=162)

Показатели	1-й терциль 3,6-5,3	2-й терциль 5,3-5,9	3-й терциль 5,9-7,3	P
АГ/ЛГ по САVI-R, n =33				
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	24,9±1,7	22,1±0,9	24,8±1,5	p <sub>1-2</sub> =0,144 p <sub>2-3</sub> =0,267 p <sub>1-3</sub> =0,928
ОТ, см	73,7±3,5	70,3±2,9	74,5±2,7	p <sub>1-2</sub> =0,603 p <sub>2-3</sub> =0,470 p <sub>1-3</sub> =0,856
ОХС, ммоль/л	4,4±0,2	4,3±0,3	3,3±0,4	p <sub>1-2</sub> =0,649 p <sub>2-3</sub> =0,033 p <sub>1-3</sub> =0,084
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,3±0,2	1,5±0,09	1,3±0,3	p <sub>1-2</sub> =0,688 p <sub>2-3</sub> =0,185 p <sub>1-3</sub> =0,894
ТГ, ммоль/л	1,2±0,2	0,72±0,05	0,9±0,2	p <sub>1-2</sub> =0,135 p <sub>2-3</sub> =0,954 p <sub>1-3</sub> =0,319
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,4±0,2	2,5±0,3	1,7±0,1	p <sub>1-2</sub> =0,990 p <sub>2-3</sub> =0,055 p <sub>1-3</sub> =0,014
КА	3,7±0,6	3,01±0,3	2,9±0,5	p <sub>1-2</sub> =0,408 p <sub>2-3</sub> =0,349 p <sub>1-3</sub> =0,286
Глюкоза, ммоль/л	5,1±0,2	5,4±0,2	5,2±0,1	p <sub>1-2</sub> =0,132 p <sub>2-3</sub> =0,247 p <sub>1-3</sub> =0,585
Курение, n(%)	2 (6,1)	1(3,0)	1(3,0)	p <sub>1-2</sub> =0,210 p <sub>2-3</sub> =0,339 p <sub>1-3</sub> =0,522
ОН, n(%)	2(6,1)	3 (9,1)	3(9,1)	p <sub>1-2</sub> =0,405 p <sub>2-3</sub> =0,211 p <sub>1-3</sub> =0,754
Избыточная МТ, n(%)	7(21,2)	3(9,1)	2(6,1)	p <sub>1-2</sub> =0,022 p <sub>2-3</sub> =0,418 p <sub>1-3</sub> =0,011
ДСТ, n(%)	0(0)	1(3,0)	2(6,1)	p <sub>2-3</sub> =0,126

Таблица 14 – Встречаемость факторов риска у девушек в CAVI-L терцильных группах с нормотензией (n=162)

Показатель	1-й терциль 4,2-5,7	2-й терциль 5,7-6,2	3-й терциль 6,2-7,6	p
Нормотензия по CAVI-L, n=135				
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	21,6±0,5	20,8±0,4	20,7±0,4	p <sub>1-2</sub> =0,115 p <sub>2-3</sub> =0,846 p <sub>1-3</sub> =0,203
ОТ, см	70,5±1,6	69,2±1,5	69,9±1,2	p <sub>1-2</sub> =0,501 p <sub>2-3</sub> =0,914 p <sub>1-3</sub> =0,750
ОХС, ммоль/л	3,9±0,1	3,9±0,1	4,2±0,1	p <sub>1-2</sub> =0,507 p <sub>2-3</sub> =0,094 p <sub>1-3</sub> =0,175
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,4±0,1	1,3±0,05	1,4±0,1	p <sub>1-2</sub> =0,776 p <sub>2-3</sub> =0,080 p <sub>1-3</sub> =0,530
ТГ, ммоль/л	0,97±0,1	0,8±0,1	0,82±0,1	p <sub>1-2</sub> =0,265 p <sub>2-3</sub> =0,827 p <sub>1-3</sub> =0,289
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,1±0,1	2,23±0,1	2,4±0,1	p <sub>1-2</sub> =0,719 p <sub>2-3</sub> =0,305 p <sub>1-3</sub> =0,123
КА	3,01±0,2	3,1±0,2	2,9±0,2	p <sub>1-2</sub> =0,523 p <sub>2-3</sub> =0,785 p <sub>1-3</sub> =0,761
Глюкоза, ммоль/л	4,97±0,1	4,9±0,1	4,9±0,1	p <sub>1-2</sub> =0,545 p <sub>2-3</sub> =0,561 p <sub>1-3</sub> =0,522
Курение, n(%)	2(1,5)	4(3,0)	3(2,2)	p <sub>1-2</sub> =0,332 p <sub>2-3</sub> =0,370 p <sub>1-3</sub> =0,798
ОН, n(%)	4(3,0)	6(4,4)	6(4,4)	p <sub>1-2</sub> =0,235 p <sub>2-3</sub> =0,186 p <sub>1-3</sub> =0,625
Избыточная МТ, n(%)	5(3,7)	4(3,0)	3(2,2)	p <sub>1-2</sub> =0,359 p <sub>2-3</sub> =0,341 p <sub>1-3</sub> =0,387
ДСТ, n(%)	3(2,2)	7(5,2)	17(12,6)	p <sub>1-2</sub> =0,029 p <sub>2-3</sub> =0,094 p <sub>1-3</sub> =0,014

Таблица 15 – Встречаемость факторов риска у девушек в САVI-L терцильных группах с предгипертензией и артериальной гипертензией (n=162)

Показатель	1-й терциль 4,2-5,7	2-й терциль 5,7-6,2	3-й терциль 6,2-7,6	p
АГ/ПГ по САVI-L, n =27				
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	25,3±1,8	23,6±1,4	21,96±1,9	p <sub>1-2</sub> =0,369 p <sub>2-3</sub> =0,440 p <sub>1-3</sub> =0,226
ОТ, см	73,4±2,4	72±4,4	67±3,3	p <sub>1-2</sub> =0,248 p <sub>2-3</sub> =0,173 p <sub>1-3</sub> =0,155
ОХС, ммоль/л	4,4±0,4	4,29±0,1	3,76±0,3	p <sub>1-2</sub> =0,879 p <sub>2-3</sub> =0,003 p <sub>1-3</sub> =0,254
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,2±0,2	1,4±0,2	1,3±0,2	p <sub>1-2</sub> =0,795 p <sub>2-3</sub> =0,063 p <sub>1-3</sub> =0,873
ТГ, ммоль/л	0,9±0,2	0,8±0,2	0,8±0,1	p <sub>1-2</sub> =0,713 p <sub>2-3</sub> =0,584 p <sub>1-3</sub> =0,880
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,7±0,4	2,5±0,2	2,1±0,3	p <sub>1-2</sub> =0,557 p <sub>2-3</sub> =0,037 p <sub>1-3</sub> =0,230
КА	3,8±0,7	3,28±0,4	3,15±0,3	p <sub>1-2</sub> =0,888 p <sub>2-3</sub> =0,344 p <sub>1-3</sub> =0,403
Глюкоза, ммоль/л	5,1±0,3	5,6±0,2	4,8±0,3	p <sub>1-2</sub> =0,046 p <sub>2-3</sub> =0,240 p <sub>1-3</sub> =0,558
Курение, n(%)	1(3,7)	2(7,4)	1(3,7)	p <sub>1-2</sub> =0,201 p <sub>2-3</sub> =0,446 p <sub>1-3</sub> =0,911
ОН, n(%)	1(3,7)	3(11,1)	2 (7,4)	p <sub>1-2</sub> =0,086 p <sub>2-3</sub> =0,291 p <sub>1-3</sub> =0,477
Избыточная МТ, n(%)	5(18,5)	3(11,1)	2(7,4)	p <sub>1-2</sub> =0,339 p <sub>2-3</sub> =0,291 p <sub>1-3</sub> =0,016
ДСТ, n(%)	0(0)	1(3,7)	2(7,4)	p <sub>2-3</sub> =0,079

Представленные выше данные относительно особенностей ассоциаций сосудистого ремоделирования с ФР у молодёжи при разных уровнях АД закономерно поставили перед нами следующую задачу по изучению особенностей васкулярной перестройки в зависимости от степени асимметрии давления в периферических бассейнах.

### **3.4. Асимметрия артериального давления и сосудистая жесткость у лиц молодого возраста. Соотношение атеро- и артериосклероза**

Уже доказано весомое прогностическое значение различий уровня АД на руках в отношении риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов как у больных с мультифокальным атеросклерозом, так и у лиц без клинических проявлений [19, 114].

Используемая нами диагностическая технология прибора VaSera VS-1500N (Fukuda Denshi Corp. Токио, Япония), которая соответствует стандартам АНА 2015 года для прогнозирования будущих сердечно-сосудистых событий с учетом основных факторов риска ССЗ (Класс IIa, уровень доказательности A) [166], а также принципами ESC/ESH 2018 года по лечению артериальной гипертензии [30] позволила нам оценить состояние артериальной стенки и баланс АД в четырех сосудистых бассейнах, то есть выявить асимметрию АД на верхних и нижних конечностях, а также сопоставить эти данные с такими показателями как САVI и ЛПИ. Согласно мнению ведущих современных экспертов, первый показатель отражает преимущественно изменения меди в рамках артериосклероза, а второй – преимущественно вовлечение интимы как проявление атеросклеротического процесса [50, 86, 145]. Данные, представленные в таблице 16, отражают основные параметры описательной статистики изучаемого показателя ригидности артериальной стенки у обследуемых лиц с учетом пола и стороны туловища.

В нашей выборке юношей от 18 до 25 лет показатели сосудистой жесткости САVI варьировались от 3,14 до 7,94, а у девушек – от 3,56 до 7,55 в зависимости от стороны измерения. Из приведенных статистических показателей видно также, что разброс показателя, как слева, так и справа у юношей заметно больше, чем у девушек.

Видно также, что по всем основным параметрам описательной статистики – средней величине, а также медиане, моде – величина САVI выше слева, чем справа. Это касается, как девушек, так и юношей. Причем, у первых по некоторым статистическим параметрам типа мода и минимум различия особенно значительные и достигают практически 1,0 и 0,5. В современной литературе внятных объяснений такому явлению авторы не дают, мы же не исключаем, что это связано с большей функциональной нагрузкой правой руки по сравнению с левой, так как подавляющее большинство обследуемых лиц в нашей выборке являлись правшами с раннего детства.

Таблица 16 – Описательная статистика показателей сосудистой жесткости САVI у лиц молодого возраста (n=346)

Показатели	Юноши, n=131		Девушки, n=215	
	R-CAVI	L-CAVI	R-CAVI	L-CAVI
Среднее	5,700	5,857	5,582	5,815
Стандартная ошибка	0,069	0,068	0,044	0,043
Медиана	5,73	5,92	5,62	5,79
Мода	5,89	5,96	4,66	5,63
Стандартное отклонение	0,795	0,774	0,643	0,629
Дисперсия выборки	0,632	0,599	0,413	0,395
Эксцесс	0,542	0,664	0,111	-0,095
Асимметричность	-0,196	-0,143	0,042	0,181
Интервал	4,57	4,78	3,78	3,38
Минимум	3,14	3,16	3,56	4,17
Максимум	7,71	7,94	7,34	7,55

Полученные нами результаты комплексного инструментального исследования гемодинамического статуса показали, что у обследованных



юношей и девушек встречалась асимметрия АД как на руках, так и на ногах (рис. 12, 13). Анализ асимметрии АД у юношей (рис. 12) на конечностях показал, что выраженная асимметрия АД имеет место у каждого 4-го юноши. Это относится как к верхним, так и нижним конечностям. Среди девушек такая выраженная асимметрия АД встречается реже, особенно относительно верхних конечностей (рис. 13).

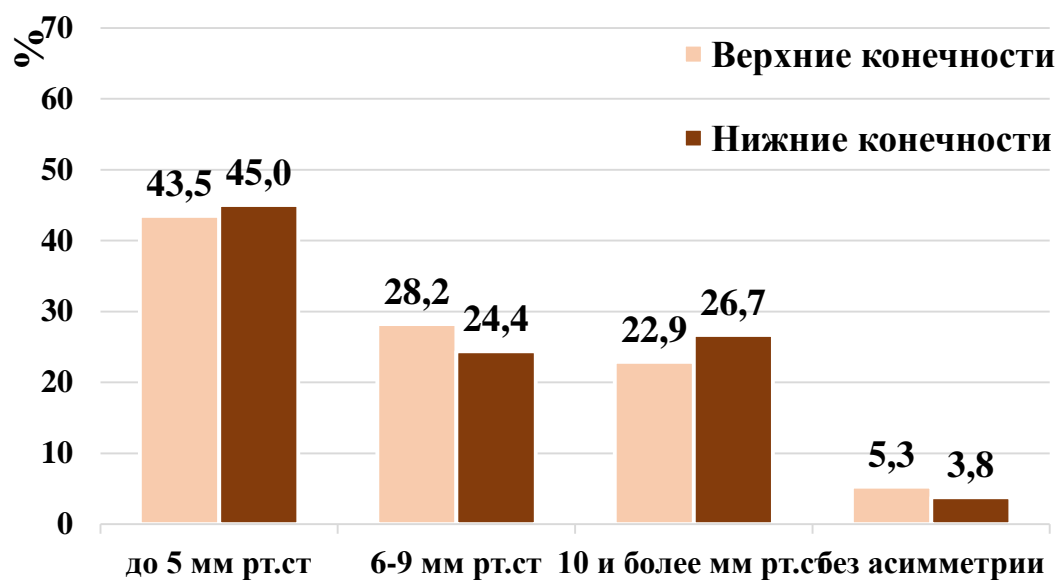


Рисунок 12 – Встречаемость асимметрии АД на верхних и нижних конечностях у юношей по САVI-R (n=131)

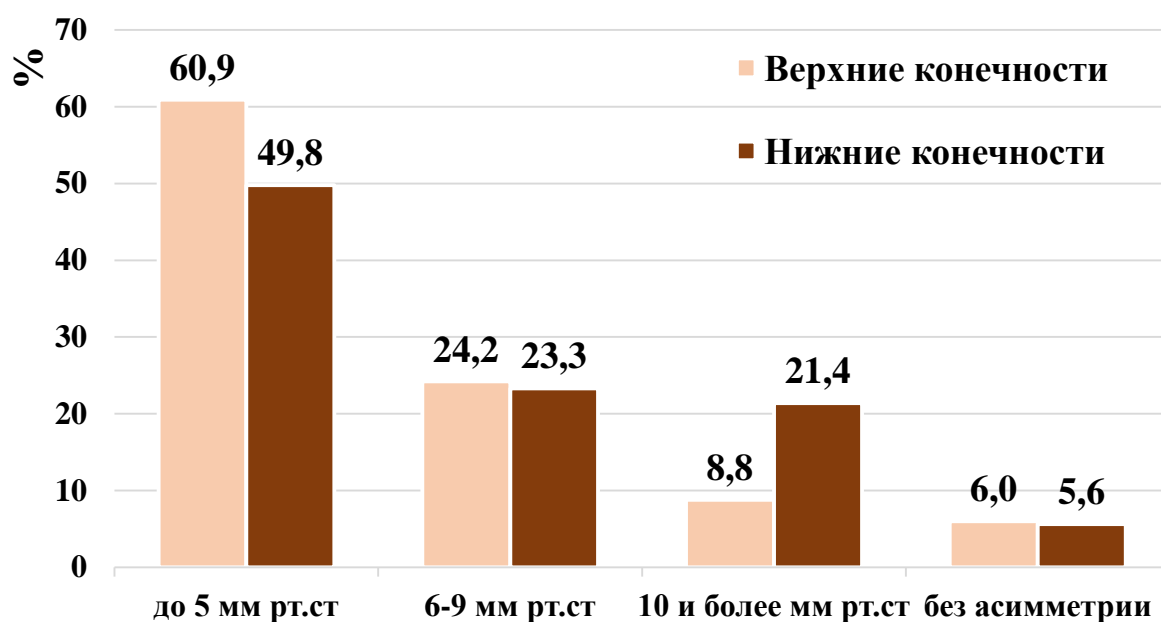


Рисунок 13 – Встречаемость асимметрии АД на верхних и нижних конечностях у девушек по САVI-R (n=215)

Результаты анализа уровней САД, ДАД, ЛПИ, САVI и некоторых ФР у лиц молодого возраста в зависимости от выраженности асимметрии давления на верхних конечностях представлены на рисунках 14 и 15.

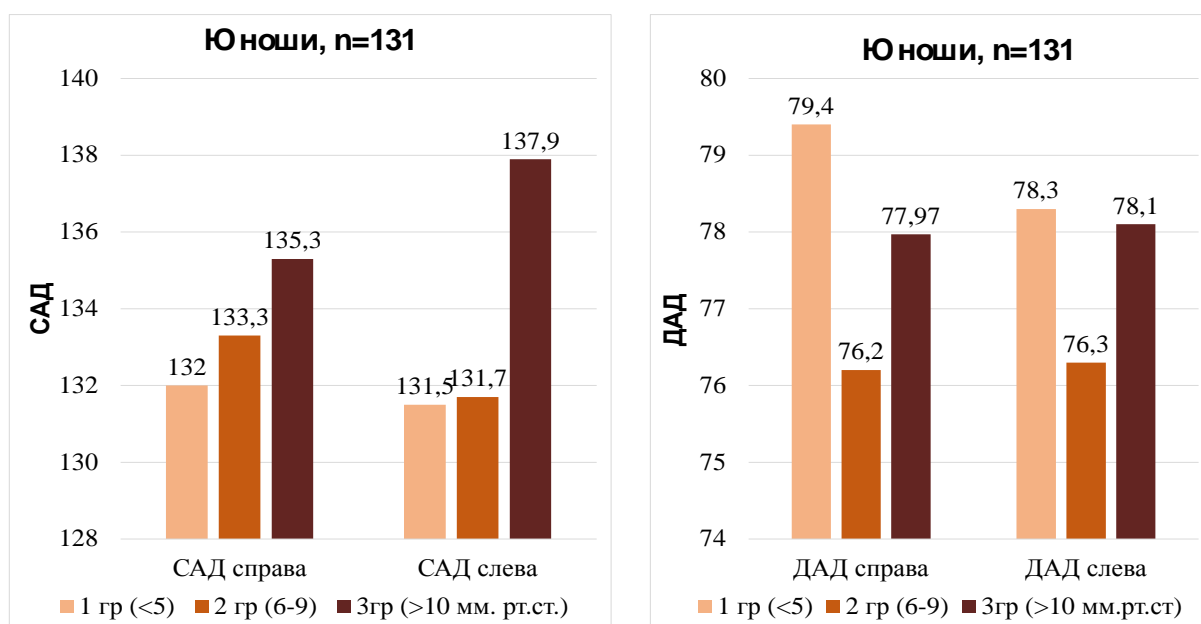


Рисунок 14 – Значения показателей гемодинамики у юношей с учетом уровня асимметрии АД на верхних конечностях (n=131)

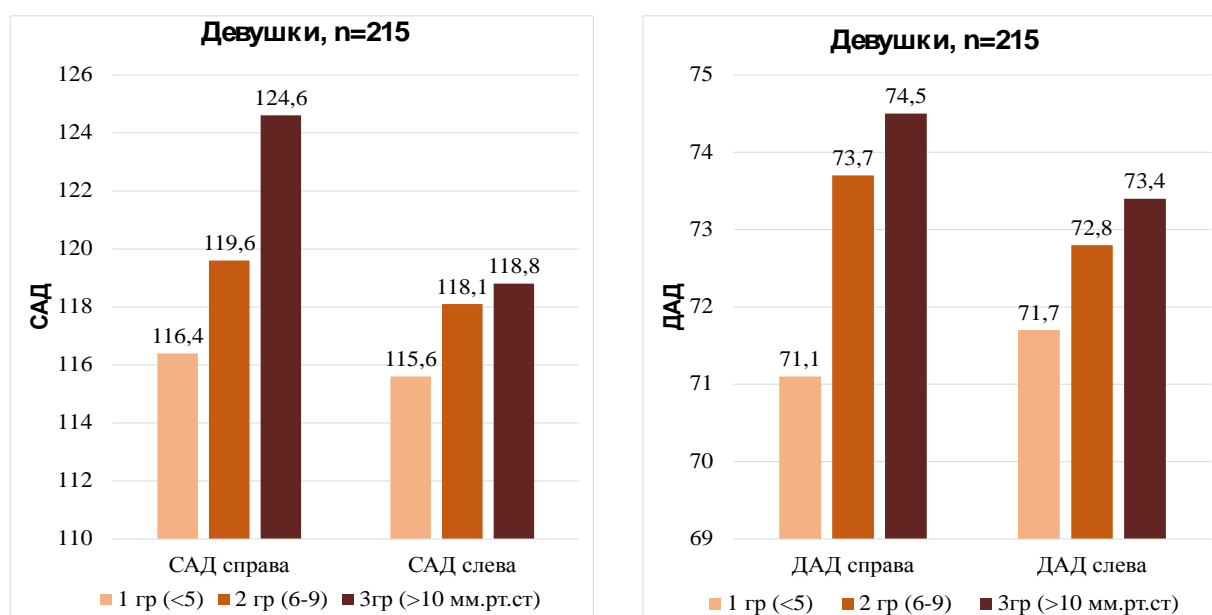


Рисунок 15 – Значения показателей гемодинамики у девушек с учетом уровня асимметрии АД на верхних конечностях (n=215)

Среди юношей по мере роста асимметрии давления на руках

наблюдается некоторое увеличение уровня систолического АД с двух сторон в сочетании с умеренным снижением диастолического АД с двух сторон. Касательно девушек результаты аналогичного анализа отражены на рисунке 15. Видно, что у девушек по мере нарастания асимметрии АД на руках имеет место некоторое повышение уровня САД с обеих сторон в сочетании с некоторым увеличением ДАД с обеих сторон. Причем, такая тенденция более выражена справа. Данные проведенного анализа возможных ассоциаций индекса CAVI с уровнем асимметрии АД на руках представлены на рисунке 16.

Оказалось, что у юношей не отмечается особой ассоциации между асимметрией АД на руках и показателями CAVI-R и CAVI-L (рис. 16). У девушек же регистрируется некоторое снижение указанного показателя СЖ от первой к третьей группе наблюдения.

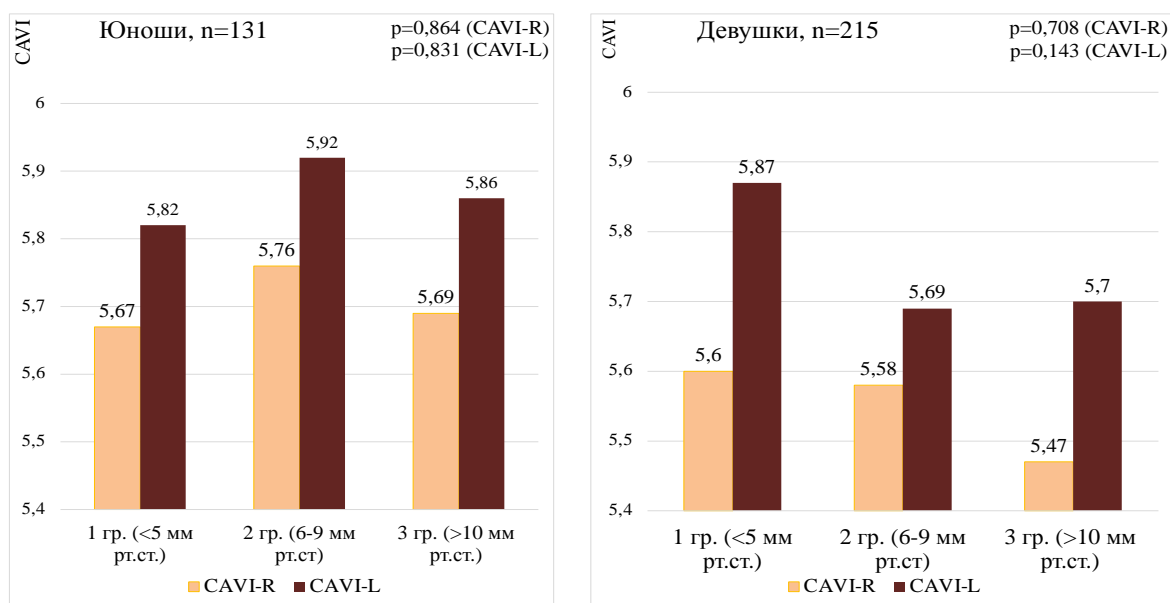


Рисунок 16 – Значения показателя сосудистой жесткости CAVI у лиц молодого возраста с учетом уровня асимметрии АД на верхних конечностях (n=346)

В результате изучения показателя ЛПИ с учетом асимметрии АД на руках у лиц молодого возраста (рис. 17) выявлено некоторое снижение показателя ЛПИ с обеих сторон по мере возрастания уровня асимметрии

давления. Видно, что среди юношей эти различия оказались вполне значимыми ( $p=0,000$  справа,  $p=0,001$  слева), хотя касались изменений указанного параметра ЛПИ на сотые доли своего значения. Аналогичная картина зафиксирована и среди девушек ( $p=0,004$  справа,  $p=0,000$  слева).

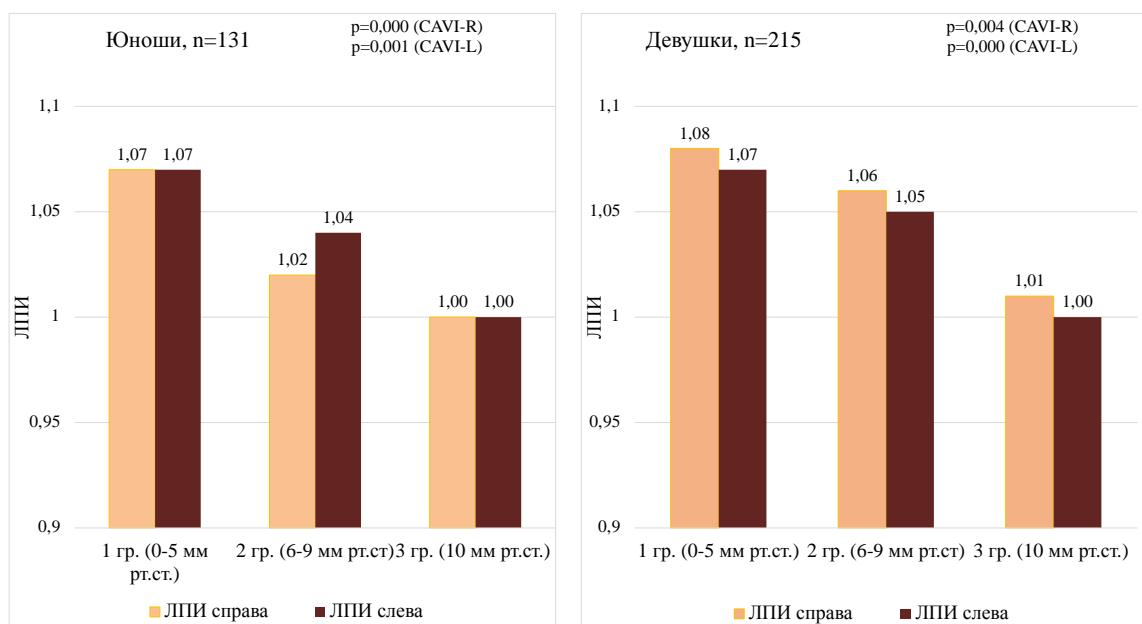


Рисунок 17 – Значения показателя ЛПИ у лиц молодого возраста с учетом уровня асимметрии АД на верхних конечностях (n=346)

Мы также провели анализ особенностей ассоциации между ИМТ у лиц молодого возраста и уровнем асимметрии АД на руках. Оказалось, что среди юношей ИМТ по мере повышения асимметрии АД имеет тенденцию к некоторому повышению. У девушек эта тенденция выражена более значительно (рис. 18).

Для углубленной оценки возможной ассоциации асимметрии АД с СЖ мы провели ещё анализ по встречаемости случаев разных фенотипов сосудистого старения у носителей различной степени асимметрии периферического давления (табл. 17). Главной детерминантой сосудистого старения, как известно, является артериальная ригидность, отраженная в показателе CAVI, на основе распределения которого формируются терцильные группы в конкретной выборке данных.

Видно, что среди юношей имеет место заметное преобладание случаев с благоприятным и обычным вариантом старения среди лиц, отличающихся минимальной асимметрией АД на верхних конечностях. Это относится к обеим сторонам исследования САVI. Случаи синдрома EVA среди юношей распределяются достаточно равномерно в группах с разной степенью асимметрии АД как на правой, так и на левой стороне.

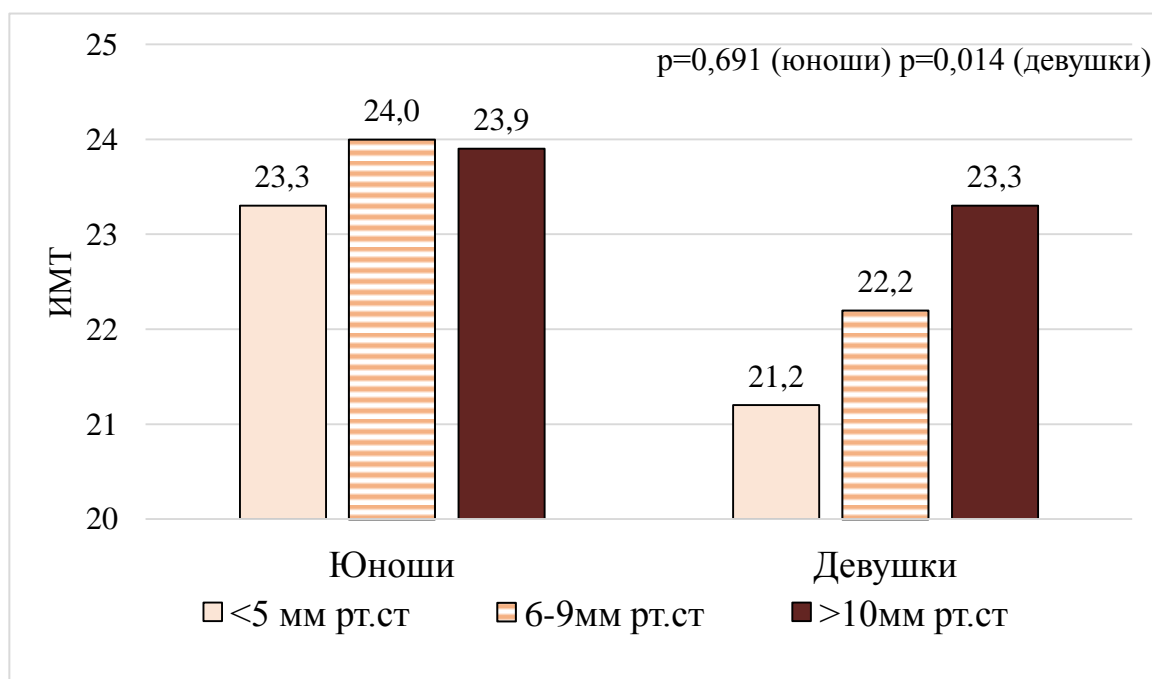


Рисунок 18 – Значение ИМТ у лиц молодого возраста с учетом уровня асимметрии АД (n=346)

Из данных таблицы 17 видно, что среди девушек имеет место заметное преобладание случаев с обычным вариантом старения среди лиц, отличающихся минимальной асимметрией АД на обеих верхних конечностях. Особенно сильные различия по распределению в указанных группах в неожиданную сторону касаются носительниц синдрома EVA, которые значительно чаще встречаются среди девушек минимальной степенью асимметрии АД на руках.

Лодыжечно-плечевой индекс использован в работе, как часто применяемый на практике неинвазивный метод определения периферического атеросклероза сосудов нижних конечностей. В зависимости от уровней ЛПИ, отражающих степени тяжести доклинического

атеросклеротического поражения артерий, мы определили показатель сосудистой жесткости САVI у молодых людей с учетом пола (рис. 19, 20).

Таблица 17 – Встречаемость лиц молодого возраста с различными фенотипами сосудистого старения в группах с разной степенью асимметрии САД на верхних конечностях (n=275)

Асимметрия АД							
Юноши n=95 abc (%)	<5 мм рт.ст. (n=40)	6-9 мм рт. ст. (n=26)	>10 мм рт.ст. (n=29)	Девушки n=180 abc (%)	<5 мм рт.ст. (n=123)	6-9 мм рт. ст. (n=41)	>10 мм рт.ст. (n=16)
CAVI-R							
T 1 (n=24)	12/50,0	7/29,2	5/20,8	T 1 (n=50)	36/72,0	7/14,0	7/14,0
T 2 (n=43)	15/34,8	14/32,6	14/32,6	T 2 (n=83)	50/60,2	28/33,7	5/6,1
T 3 (n=28)	14/50,0	8/28,6	6/21,4	T 3 (n=47)	37/78,7	6/12,8	4/8,5
CAVI-L							
T 1 (n=24)	10/41,7	7/29,2	7/29,2	T 1 (n=50)	31/62,0	12/24,0	7/14,0
T 2 (n=46)	18/39,2	14/30,4	14/30,4	T 2 (n=84)	53/63,0	26/31,0	5/6,0
T 3 (n=25)	13/52,0	8/32,0	4/16,0	T 3 (n=46)	39/84,8	3/6,5	4/8,7

Проведенный нами анализ показал, что в молодом возрасте особых ассоциаций между указанными показателями (рис. 19), отражающими разные аспекты сосудистого ремоделирования, не прослеживается у юношей, тогда как у девушек видна достаточно четкая тенденция снижения индекса САVI по мере уменьшения значений ЛПИ (рис. 20).

Важно отметить, что со значениями ЛПИ ниже 0,80 среди юношей таких случаев выявлено по правой стороне 0, по левой стороне 1, среди девушек ни одного случая выявлено не было (табл. 18).

В целом представленные в данной подглаве результаты указывают на достаточно частую встречаемость среди юношей выраженной асимметрии АД на уровне 10 мм рт. ст. и выше как на руках, так и на ногах – у каждого четвертого-пятого. Среди девушек случаи выраженной асимметрии АД на ногах встречаются почти с аналогичной частотой, в то время как случаи значительной асимметрии давления на руках регистрируются заметно реже – лишь у каждой десятой представительницы слабого пола. Установлено также, что у юношей по мере нарастания степени асимметрии АД на руках

отмечается повышение уровня САД как слева, так и справа. У девушек регистрируется аналогичная тенденция, включающая также повышение и ДАД с обеих сторон.

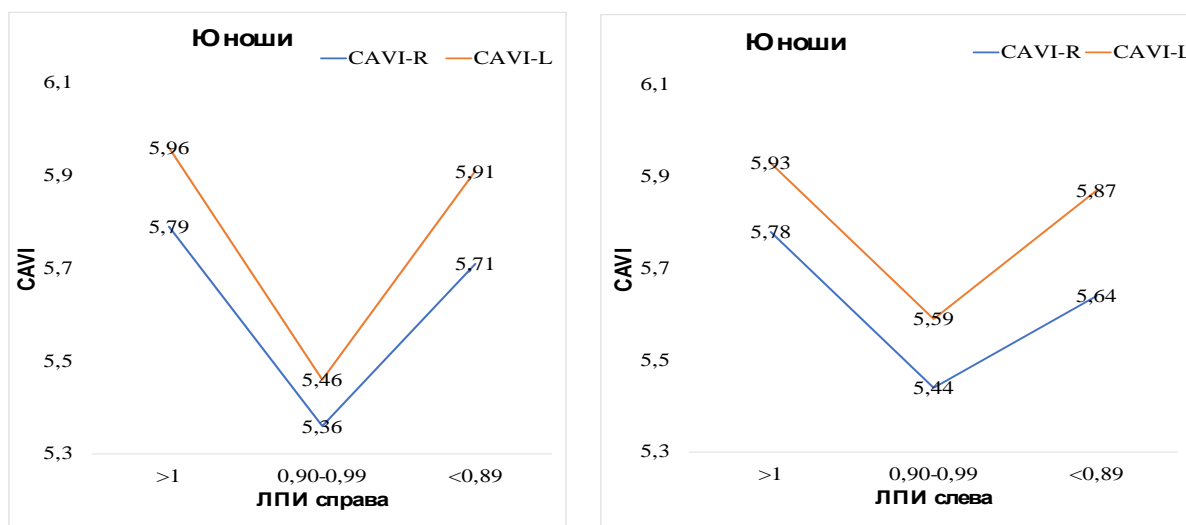


Рисунок 19 – Значения индекса САVI у юношей с учетом уровня ЛПИ (n=131)

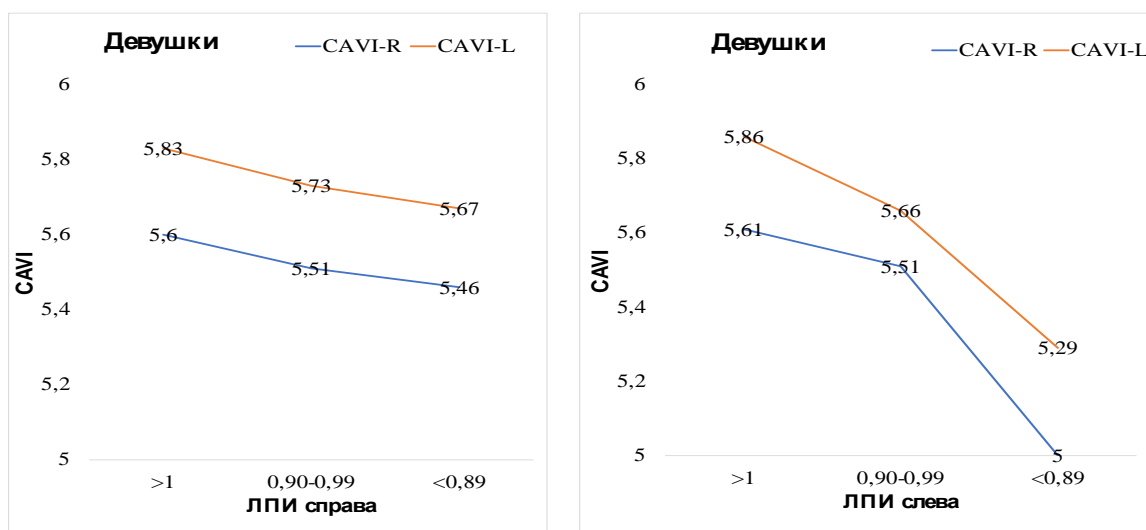


Рисунок 20 – Значения индекса САVI у девушек с учетом уровня ЛПИ (n=215)

Ассоциации между асимметрией АД и показателями САVI и ЛПИ характеризуются снижением последних параметров, причем относительно ЛПИ выявленные различия между тремя группами достигают высокозначимого уровня достоверности. То есть, при нарастании уровня

асимметрии АД эластический потенциал, который оценивается по показателю CAVI, имеет тенденцию к улучшению.

Таблица 18 – Значения индекса CAVI у лиц молодого возраста с учетом пола и уровня ЛПИ (n=346)

Показатели	Юноши, n=131		Показатели	Девушки, n=215	
	CAVI-R	CAVI-L		CAVI-R	CAVI-L
ЛПИ справа			ЛПИ справа		
$\geq 1,0$ (n=99)	5,79 $\pm$ 0,08	5,96 $\pm$ 0,08	$\geq 1,0$ (n=181)	5,60 $\pm$ 0,05	5,83 $\pm$ 0,04
0,90-0,99 (n=26)	5,36 $\pm$ 0,14	5,46 $\pm$ 0,13	0,90-0,99 (n=28)	5,51 $\pm$ 0,15	5,73 $\pm$ 0,14
0,89 $\leq$ (n=6)	5,71 $\pm$ 0,32	5,91 $\pm$ 0,33	0,89 $\leq$ (n=6)	5,46 $\pm$ 0,41	5,67 $\pm$ 0,33
ЛПИ слева			ЛПИ слева		
$\geq 1,0$ (n=99)	5,78 $\pm$ 0,08	5,94 $\pm$ 0,09	$\geq 1,0$ (n=175)	5,61 $\pm$ 0,05	5,86 $\pm$ 0,05
0,90-0,99 (n=28)	5,44 $\pm$ 0,15	5,59 $\pm$ 0,14	0,90-0,99 (n=35)	5,51 $\pm$ 0,12	5,66 $\pm$ 0,12
0,89 $\leq$ (n=4)	5,64 $\pm$ 0,31	5,87 $\pm$ 0,09	0,89 $\leq$ (n=5)	5,00 $\pm$ 0,32	5,29 $\pm$ 0,24

По мнению многих экспертов сердечно-лодыжечный сосудистый индекс отражает характер изменений в слое медиа и характеризует особенности развития атеросклероза. Напротив, показатель ЛПИ, расценивается исследователями как маркер поражения интимы и по этой причине в большей степени несёт информацию о развитии атеросклероза. Иными словами, полученные результаты позволяют составить представление об особенностях развития артерио- и атеросклероза на самых ранних этапах ремоделирования артериальной стенки в рамках многолетнего патогенетического сердечно-сосудистого континуума, растягивающегося по продолжительности на десятилетия человеческой жизни.



В этой связи особенно интересными представляются наши результаты о соотношении указанных двух показателей между собой. Как показывают наши данные ассоциации между САVI и ЛПИ у юношей не выявлено, в то время как у девушек по мере снижения у них значений ЛПИ выявлено уменьшение уровня показателя САVI (табл. 18). Иными словами, у юношей в процессе снижения ЛПИ, указывающего на ухудшение состояния интимы, со стороны показателя САVI происходит сначала его снижение, отражающее увеличение эластического потенциала медиа, а затем этот параметр вновь повышается. У девушек же в процессе снижения ЛПИ имеет место непрерывное снижение показателя САVI, отражающего улучшение эластического сосудистого статуса.

### **3.5. Варианты гемодинамического статуса с учетом сосудистой жесткости и офисного АД как основных показателей функционального скрининга лиц молодого возраста**

В аспекте изложенных выше результатов представлялось важным изучить лиц молодого возраста на предмет встречаемости различных гемодинамических вариантов в аспекте наличия у них изолированного синдрома EVA, изолированного повышения АД и их сочетания, а также контроля, включающего нормотонию с хорошей сосудистой эластикой (рис. 21). Анализ гемодинамических фенотипов, сформированных на показателях СЖ и АД, показал, что среди юношей встречаются случаи как изолированного увеличения СЖ, так и изолированного повышения АД - практически по 17%, а ещё чаще - случаи их сочетанного присутствия - почти у 40%. Последних отмечается в 1,5 раза больше, чем юношей из контрольной группы (рис. 23).

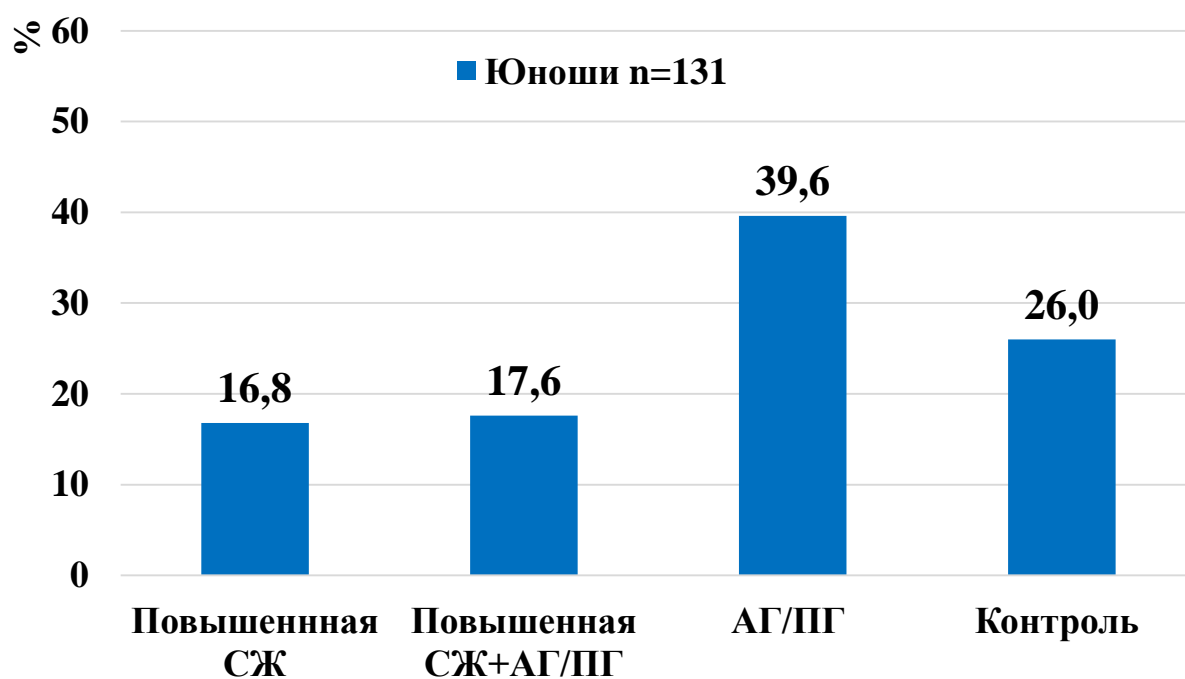


Рисунок 21 – Гемодинамические варианты у юношей по САVI-L (n=131)

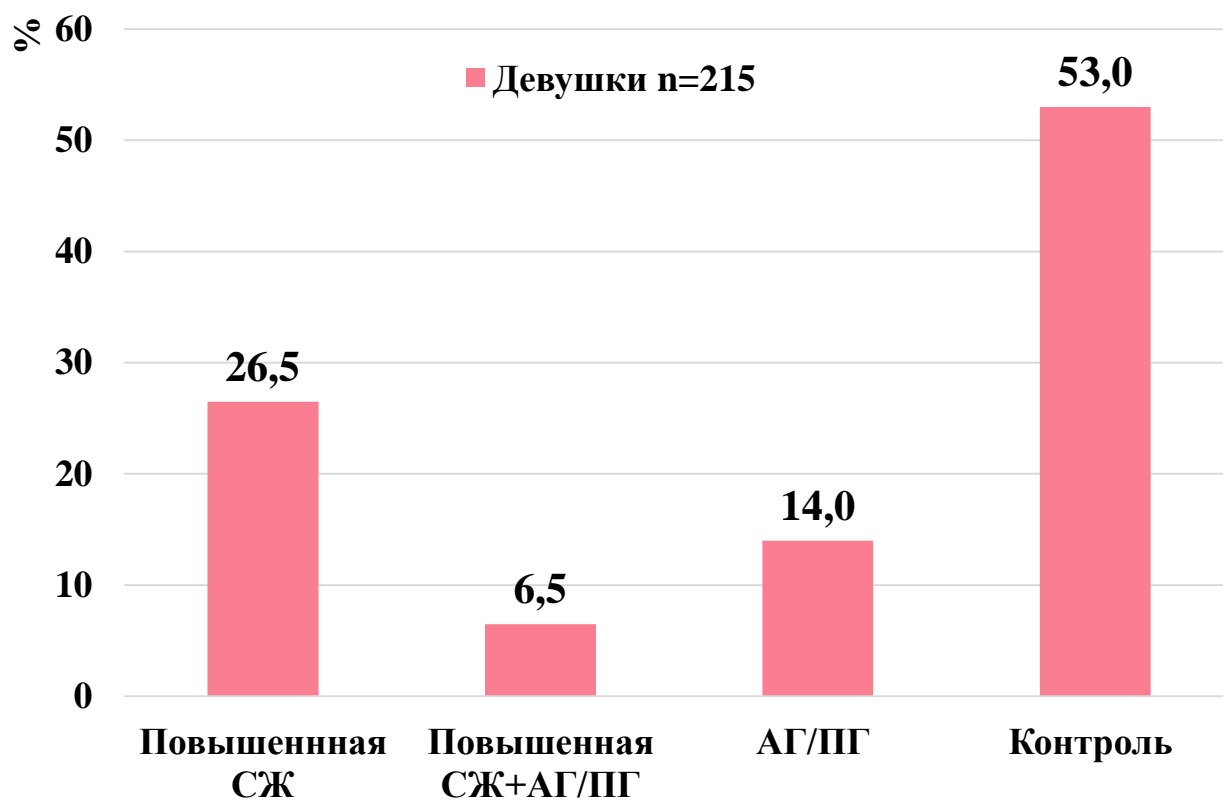


Рисунок 22 – Гемодинамические варианты у девушек по САVI-L (n=215)

Аналогичный анализ показателей у девушек показал, что среди них также встречаются все четыре гемодинамических варианта, но их

соотношения сильно отличаются от юношей. Изолированно увеличенная СЖ имеет место более, чем у четверти обследованных, а её сочетание с повышенным АД встречается в 4 раза реже. Случаи изолированного присутствия АГ/ПГ отмечаются всего лишь у шестой части девушек. Контроль же включает более половины обследованных девушек (рис. 22).

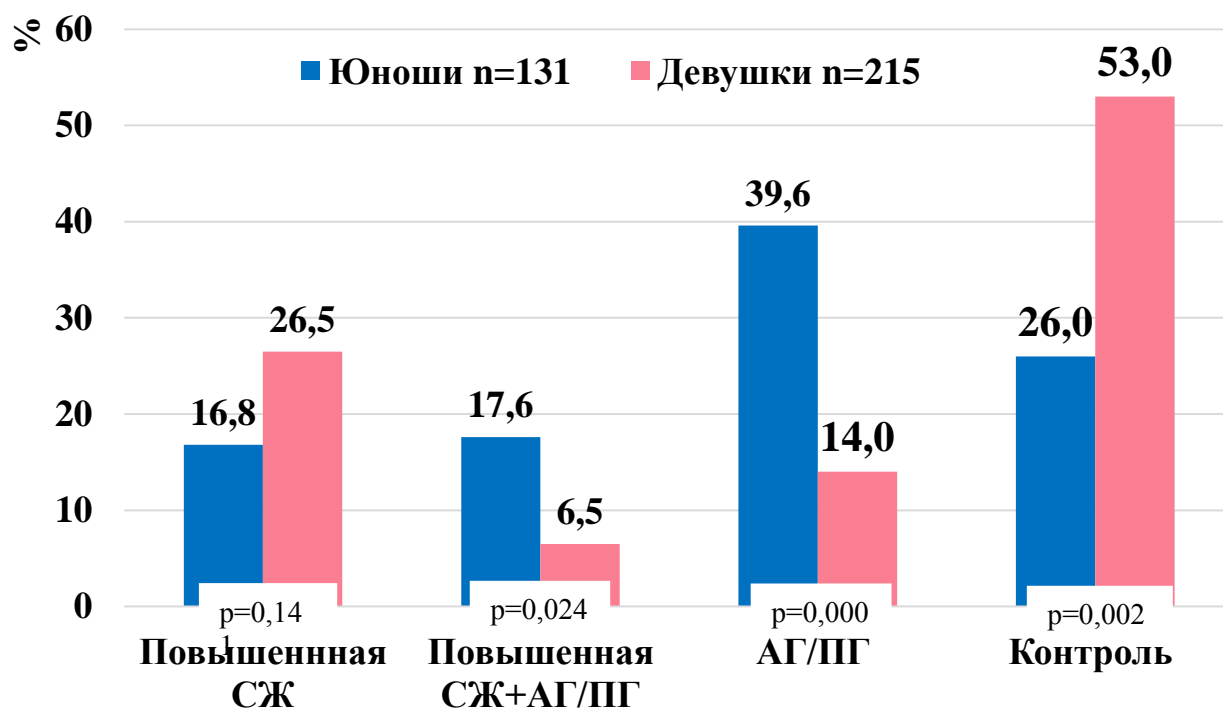


Рисунок 23 – Гемодинамические варианты у лиц молодого возраста по САVI-L (n=346)

Сравнительный анализ полученных результатов свидетельствует, что среди юношей чаще всего встречается такой гемодинамический вариант, как изолированное повышение АД – почти у 40%, а среди девушек – изолированная нормотония – более, чем у половины. По частоте встречаемости на втором месте среди юношей – нормотония, а среди девушек – изолированное повышение СЖ. Реже всего из всех гемодинамических вариантов и практически с одинаковой частотой у юношей встречаются два типа нарушений с повышенной СЖ. Самым редким гемодинамическим вариантом среди девушек оказались случаи сочетанного

наличия увеличенной СЖ и повышенного АД, по сравнению с которыми изолированная АГ/ПГ регистрировалась практически в два раза чаще.

То есть у молодёжи выявлены четкие половые различия по представленности у них выделенных нами гемодинамических вариантов, вариантов кардио-васкулярного функционирования, ассоциированных с двумя такими важными параметрами сердечно-сосудистой деятельности как уровень АД и артериальная ригидность. Эти данные указывают на целесообразность развития дифференцированных подходов с учетом пола к осуществлению скрининговых ангиологических мероприятий среди лиц молодого возраста.

### **3.6. Гемодинамические варианты сердечно-сосудистой деятельности у лиц молодого возраста и их масса тела**

Выделение описанных выше гемодинамических вариантов у обсуждаемого молодого контингента до настоящего времени никто из исследователей ещё не предпринимал. А между тем, именно такой подход дает возможность более глубоко разобраться в особенностях становления основной сердечно-сосудистой патологии на самых ранних этапах её развития. До сих пор не вполне ясно, что первично: сосудистая перестройка или повышение АД? И какие конкретно факторы риска могут влиять на формирование того или иного гемодинамического варианта в молодые годы жизни?

В контексте углубленного исследования взаимосвязей между синдромом EVA и повышенным АД у молодёжи особое внимание мы уделили МТ, проблема отклонений которой от нормы становится все актуальнее для молодёжи на современном этапе. Понятно, что угрозой для текущего и перспективного здоровья молодёжи представляет как избыточная, так и недостаточная МТ, хотя профиль этих угроз сильно различается, как известно. Если в первом случае угрозы формируются в

основном за счет метаболических нарушений, то во втором случае это чаще всего диспластико-ассоциированные угрозы.

Важно оценить встречаемость носителей разных вариантов массы тела среди молодых лиц с описанными выше типами гемодинамического статуса (рис. 24, 25). Среди юношей с изолированным повышением СЖ лица с недостаточной МТ составляют почти половину и их выявляется в 10 раз больше, чем носителей избыточной массы тела и ожирения (рис. 24).

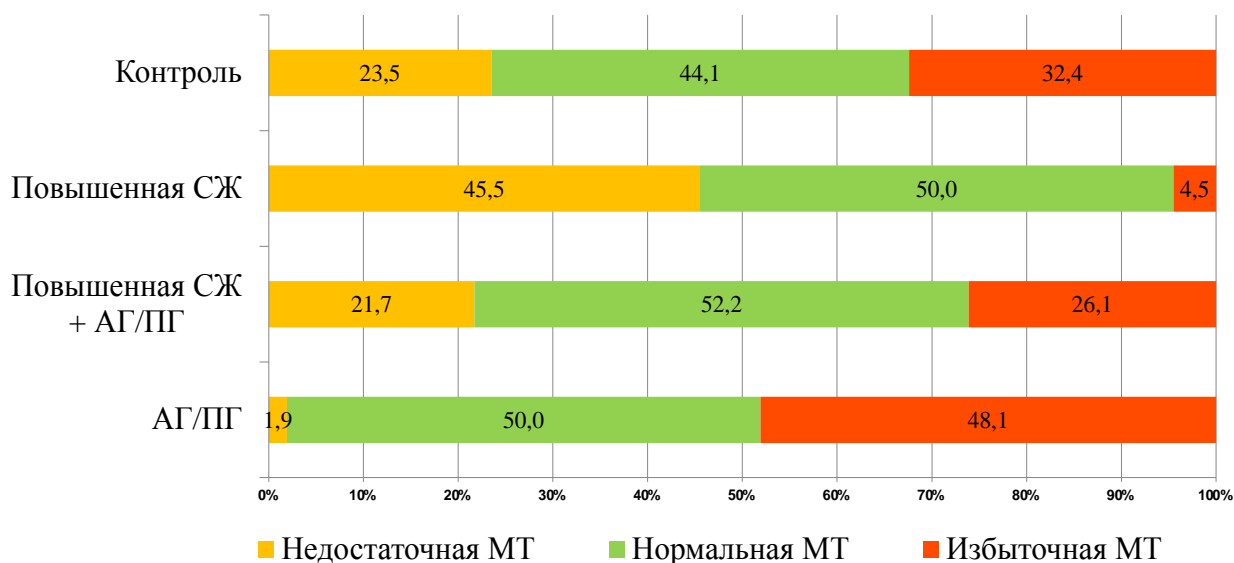


Рисунок 24 – Встречаемость различных вариантов массы тела у юношей с учетом гемодинамических вариантов (n=131 по САVI-L)

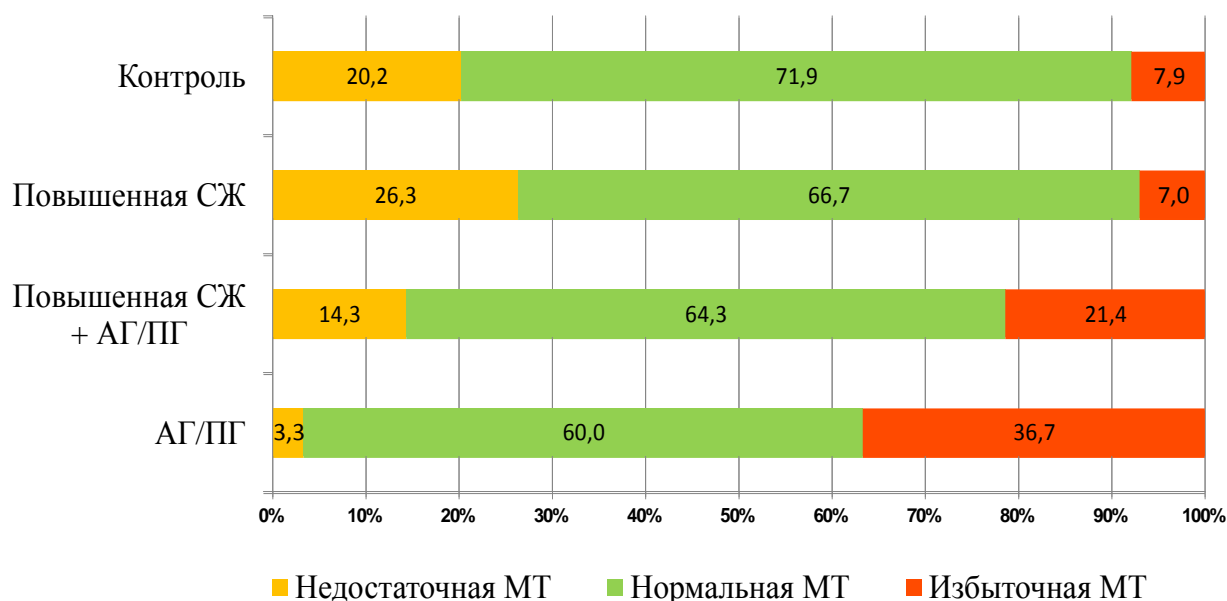


Рисунок 25 – Встречаемость различных вариантов массы тела у девушек с учетом гемодинамических вариантов (n=215 по САVI-L)

Среди девушек с аналогичным гемодинамическим статусом лица с недостаточной МТ составляют почти четвертую часть и описанная тенденция в их соотношении с полными сверстницами выражена также достаточно ярко, так как различия между ними достигают почти четырехкратного уровня (рис. 25).

Среди юношей с повышенной артериальной ригидностью в сочетании с ростом АД лица с недостаточной МТ составляют почти пятую часть и их соотношение практически одинаково с носителями избыточной массы тела и ожирения. Девушек с похожим гемодинамическим вариантом, во-первых, гораздо меньше, чем юношей, а во-вторых, среди них лица с недостаточным весом тела встречаются реже, чем у юношей. В группе юношей с изолированным повышением давления лица с повышенной МТ составляют практически половину и при этом их гораздо больше, чем сверстников со сниженной МТ. У девушек с изолированной АГ/ПГ, носительниц повышенной МТ и ожирения оказалось более трети, а описанная тенденция их соотношения со стройными сверстницами выражена также сильно, как у юношей. Среди нормотоничных юношей с сохранным эластическим потенциалом сосудов из контрольной группы лиц с избыточной массой тела и ожирением регистрируется несколько больше по сравнению с носителями недостаточной МТ, а среди девушек со сходным гемодинамическим статусом, напротив, носительниц недостаточной массой тела оказалось в 2,5 раза больше по сравнению с полными сверстницами.

Т.к. дефицит МТ у молодого контингента является одним из типичных признаков дисплазии СТ, то нами проведен сравнительный анализ встречаемости внешних фенотипических признаков дисплазии соединительной ткани у обладателей разной МТ, включенных в группы с различными гемодинамическими вариантами. Особое внимание при этом мы уделили лицам с изолированным увеличением артериальной ригидности. Результаты такого анализа в последней группе показывают значительное превышение среди лиц с недостаточной массой тела носителей признаков

дисплазии СТ на уровне как балльной оценки вовлеченности СТ (рис. 26), так и при выявлении наиболее специфичных признаков таких как симптом большого пальца, симптом запястья и их сочетания по сравнению с нормо- и гипервесными сверстниками (рис. 27).

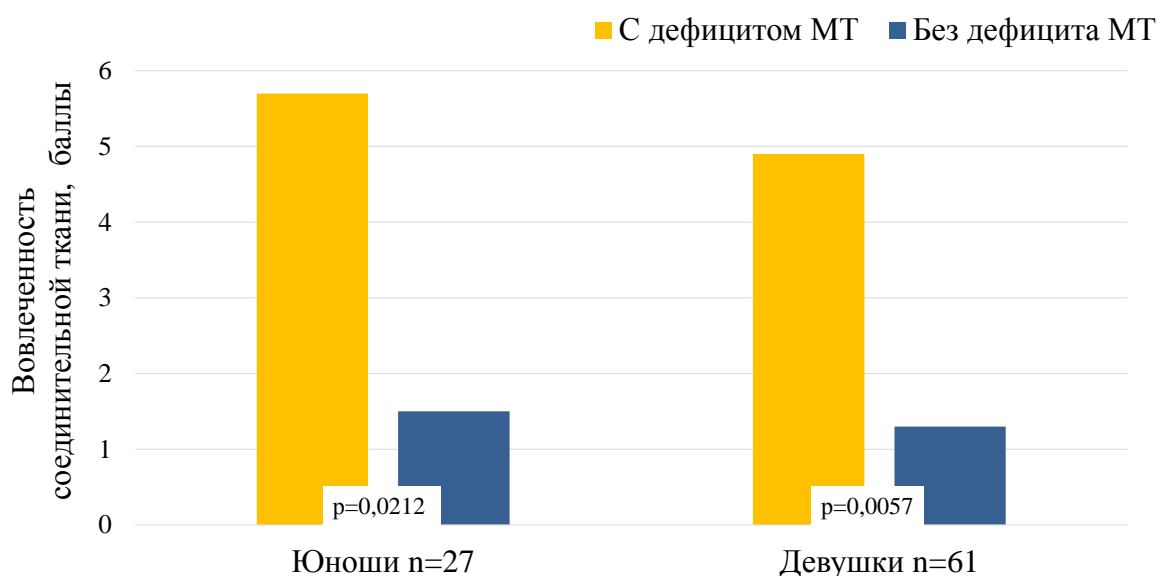


Рисунок 26 – Вовлеченность соединительной ткани в группе носителей повышенной сосудистой жесткости с учетом их массы тела

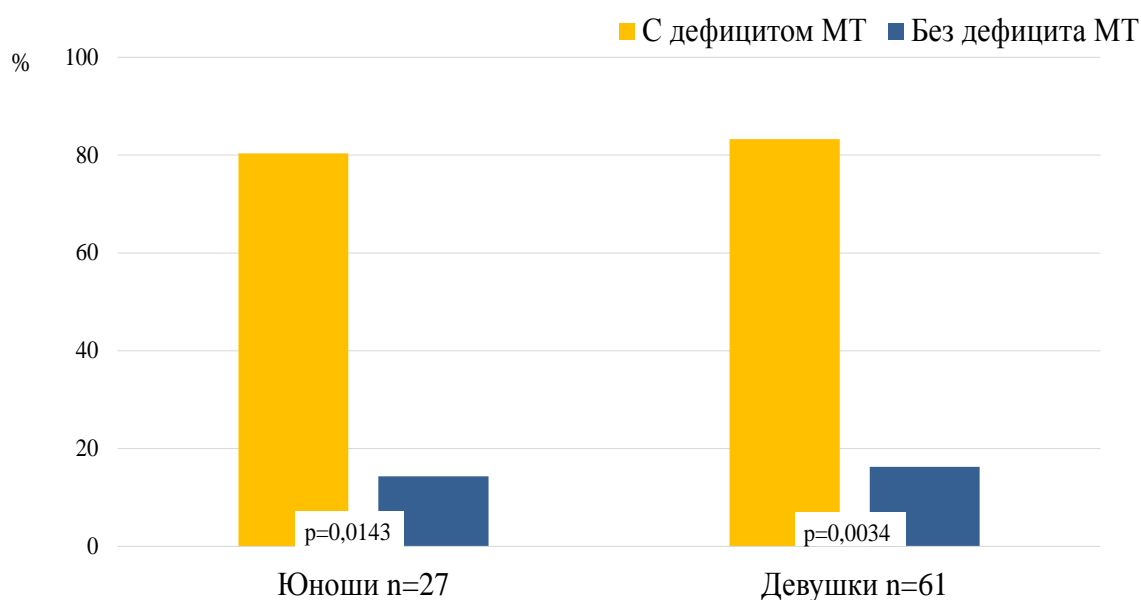


Рисунок 27 – Симптомы большого пальца и/или запястья в группе носителей повышенной сосудистой жесткости с учетом их массы тела (n=88)

Таким образом, у молодых носителей слишком жестких сосудов в процессе ангиологического скрининга необходимо осуществлять своевременный дифференциальный диагноз между синдромом истинного преждевременного старения (или синдрома EVA) и дисплазией СТ на основе использования методики фенотипического анализа внешней стигматизации.

Механизмы повышения сосудистой ригидности в этих двух случаях абсолютно разные, и это требует применения совершенно различных корректирующих мероприятий в последующем. Этим обстоятельством как раз и обусловлена значимость проведения в процессе молодёжного скрининга своевременной и ранней дифференцировки указанных двух состояний, актуальных для современного молодого контингента.

В целом же данные, представленные в последних двух подглавах, свидетельствуют о возможности развития основных сердечно-сосудистых заболеваний на раннем доклиническом (преморбидном) этапе по различным «сценариям» – как в виде сочетанного наличия АГ/ПГ и синдрома EVA, так и их изолированных форм. Это необходимо учитывать при проведении молодёжной диспансеризации с целью проведения более индивидуализированных превентивных мероприятий у каждого молодого человека по результатам ангиологического скрининга. Представленные материалы создают основу для дальнейшего целенаправленного изучения особенностей в проведении ранних превентивных мероприятий у молодёжи с учетом описанных нами гемодинамических вариантов, основанных на оценке уровня офисного АД и показателя артериальной ригидности, включая сердечно-лодыжечный сосудистый индекс CAVI.

### **3.7. Сосудистая жёсткость и этнические особенности лиц молодого возраста**

Результаты проведенного нами ангиологического скрининга в трех группах, сформированных по этническому признаку с учетом народов,



проживающих на Северном Кавказе в рамках Северо-Кавказского Федерального Округа, представлены в таблице 19.

В группу славянского этноса вошли, кроме молодых людей русской национальности ещё также украинцы и белорусы, проживающие в указанном федеральном округе (первая группа). Группу кавказского этноса составили молодые представители карачаевцев, черкесов, чеченцев, абазинцев, кабардинцев и балкар (вторая группа). В последнюю группу вошли представители всех остальных национальностей, проживающих на Северном Кавказе – калмыки, евреи, корейцы и другие (третья группа).

Таблица 19 – Показатель САVI у лиц молодого возраста с учетом их этнических особенностей (n=277)

Все (n=277)				P
	Славянская группа	Кавказская группа	Другие этнические группы	
n	138	112	27	
R-CAVI	5,67±0,06	5,54±0,07	5,63± 0,11	P <sub>1-2</sub> =0,073 P <sub>2-3</sub> =0,244 P <sub>1-3</sub> =0,394
L-CAVI	5,85±0,06	5,77±0,06	5,81±0,11	P <sub>1-2</sub> =0,174 P <sub>2-3</sub> =0,375 P <sub>1-3</sub> =0,374
Юноши (n=109)				
n	54	43	12	
R-CAVI	5,82±0,09	5,51±0,12	5,76± 0,19	P <sub>1-2</sub> =0,033 P <sub>2-3</sub> =0,154 P <sub>1-3</sub> =0,394
L-CAVI	5,96±0,09	5,70±0,11	5,88±0,18	P <sub>1-2</sub> =0,048 P <sub>2-3</sub> =0,358 P <sub>1-3</sub> =0,209
Девушки (n=168)				
n	84	69	15	
R-CAVI	5,57±0,06	5,56±0,08	5,54± 0,13	P <sub>1-2</sub> =0,446 P <sub>2-3</sub> =0,444 P <sub>1-3</sub> =0,405
L-CAVI	5,78±0,07	5,81±0,08	5,76±0,14	P <sub>1-2</sub> =0,387 P <sub>2-3</sub> =0,431 P <sub>1-3</sub> =0,362

Обследование указанных групп выполнялось для выяснения возможного влияния этнических особенностей образа жизни, включающего

рацион питания, способы приготовления пищи, двигательную активность, особенности вероисповедания, мышления, системы жизненных ценностей и пр. параметров, на сосудистый статус лиц молодого возраста.

Полученные результаты показали, что интегративный показатель артериальной ригидности CAVI, отражающий эластический потенциал средней оболочки аорты и крупных артерий, у молодых представителей славянского этноса с двух сторон был несколько выше в сравнении с лицами кавказского этноса. При этом разница оказалась статистически незначимой как по правой ( $p_{1-2}=0,073$ ,  $p_{2-3}=0,244$ ,  $p_{1-3}=0,394$ ), так и по левой сторонам исследования ( $p_{1-2}=0,174$ ,  $p_{2-3}=0,375$ ,  $p_{1-3}=0,374$ ). У представителей других национальностей 3-й группы обследованных, значение показателя сосудистой ригидности заняла промежуточное положение по сравнению с предыдущими двумя группами наблюдения.

Статистический анализ результатов обследований юношей показал, что разница по указанному показателю у них оказалась статистически значимой между представителями славянского и кавказского этносов как по правой ( $P_{1-2}=0,033$ ,  $P_{2-3}=0,154$ ,  $P_{1-3}=0,394$ ), так и по левой сторонам исследования ( $P_{1-2}=0,048$ ;  $P_{2-3}=0,358$ ;  $P_{1-3}=0,209$ ). У юношей других национальностей третьей группы обследованных значение показателя сосудистой ригидности также заняло промежуточное положение по сравнению с предыдущими двумя группами наблюдения.

Относительно девушек следует отметить, во-первых, наличие гораздо менее выраженных в абсолютных значениях различий между изученными тремя группами по сравнению с такими же различиями у юношей разной этнической принадлежности. По этой причине они не достигли значимых различий ( $P_{1-2}=0,446$ ,  $P_{2-3}=0,444$ ,  $P_{1-3}=0,405$ ) по правой стороне, так и по левой ( $P_{1-2}=0,387$ ,  $P_{2-3}=0,431$ ,  $P_{1-3}=0,362$ ). И, во-вторых, у девушек межгрупповые различия имели несколько другую направленность – СЖ оказалась минимальной по обеим сторонам исследования у представительниц 3-й

группы, то есть из смешанного этноса. При этом по левой стороне максимальным указанный показатель был у девушек кавказского этноса.

Опираясь на вышеприведённые полученные данные, можно предположить, что у юношей – представителей кавказского этноса их образ жизни в целом оказывает более благоприятное влияние на сосудистый статус в аспекте ангиопротективного воздействия на стенку аорты и крупных артерий относительно сохранения их эластического резерва. От состояния этого резерва, как известно, зависит способность указанных артерий к демфированию энергии ударного выброса левого желудочка и вследствие этого дольше сохраняются структура и функции органов-мишеней – головного мозга, миокарда, почек и др. Девушки в этом отношении демонстрируют не столь однозначные данные. В любом случае представленные результаты являются научно аргументированной основой для проведения дальнейших исследований среди молодого контингента с учетом всего многообразия различных компонентов этнической принадлежности по линии пищевых и двигательных стереотипов, психосоциологических и религиозных особенностей и т.д.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нами предпринята попытка изучить особенности сосудистого старения, как доклинического артериосклероза на самом раннем этапе сердечно-сосудистого патогенитического континуума у лиц молодого возраста с учетом наличия и отсутствия такого важного ФР как АГ. Основной детерминантой сосудистого старения, как известно, является жесткость артериальной стенки, которую мы постарались исследовать в различных аспектах у указанного возрастного контингента. Реализацию такого подхода в нашем исследовании считаем очень актуальной, так как в последние годы все больше авторов расценивают артериальную жесткость как «горячую тему» с точки зрения, как патофизиологии сердечно-сосудистой системы, так и с позиций её клинической значимости [206].

О роли повышенной СЖ в повреждении органов-мишеней в последние годы высказывались многие эксперты [138, 147]. Жесткость артерий и чрезмерная пульсация давления расцениваются сейчас как важные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний. СЖ увеличивается с возрастом и при наличии традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, таких как гипертония, диабет и нарушения липидного обмена. Патологическое повышение жесткости крупных артерий с возрастом и под воздействием факторов риска преимущественно затрагивает артерии эластического типа – аорту и сонные артерии, в то время как изменения жесткости в артериях мышечного типа относительно ограничены. Ригидность аорты связана с увеличением скорости пульсовой волны и пульсового давления, которые являются взаимосвязанными, но различными показателями пульсирующего энергетического содержания волны давления. Резкое увеличение пульсирующей энергии волн давления и потока в артериальной системе создает значительную пульсирующую нагрузку на сердце, крупные артерии и дистальный отдел кровообращения. Ригидность крупных артерий способствует развитию нарушений структуры и функции

микрососудов, которые могут способствовать повреждению тканей, в особо уязвимых органах с высоким кровотоком, таких как головной мозг и почки.

Известный эксперт профессор G.F. Mitchell [139] указывает на необходимость скорейшего внедрения оценки СЖ в повседневную работу в сфере как клинической, так и профилактической медицины. Он пишет, что жесткость аорты заметно увеличивается с возрастом и связана с повышенным риском различных неблагоприятных клинических исходов, включая болезни сердца, деменцию и заболевания почек. Хотя доказательств неблагоприятных последствий ригидности аорты накоплено уже немало, интеграция прямых и косвенных показателей ригидности аорты в рутинную клиническую оценку отстает от необходимого уровня. В своем последнем обзоре профессор G.F. Mitchell [139] приводит данные, подтверждающие ценность показателя артериальной жесткости как важного нового фактора риска развития гипертонии и других сердечно-сосудистых заболеваний, и формулирует предложения по включению определения жесткости в повседневную клиническую и превентивную практику. Такой подход согласуется с нашими данными относительно лиц молодого возраста в аспекте наличия у показателя СЖ значительных реклассифицирующих возможностей по результатам сравнения этого параметра с данными общепринятых рискометрических систем, таких как шкала ESC относительно ССР, SCORE-2 и др.

Результаты ряда исследований подтверждают связь жесткости артерий с повышенным риском неблагоприятных исходов при краткосрочном наблюдении (обычно <10 лет) [54, 57, 87, 161]. Данных о связи артериальной жесткости с исходами для здоровья при более длительном наблюдении гораздо меньше, поэтому они представляют особый интерес в свете полученных нами данных. R.S. Vasan и S. Pan [54] представили сведения о 7283 участниках исследования Framingham (средний возраст 50 лет, 53% женщин), которые прошли оценку скорости каротидно-бедренной пульсовой волны (маркер жесткости артерий) с помощью аппланационной тонометрии

во время нескольких динамических обследований. Авторы использовали зависящие от времени регрессионные модели пропорциональных рисков Кокса, чтобы связать скорость каротидно-бедренной пульсовой волны с частотой исходов для здоровья (обновление скорости каротидно-бедренной пульсовой волны и всех ковариант при последовательных обследованиях). При длительном наблюдении (медиана 15 лет; минимум-максимум 0-20) у участников развилось кардио-метаболическое заболевание (гипертония [1255 событий]; диабет [381 событие]), хроническое заболевание почек (529 событий), деменция (235 событий), сердечно-сосудистые заболевания (684 события) и их компоненты (ишемическая болезнь сердца [314 событий], сердечная недостаточность [191 событие], транзиторные ишемические атаки или инсульт [250 событий]) и смерть (1086 событий). В моделях с поправкой на множество переменных каждое увеличение SD скорости каротидно-бедренной пульсовой волны было связано с повышенным риском артериальной гипертензии (отношение рисков [OR] 1,32 [95% ДИ 1,21-1,44]), диабета (OR 1,32 [95% ДИ 1,11-1,58]), хронической почечной недостаточности (1,19 [95% ДИ 1,05-1,34]), деменции (OR 1,27 [95% ДИ 1,06-1,53]), сердечно-сосудистых заболеваний (OR 1,20 [95% ДИ 1,06-1,36]) и их компонентов (ишемическая болезнь сердца, OR 1,37 [95% ДИ, 1,13-1,65]; транзиторная ишемическая атака/инсульт, OR 1,24 [95% ДИ 1,00-1,53]) и смерть (OR 1,29 [95% ДИ 1,17-1,43]). Связь с сердечной недостаточностью была незначительной (OR 1,21 [95% ДИ 0,98-1,51],  $P=0,08$ ). Исследователи делают вывод о том, что проведенные проспективные наблюдения за большой выборкой населения демонстрируют долгосрочную прогностическую важность артериальной жесткости для различных исходов в отношении кардио-метаболического здоровья населения [54]. Эти данные указанных авторов однозначно подтверждают необходимость и актуальность выполненного нами исследования лиц молодого возраста на предмет их сосудистого статуса с позиций СЖ и сосудистого возраста для формирования ранних превентивных технологий с учетом указанных параметров

сосудистого статуса.

Особое внимание нами уделено выяснению особенностей соотношения у молодых людей синдрома EVA и АГ, так как ряд популяционных исследований показал наличие достаточно тесной связи между уровнем артериального давления и степенью жесткости артерий [145, 146].

В одном недавнем исследовании в Австрии было обнаружено, что различные факторы ранней жизни предсказывают EVA у подростков со средним возрастом 16 лет [193]. Установлено, что ряд не гемодинамических факторов, ассоциированных с метаболизмом глюкозы и хроническим воспалением, также оказывают ощутимое влияние на уровень СЖ [118, 150]. Продолженные исследования продемонстрировали, что повышение АД может предсказывать уровень жесткости артерий в будущем, но и СЖ также может быть предиктором развития артериальной гипертензии [47, 133]. То же самое относится и к сахарному диабету 2-го типа [53]. Приведенные данные показывают наличие достаточно тесной связи между этими двумя сущностями. Генетические исследования продемонстрировали, что наследственный показатель риска гипергликемии в пожилой популяции, не страдающей сахарным диабетом, независимо связан с артериальной жесткостью, оцениваемой по СРПВ [35]. Это, вероятно, означает, что если действительно есть причинно-следственный механизм, то лечебное вмешательство, нацеленное на этот механизм, может также снизить артериальную жесткость помимо понижения артериального давления как такового. Профессор P. Nilsson также подчеркивает, что антигипертензивная терапия способствует снижению СЖ, а современные антидиабетические препараты, оказывающие благоприятное воздействие на артериальную стенку, могут снижать как офисное, так и амбулаторное АД.

В результате многолетнего изучения особенностей взаимовлияния АГ и сосудистого старения указанный автор P. Nilsson [145], являющийся известным экспертом в обсуждаемой области, сформулировал несколько

важных положений о доказательствах наличия тесной связи между двумя этими сущностями:

1. АГ может предиктировать СЖ и наоборот.
2. Нарушения в сосудистой стенке, способствующие повышению артериальной жесткости, ассоциируются с сосудистым ремоделированием и способствуют развитию циркуляторных нарушений, увеличивая периферическое сопротивление и уровень АД.

3. В молодые годы может встречаться как сосудистая дисфункция в виде увеличения артериальной жесткости, так и повышение АД. Это положение полностью согласуется с нашими данными относительно встречаемости различных гемодинамических вариантов среди молодёжи. Согласно представленным ранее результатам среди юношей и девушек изолированная АГ встречается в 39,6 и 14,0% случаев, изолированный синдром EVA регистрируется в 16,8 и 26,5% случаев и сочетанный вариант в 17,6 и 6,5%. Такие наши данные не могут не ставить вопрос о разработке дальнейших более дифференцированных профилактических вмешательствах у молодёжи с учетом выделенных нами гемодинамических вариантов.

О соотношении СЖ и АГ существуют разные мнения. Например, P. Boutouyrie с соавт. [52] считают, что жесткость артерий является ведущим маркером риска развития артериальной гипертензии, и она может быть измерена на функциональном или структурном уровнях, причем последний кумулирует в себе влияние геометрии и морфологических особенностей стенки, включая её внутреннюю организацию. Многочисленные исследования показали, что жесткость сосудистой системы предсказывает результаты в моделях, которые корректируются с учетом обычных факторов риска. Эластичные артерии, расположенные ближе к сердцу, наиболее чувствительны к влиянию артериального давления и возраста, которые являются основными факторами, определяющими жесткость. Артериальная ригидность обычно рассматривается как показатель сосудистого старения, при этом лица, чрезмерно подверженные воздействию факторов риска,



представляют раннее сосудистое старение, тогда как лица, устойчивые к факторам риска, представляют сверхнормальное сосудистое старение. Жесткость влияет на функцию мозга и почек, увеличивая пульсирующую нагрузку в их микрососудистом русле, и на сердце, увеличивая систолическую нагрузку на левый желудочек; чрезмерная пульсация давления также снижает диастолическое давление, необходимое для коронарной перфузии. Повышенная жесткость крупных артерий способствует внутреннему ремоделированию мелких артерий, что увеличивает периферическое сопротивление, артериальное давление и, в свою очередь, жесткость центральной артерии создает, таким образом своеобразную коварную петлю обратной связи. Длительное антигипертензивное лечение может уменьшить сосудистую ригидность помимо пассивного её снижения ещё и за счет уменьшения артериального давления. Препараты, такие как гиполипидемические и противодиабетические средства, оказывают дополнительное воздействие на жесткость независимо от давления. Новые противовоспалительные препараты также оказывают независимое от артериального давления действие. Исследователи предполагают, что уменьшение жесткости принесет пользу не только в аспекте снижения давления, хотя эта гипотеза еще не доказана. Авторы считают, что необходимо сделать измерение артериальной жесткости ключевым моментом в динамическом контроле как за результатами лечения артериальной гипертензии, так и в аспекте профилактики сердечно-сосудистых заболеваний в целом [52].

Для обсуждения наших данных интерес представляет продолженное исследование В.М. Kaess, J. Rong, M.G. Larson и соавт. [47]. Авторы, подчеркивая тот факт, что жесткость сосудов является основным фактором риска возрастной заболеваемости и смертности, указывают, что СЖ и пульсация артериального давления очень взаимосвязаны. Однако временные взаимосвязи между жесткостью сосудов и повышением артериального давления полностью не определены. Поэтому они решили изучить

временные взаимосвязи между жесткостью сосудов, центральной гемодинамикой, микрососудистой функцией и прогрессированием артериальной гипертензии. Продолженное когортное исследование проводили на базе Фрамингемского проекта, штат Массачусетс, и оно основано на двух последних циклах (цикл 7: 1998-2001; цикл 8: 2005-2008) в исследовании Framingham Offspring (начало 1971-1975). Временные взаимосвязи между артериальным давлением и 3 показателями жесткости сосудов и пульсации давления, полученными с помощью артериальной тонометрии (скорость каротидно-бедренной пульсовой волны СРПВ (CFPWV), амплитуда прямой волны (FWA) и индекс увеличения), были изучены в течение 7-летнего периода у 1759 участников (средний возраст [SD]: 60 [9] лет; 974 женщины). Первичными результатами были артериальное давление и артериальная гипертензия во время 8-го цикла обследования. Вторичными результатами были CFPWV, FWA и индекс увеличения во время 8-го цикла обследования. В регрессионной модели с поправкой на множество переменных более высокий FWA ( $\beta$ , 1,3 [95% ДИ, 0,5-2,1] мм рт. ст. на 1 SD;  $P = 0,002$ ) и более высокий CFPWV ( $\beta$ , 1,5 [95% ДИ, 0,5-2,6] мм рт. ст. на 1 SD;  $P = 0,006$ ) были связаны с систолическим артериальным давлением во время разных циклов обследования 7 и 8. Аналогично, в модели, которая включала систолическое и диастолическое артериальное давление и дополнительные факторы риска во время цикла обследования 7, более высокий FWA (отношение шансов [OR], 1,6 [95% ДИ, 1,3-2,0] на 1 SD;  $P < 0,001$ ), индекс увеличения (OR, 1,7 [95% ДИ, 1,4-2,0] на 1 SD;  $P < 0,001$ ) и CFPWV (OR, 1,3 [95% ДИ, 1,0-1,6] на 1 SD;  $P = 0,04$ ) были связаны с возникновением артериальной гипертензии во время цикла обследования 8 (338 случаев [32%] из 1048 участников без артериальной гипертензии во время цикла обследования 7). И наоборот, артериальное давление во время цикла обследования 7 не было связано с CFPWV во время цикла обследования 8. Более высокий кровоток в плечевой артерии в состоянии покоя (OR 1,23 [95% ДИ 1,04-1,46]) и более низкая дилатация,

опосредованная потоком (ОР 0,80 [95% ДИ 0,67-0,96]) во время 7-го цикла обследования были связаны с артериальной гипертензией. На основании результатов изучения указанной когорты авторы сделали вывод о том, что более высокая жесткость аорты, FWA и индекс увеличения были связаны с более значительным риском возникновения артериальной гипертензии; однако исходное артериальное давление не было независимо связано с риском прогрессирования ригидности аорты. Сходные данные получены и другими авторами [75, 169].

Обсуждая соотношение СЖ с возможностями современных систем рискметрии [149], авторы подчеркивают, что с помощью традиционных систем стратификация риска для первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний оценка выполняется с использованием общепринятых факторов риска, таких как возраст, пол, артериальное давление и глюкоза крови. Однако эти факторы не всегда эффективно срабатывают в повседневной практике, когда необходимо индивидуальное прогнозирование риска. Поэтому было предложено дополнить традиционные факторы маркерами субклинического повреждения органов мишеней для выявления субъектов с повышенной восприимчивостью к негативному влиянию традиционных факторов риска. Влияние новых маркеров на прогнозирование риска до конца не ясно. В своей книге P. Nilsson [149] и соавторы рассматривают доказательства того, что многие новые маркеры оказывают лишь незначительное влияние на прогнозирование риска с наибольшим реклассифицирующим эффектом в группах промежуточного риска. Однако, некоторые аспекты все еще остаются неопределенными и нуждаются в дальнейшем изучении [177].

Точная оценка сердечно-сосудистого риска имеет важное значение для принятия клинических решений. За последние десятилетия был разработан ряд систем для стратификации пациентов по группам низкого, среднего или высокого риска ССЗ – шкала риска FRAMINGHAM (FRS), SCORE2, а также алгоритмы PROCAM и др. Тем не менее, существует заметный разрыв между

прогнозируемыми и фактическими показателями ССЗ. Используемые шкалы основаны на традиционных факторах риска, включая возраст 40 лет и старше, а это не позволяет определить ССР у молодых людей, у которых нередко имеет место высокий относительный риск ССЗ при наличии низкого абсолютного риска [128].

Исследование сосудистого старения для определения биологического возраста – это задача более точного определения профиля ССР с целью реклассифицировать лиц молодого или трудоспособного возраста с низким и средним риском, в случаях, когда прямые и косвенные параметры повреждения стенки артерий свидетельствуют о несоответствии паспортного возраста развитию старения. Часть авторов полагают, что такой подход позволит начать превентивные мероприятия вовремя и, таким путем, уменьшит вероятность появления сердечно-сосудистых событий [10].

Перспективным подходом для для дальнейшей стратификации риска молодых пациентов является использование биомаркеров, которые, когда они соответствуют определенным критериям, могут заменить клиническую конечную точку (суррогатную конечную точку). Артериальные биомаркеры могут интегрировать повреждение факторами риска артериальной стенки в течение длительного периода времени с учетом воздействия генетического фона. Таким образом, они создают возможность предсказывать общий риск и ССР у человека сверх классических факторов риска, вписываясь в концепцию раннего сосудистого старения. Жесткость аорты и толщина интимы-медиа это два таких биомаркера, которые продемонстрировали важный потенциал для прогнозирования сердечно-сосудистых событий [198].

Показатель САVI, который мы выбрали, как основной в нашем исследовании, является хорошо известным маркером жесткости аорты и субклинического атеросклероза среди населения в целом, и предыдущие исследования показали, что высокий САVI был связан с повышенным риском развития различных сердечно-сосудистых событий [77–79, 170, 179]. Продемонстрирована также возможность с помощью показателя САVI

предсказывать наличие атеросклероза сонных артерий наравне с аналогичной способностью у таких классических параметров артериальной ригидности, как cf-PWV и ba-PWV [180, 189].

А. Tanaka и соавт. предположили, что применительно к зрелому контингенту предельное значение CAVI – 9,0 подходит для стратификации риска [158]. Но для более молодого контингента подобный критерий до конца не определён, хотя это крайне важно для развития доклинической диагностики синдрома EVA. Ведь внедрение здорового образа жизни в раннем возрасте и его поддержание на протяжении всей последующей жизни имеют первостепенное значение для предотвращения раннего сосудистого старения [95, 199].

Наши данные по сравнительному анализу значений СЖ и результатов традиционной рискметрии у лиц молодого возраста однозначно показали наличие у СЖ реклассифицирующего потенциала, который позволяет носителей якобы низкого ССР перевести в группу более высокого риска уже в молодом возрасте. Это крайне важно для своевременного начала профилактических вмешательств на раннем доклиническом этапе, так как позволяет повысить шансы на торможение патологического процесса и даже создает возможность повернуть его вспять. Аналогичного подхода придерживаются финские исследователи, которые создали целую систему студенческого здоровьесбережения в своей стране [178].

Полагаем, что крайне важным в нашем исследовании является также раздел, посвященный выявлению асимметрии АД у лиц молодого возраста. В соответствии с европейскими рекомендациями по артериальной гипертензии (ESH/ESC) различие САД между руками, выше 10 мм рт. ст., расценивается как новый фактор риска развития ССЗ [30].

И. В. Милягина и соавт. (2018) [19] обследовали 1549 человек, из них до 30 лет было 219 человек с нормотонией, и 178 человек с артериальной гипертонией. Авторы выяснили, что различия в уровнях систолического АД >10 мм рт.ст. на верхних конечностях чаще определялась у лиц с АГ (17,4%),

чем у нормотоников (12,7%). Наши результаты вполне согласуются с данными этих исследователей. На молодом этапе асимметрия систолического АД может быть обусловлена особенностями его формирования – со значительным влиянием пульсового артериального давления на его уровень на правой руке или с компрессионным синдромом плечевого мышечного пояса, а в более старшем возрасте, особенно при наличии АГ, с появлением атеросклеротических бляшек в артериях верхних конечностей.

Согласно последних европейских рекомендациях по профилактике ССЗ 2018 г. [30] и 2021 г. [32] артериальную жесткость обычно измеряют либо с помощью скорости пульсовой волны в аорте, либо с помощью индекса аугментации. Эксперты в этих рекомендациях указывают, что действительно оценка жесткости артерий по указанным показателям предсказывает будущий риск сердечно-сосудистых заболеваний и улучшает стратификацию этого риска [163], но при этом трудности классического измерения СРПВ и существенная систематическая ошибка в публикациях [148] тормозят широкое использование методики определения таких параметров как СЖ. Наше исследование продемонстрировало, что для указанных целей использование показателя САVI является более удобным и более информативным, так как этот параметр не зависит в отличие от СПВ от уровня АД в момент измерения, а само измерение не сопряжено с какими-либо сложностями. Интересны данные литературы по использованию в клинической и превентивной практике такого показателя как лодыжечно-плечевой индекс. В соответствии с современными представлениями [8] этот показатель отражает развитие именно атеросклеротического процесса, который соотносится с внутренней оболочкой в отличие от САVI, который отражает артериосклероз, то есть изменения в средней оболочке артериальной стенки. По актуальным оценкам, 12,3% людей среднего возраста демонстрируют ЛПИ < 0,9 [32]. При этом около 51% из них не имеют проявлений типичной перемежающейся хромоты. Авторы считают, что использование ЛПИ, всё-таки, ограничено в большинстве групп

населения, возможно, за исключением женщин с промежуточным риском. Особый интерес представляют результаты анализа 20 исследований, проведенных С.Е. Clark и соавт. [61]. Эти объединенные результаты показали, что разница САД в 15 мм рт.ст. была связана с заболеванием периферических сосудов в девяти когортах (ОР 2,5; 95% ДИ 1,6-3,8; чувствительность 15% [диапазон 9-23%], специфичность 96% [диапазон 94-98%]), ранее существовавшее цереброваскулярное заболевание в пяти когортах (ОР 1,6; 95% ДИ 1,1-2,4; чувствительность 8% [диапазон 2-26%]; специфичность 93% [диапазон 86-97%]) и повышенная сердечно-сосудистая смертность в четырех когортах (отношение рисков, 1,7; 95% ДИ 1,1-2,5) и смертность от всех причин (коэффициент риска 1,6; 95% ДИ 1,1-2,3). Разница в 10 мм рт. ст. была связана с заболеванием периферических сосудов в пяти исследованиях (ОР 2,4; 95% ДИ 1,5-3,9; чувствительность 32% [диапазон 23-41%]; специфичность 91% [диапазон 86-94%]). С.Е. Clark в аналитическом обзоре [61] подтвердил, что асимметрия является не только предиктором поражения периферических артерий и цереброваскулярной патологии, но и значимо ассоциируется с увеличением риска сердечно-сосудистой и общей смертности. В случае присутствия различий по уровню АД на правой и левой руке, выявляемых при одновременном измерении давления, последующие измерения рекомендуется проводить на руке с более высоким АД [18]. Сейчас считается, что оценка АД на двух руках и верификация его асимметрии служит способом диагностики доклинического атеросклероза и одним из проявлений системного атеросклеротического процесса [44, 141].

Представленные ранее некоторыми авторами результаты G.F. Mitchell и соавт. (2009) [138] демонстрируют, что ригидность стенок артерий в большой степени предопределяется уровнем АД с учетом возраста и конкретного сосудистого бассейна и это влияет на формирование появления различных гемодинамических вариантов. Такими исследователями, как G.F. Mitchell и соавт. (2005); A. Venetos, M.E. Safar (2006) определены показатели ригидности сосудистой стенки для 3-х возрастных категорий, которые

соответствуют благоприятному, обычному и ускоренному темпу перестройки артерий эластического и мышечного типов. Эти параметры полезно использовать практикующим врачам при анализе результатов определения ригидности сосудов с использованием лодыжечно-плечевого метода регистрации скорости распространения пульсовой волны. Исследователи сделали вывод о том, что в молодом возрасте может развиваться истинная АГ, которая связана с очень ранним ремоделированием артерий и на доклиническом этапе отличается увеличением АД на нижних конечностях. Разработки вышеуказанных авторов демонстрируют, что в молодом возрасте на ногах уровни систолического АД ( $F=9,05$ ,  $p<0,001$ ) и диастолического АД ( $F=13,26$ ,  $p<0,001$ ) имеют высоко значимую зависимость от степени неблагоприятной наследственности. Поэтому можно предположить, что воздействие преждевременного ремоделирования магистральных артерий на уровень АД больше выражено в бассейне нижних конечностей. Такое ремоделирование оказалось генетически детерминировано.

До сих пор продолжается дискуссия о соотношении АГ и повышенной СЖ. J.P. Zachariah с соавт. (2021) считают, что ригидность аорты начинается в молодости и предшествует будущей гипертонии [64]. Авторы полагают, что у взрослых избыточный вес, системное воспаление, дислипидемия, резистентность к инсулину, нейрогормональная активация и измененные адипокины вовлечены в патогенез повышенной жесткости аорты. У подростков эти исследователи оценили взаимосвязь показателей различных циркулирующих биомаркеров и индекса массы тела с жесткостью аорты. Выборочная совокупность из 246 подростков (средний возраст  $16\pm 2$  года; 45% женщин, 24% чернокожих и 43% испаноязычных), посещающих клиники первичной медико-санитарной помощи или профилактической кардиологии в двух районных больницах, были сгруппированы по признакам – нормальный вес ( $n=98$ ) и избыточный вес ( $n=148$ , определяемый как  $ИМТ\geq 85$ -го перцентилья с учетом возраста и пола). Участники прошли



антропометрию, неинвазивную тонометрию и анализы на содержание липидов в сыворотке крови, С-реактивный белок, глюкозы, инсулина, ренина, альдостерона и лептина. Авторы использовали многомерную линейную регрессию, чтобы связать маркеры артериальной жесткости (включая скорость каротидно-бедренной пульсовой волны) с показателем ИМТ и панелью биомаркеров в виде z-баллов. Скорость каротидно-бедренной пульсовой волны была выше в группе с избыточным весом по сравнению с группой с нормальным весом ( $5,0 \pm 0,7$  против  $4,6 \pm 0,6$  м/с;  $P < 0,01$ ). После многофакторной корректировки скорость каротидно-бедренной пульсовой волны была связана с z-баллом ИМТ (0,09 [95% ДИ, 0,01-0,18];  $P = 0,04$ ) и холестерином липопротеидов низкой плотности (0,26 [95% ДИ, 0,03–0,50];  $P = 0,03$ ). Авторы сделали вывод о том, что более высокие показатели ИМТ и уровня холестерина липопротеидов низкой плотности связаны с большей жесткостью аорты у подростков. Эти данные не вполне совпадают с результатами нашего исследования. Думаем, это может быть связано с разными методами инструментального исследования. У указанных же исследователей возникли основания для предположения о том, что поддержание оптимального ИМТ и уровня липидов в процессе мероприятий первичной профилактики в рамках ЗОЖ у подростков может снизить жесткость аорты.

Другие авторы, напротив, показали, что некоторые значения артериальной жесткости, включая САVI, обратно, а не напрямую связаны с ИМТ. Исследователи объясняют это явление сосудистой адаптацией к ожирению [152], которая включает в себя снижение периферической сосудистой устойчивости и вазодилатацию для эффективного распределения большей гемодинамической артериальной нагрузки за счет больших размеров тела при ожирении. Кроме того, повышенное внутрибрюшное давление может частично компенсировать влияние внутрипросветного давления на стенку артерии (т.е. растягивающее давление). Тем не менее,

связь между артериальной жесткостью и ожирением остается спорной [63, 174, 195].

Одним из важных вопросов всей системы профилактики сердечно-сосудистых заболеваний является целенаправленное выявление молодых лиц с высоким риском сердечно-сосудистых событий для более раннего применения профилактических терапевтических стратегий. В течение последнего десятилетия концепция раннего старения сосудов оказалась полезной для выбора параметров артериального статуса в виде жесткости аорты для стратификации кардиоваскулярного риска, т.к. она обладает хорошей прогностической ценностью для предсказания сердечно-сосудистых событий. Эта ценность выходит за рамки возраста и артериального давления. Ригидность аорты становится востребованным показателем, поскольку она может быть интегратором всех повреждений, нанесенных артериальной стенке в предыдущие годы, в ответ либо на хорошо идентифицированные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, такие как возраст и артериальное давление, либо на плохо идентифицированные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, такие как, например, хроническая очаговая инфекция [38]. Подобная патология, может быть ассоциирована с такими уже изученными патогенетическими механизмами раннего сосудистого старения, как окислительный стресс и хроническое воспаление низкой степени тяжести со стороны артериальной стенки [72, 118].

В обсуждаемом аспекте следует коснуться работ, посвященных изучению СЖ во взаимосвязи не только с возрастом и АГ, но и с другими ФР, включая этническую принадлежность обследованных. F.A. Kirkham, S. Mills, K. Nambiar (2017) предположили, что неуклонное повышение артериальной ригидности во времени, по-видимому, различается между отдельными этносами и/или географическими регионами [155]. Они оценивали как индекс САVI варьировался в зависимости от паспортного возраста, чтобы сделать сравнительный анализ его возрастной динамики между европейскими представителями и уже известными данными из

японской и корейской когорт. Изучены 312 участников (180 мужчин, 132 женщины), возраст  $63,7 \pm 12,9$  (среднее  $\pm$  SD), диапазон 25-92 лет.

Определены такие показатели, как CAVI с применением VaSera VS-1500N, как и в нашем исследовании; плечевое давление с использованием OMRON 705-IT; основные характеристики и параметры объективного обследования сердечно-сосудистого здоровья. Такие данные позаимствованы из исследований здоровых британских добровольцев, из которых около 20% имели два или более фактора риска. Было установлено, что показатель CAVI достаточно сильно коррелировал с паспортным возрастом ( $r = 0,63$ ,  $p < 0,001$ ) и при этом более тесно у обследованных мужчин ( $r = 0,71$ ,  $p < 0,001$ ), чем у женщин ( $r = 0,54$ ,  $p < 0,001$ ). Параметры CAVI для каждой возрастной группы были от 6,83 (0,76) для лиц моложе 40 лет, до 11,11 (1,60) для лиц 80-89 [155]. Эти данные говорят о том, что индекс CAVI довольно сильно взаимосвязан со старением и поэтому является эффективным показателем сосудистого возраста.

Судя по представленным в исследовании F.A. Kirkham и соавт. (2017) графикам, кривая «артериального возраста» оказалась круче у европейцев, особенно у мужчин свыше 60 лет по сравнению с японцами и особенно корейцами. Кроме того, корейские мужчины имеют более низкие значения CAVI в любом возрасте. Такой подход к изучению проблемы сосудистого старения тесно перекликается с нашим исследованием, в результате которого при сопоставлении показателей СЖ у разных этносов, проживающих на Северном Кавказе, удалось выяснить, что молодые представители славянского этноса отличаются более высокой сосудистой жёсткостью по сравнению со сверстниками из кавказского этноса.

Еще одним подтверждением актуальности и практической значимости выполненной нами работы служит исследование, недавно реализованное P. Wohlfahrt и соавт. (2017) [154] по причине того, что сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (CAVI), как параметр артериальной жесткости, все чаще используется для оценки сердечно-сосудистого риска. При этом принятые в

настоящее время во многих регионах эталонные значения САVI получены исходя из результатов ряда обследований японского населения. Неясно, можно ли использовать те же эталонные значения для населения других стран. Поэтому цель указанного исследования заключалась в изучении сердечно-сосудистых факторов риска, влияющих на показатель САVI, и установлении его эталонных значений для европейцев разных возрастных периодов жизни. Обследовано 2160 человек, случайно отобранных из населения города Брно в возрасте 25-65 лет. Из них 1347 испытуемых не имели сердечно-сосудистых заболеваний, не страдали диабетом и не лечились антигипертензивными или липидснижающими препаратами, образуя базовую популяцию. САVI измерен с помощью устройства VaSeraVS-1000. Оказалось, что на каждом уровне артериального давления существовала квадратичная связь между САVI и возрастом, за исключением линейной ассоциации в группе с оптимальным уровнем АД. Примечательно, что у молодых субъектов не выявлено никакой связи между АД и САVI, но при этом зарегистрирована линейная связь между этими показателями у лиц после 40 лет. В результате проведенного исследования установлены эталонные значения показателя САVI по возрасту и полу. В каждой возрастной европейской популяции были ниже, чем в японской, с разницей от -0,29 до 0,21 для мужчин и от -0,38 до -0,03 для женщин. Это первое исследование, предоставляющее эталонные значения САVI в случайной выборке европейской популяции. Полученные результаты показывают, что используемые в настоящее время значения САVI немного переоценивают его у молодых жителей европейской зоны, возможно, при этом недооценивая их сердечно-сосудистый риск [154]. Аналогичные данные ранее были получены международной российско-японской группой исследователей [191], которые выявили более высокие значения показателя САVI у трудоспособных россиян по сравнению с лицами аналогичного возраста, проживающими в Японии.

Недавно была предложена концепция сверхнормального сосудистого

старения, позволяющая лучше понять, что происходит на другом конце распределения того или иного показателя сосудистого старения [102, 147, 148]. Подходы как к раннему сосудистому старению, так и к сверхнормальному сосудистому старению, вычисление скорректированной разницы между сосудистым возрастом (полученным из показателя жесткости аорты) и хронологическим возрастом дополнительно улучшило выявление пациентов с высоким или низким риском сердечно-сосудистых событий в случае большой или малой (даже отрицательной) разницы, соответственно. Такой подход позволит оптимизировать систему формирования групп ССР и тем самым будет способствовать осуществлению более индивидуализированных превентивных мероприятий, которые, в свою очередь, создадут реальную возможность снизить уровень общественного бремени от негативного влияния сердечно-сосудистых факторов риска на здоровье населения [129].

В целом, результаты сравнительного анализа собственных результатов с данными современных исследований сходного профиля подтверждают как насущную актуальность выполненной нами научной разработки, так и её практическую значимость в аспекте поиска путей развития и внедрения превентивных технологий, нацеленных на раннее торможение доклинического сосудистого ремоделирования по типу синдрома EVA у лиц молодого возраста. Такой подход представляется крайне актуальным, так как открывает в ближайшем будущем максимальные возможности по торможению патологического процесса в артериальной стенке в отличие от более зрелого и тем более пожилого контингентов населения Российской Федерации.

## ВЫВОДЫ

1. Оценка сердечно-лодыжечного сосудистого индекса, отражающего изменения сосудистой жесткости средней оболочки артерий, более значима для определения кардиоваскулярного риска у лиц молодого возраста по сравнению с традиционными рискометрическими шкалами. Определение этого инструментального параметра позволяет осуществить реклассификацию указанного риска в сторону его повышения у молодых носителей низкого и среднего риска, исходно оценённого в соответствии с уже известными рискометрическими системами.

2. У лиц молодого возраста в рамках их общей популяции отсутствует четкая ассоциация между уровнем артериального давления и показателем сосудистой жесткости, однако выявляется небольшое по выраженности, но высоко значимое уменьшение лодыжечно-плечевого индекса, отражающее факт преимущественного изменения внутренней сосудистой оболочки. В отсутствии артериальной гипертензии у лиц молодого возраста, особенно у девушек, возможно изолированное наличие сосудистого ремоделирования, сходного с синдромом раннего сосудистого старения, который проявляется увеличением сосудистой жесткости.

3. Изолированное повышение артериального давления, напротив, почти в 3 раза чаще встречается среди юношей. Сочетание артериальной гипертензии и предгипертензии с сосудистым ремоделированием по типу роста показателя сосудистой жесткости также более характерно для юношей. У девушек изолированное увеличение сосудистой жесткости на фоне нормального артериального давления регистрируется в 1,6 раза чаще, чем у юношей.

4. Встречаемость наиболее благоприятного варианта гемодинамического статуса, подразумевающего наличие комбинации неповышенного артериального давления с оптимальным уровнем сосудистой жесткости, имеет четкие половые особенности – у девушек такой вариант

сердечно-сосудистой деятельности встречается в 2 раза чаще по сравнению с юношами.

5. Асимметрия артериального давления на уровне 10 мм рт. ст. и более встречается у каждого 4-го юноши как на руках, так и на ногах. У девушек указанный феномен выявлен гораздо реже, особенно на руках. Чем более выраженная асимметрия давления, тем выше уровни систолического артериального давления, индекса массы тела и ниже уровень лодыжечно-плечевого индекса – такая тенденция особенно характерна для девушек. Показатель сердечно-лодыжечного сосудистого индекса не демонстрирует четких тенденций к изменению при увеличении асимметрии артериального давления на конечностях.

6. Среди молодежи избыточная масса тела чаще ассоциируется с гемодинамическим вариантом типа изолированного повышения артериального давления нередко в сочетании с фенотипом благоприятного сосудистого старения, тогда как недостаточная масса тела чаще сочетается с другим гемодинамическим вариантом по типу изолированного повышения показателя сосудистой жесткости в комплексе с нормо- и даже гипотонией. В последних случаях встречаемость внешних признаков дисплазии соединительной ткани достоверно более высокая по сравнению со сверстниками из контрольной группы, отличающихся наличием благоприятного эластического статуса в сочетании с нормальным уровнем давления.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В программу молодёжных профилактических обследований следует вводить инструментальный ангиологический скрининг для определения показателя сосудистой жесткости и баланса артериального давления.
2. Оценивать реальный сердечно-сосудистый риск у лиц молодого возраста надо с учетом данных ангиологического скрининга об уровне их сосудистой жесткости.
3. При выявлении у лиц молодого возраста асимметрии артериального давления на верхних конечностях проводить оценку их лодыжечно-плечевого индекса.
4. По результатам ангиоскрининга молодёжи следует формировать дифференцированные группы сердечно-сосудистого риска с учетом выявления разных гемодинамических вариантов по типу изолированной повышенной сосудистой жесткости, изолированной артериальной гипертензии и предгипертензии, их сочетания и благоприятной сосудистой жесткости на фоне нормотонии.
5. В процессе проведения массовой превентивной диагностики факторов риска среди молодёжи следует осуществлять фенотипический скрининг для выявления возможных внешних признаков дисплазии соединительно ткани.



## **ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ**

Полученные результаты являются научно аргументированной основой для дальнейшего изучения эффективности различных превентивных программ при наличии у лиц молодого возраста выделенных разных гемодинамических вариантов с изолированным присутствием АГ/ПГ и синдрома EVA, а также их сочетания. Представленные данные о наличии у молодёжи своеобразной формы повышения АД при одновременном снижении сосудистой жесткости являются обоснованной базой для последующего углубленного исследования по возрастной трансформации указанного варианта артериальной гипертензии для выработки её дифференцированного лечения с учетом возрастного фактора и пола.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

АГ	—	артериальная гипертония
АД	—	артериальное давление
ВВП	—	валовой внутренний продукт
ДАД	—	диастолическое артериальное давление
ДСТ	—	дисплазия соединительной ткани
ЗОЖ	—	здоровый образ жизни
ИБС	—	ишемическая болезнь сердца
ИМТ	—	индекс массы тела
КА	—	коэффициент атерогенности
КИМ	—	комплекс интима-медиа
ЛПВП	—	липопротеины высокой плотности
ЛПИ	—	лодыжечно-плечевой индекс
ЛПНП	—	липопротеины низкой плотности
МРТ	—	магнитно-резонансная томография
МТ	—	масса тела
ОЖ	—	образ жизни
ОК	—	ограничение калорий
ОН	—	отягощенная наследственность
ОТ	—	окружность талии
ОХС	—	общий холестерин
ПВ	—	пульсовая волна
ПГ	—	предгипертензия
ПГТТ	—	пероральный глюкозотолерантный тест
САД	—	систолическое артериальное давление
СВ	—	сосудистый возраст
СД	—	сахарный диабет
СЖ	—	сосудистая жесткость
СРПВ	—	скорость распространения пульсовой волны

ССЗ	—	сердечно-сосудистые заболевания
ССР	—	сердечно-сосудистый риск
ССС	—	сердечно-сосудистое событие
ТГ	—	триглицериды
ФР	—	фактор(ы) риска
ХС-нелВП	—	холестерин не-липопротеинов высокой плотности
ЭКГ	—	электрокардиограмма/электрокардиография
АВІ	—	лодыжечно-плечевой индекс
АІ	—	индекс прироста или аугментации
АНА	—	Американская ассоциация сердца
baPWV	—	плече-лодыжечная скорость пульсовой волны
ВІА	—	биоимпеданс
ВРВ	—	баланс артериального давления или ВР-баланс
САVІ	—	сердечно-лодыжечный сосудистый индекс
САVІ-R	—	сердечно-лодыжечный сосудистый индекс справа
САVІ-L	—	сердечно-лодыжечный сосудистый индекс слева
cfPWV	—	каротидно-феморальная скорость пульсовой волны
ЕСМ	—	внеклеточный матрикс
ЕТ	—	время изгнания
ЕVА	—	раннее сосудистое старение
МАР	—	среднее АД
n	—	число лиц молодого возраста
РЕР	—	время напряжения
РWV	—	скорость пульсовой волны
SCORE2	—	систематическая оценка коронарного риска 2
SUPERNOVA	—	супернормальное сосудистое старение
UT	—	время поднятия волны
VSMCs	—	сосудистые гладкомышечные клетки

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Алиева, А. С. Оценка субклинического поражения сосудов на популяционном уровне. / А. С. Алиева, О. П. Ротарь, А. О. Конради // Трансляционная медицина. – 2014. – № 2. – С. 26-38.
2. Атеросклероз: гипотезы и теории. / Э. А. Юрьева, В. С. Сухоруков, Е. С. Воздвиженская, Н. Н. Новикова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2014. – Т. 59, № 3. – С. 6-16.
3. Бойцов, С. А. Эпидемиологическая ситуация как фактор, определяющий стратегию действий по снижению смертности в Российской Федерации / С. А. Бойцов, С. А. Шальнова, А. Д. Деев // Терапевтический архив. – 2020. – Т. 92, № 1. – С. 4-9.
4. Гаврилова, Н. Е. Лодыжечно-плечевой индекс: расширение диагностических возможностей / Н. Е. Гаврилова, М. В. Жаткина // Кардиология: Новости. Мнения. Обучение. – 2017. – Т. 3, № 14. – С. 47-50.
5. Гланц, С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц; ред. С. Гланц. – 1998. – 459 с.
6. Еремкина, А. В. Возможности использования аппарата для многоканальной объемной сфигмографии в скрининге сердечно-сосудистых заболеваний сельского населения / А. В. Еремкина, А. В. Борсукова, А. Э. Гайдашев // International Journal of Advanced Studies in Medicine and Biomedical Sciences. – 2019. – № 2. – С. 14-20.
7. Клинические рекомендации Российского научного медицинского общества терапевтов. Дисплазии соединительной ткани (первый пересмотр, сокращенный вариант). – 2018. – 10-58 с.
8. Кобалава, Ж. Д. Субклинический атеросклероз: современные возможности выявления, профилактики и воздействия / Ж. Д. Кобалава, Ю. В. Котовская. – 2012. – С. 3-11.
9. Комитет экспертов Российского кардиологического общества К. Наследственные нарушения соединительной ткани в кардиологии.

Диагностика и лечение / К. Комитет экспертов Российского кардиологического общества // Российский кардиологический журнал. – 2013. – Т. 1. – № 99.

10. Концепция раннего сосудистого старения / Н. В. Бурко, И. В. Авдеева, В. Э. Олейникова, С. А. Бойцов // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2019. – Т. 15, № 5. – С. 742-749.

11. Метаболический синдром у детей / П. А. Сеницын, М. Ю. Щербакова, В. И. Ларионова, Е. Е. Петрайкина // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2008. – Т. 5. – С. 124-127.

12. Моделирование риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений на индивидуальном и групповом уровнях / С. А. Бойцов, С. А. Шальнова, А. Д. Деев, А. М. Калинина // Терапевтический архив. – 2013. – Т. 9. – С. 10.

13. Наследственные нарушения соединительной ткани в кардиологии. диагностика и лечение. Российские рекомендации (1-й пересмотр) // Российский кардиологический журнал. – 2013. – Т. 1, № s1. – С. 5-32.

14. Неудахин, Е. В. К вопросу о патогенезе атеросклероза и коррекции атерогенных нарушений у детей / Е. В. Неудахин, И. Г. Морено // Российский медицинский журнал. – 2018. – Т. 26, № 9. – С. 62-68.

15. Никитин, В. С. Нестабильная впервые возникшая стенокардия в молодом возрасте / В. С. Никитин, В. Б. Салеев, С. В. Канышева // Здоровоохранение Чувашии. – 2022. – Т. 3. – С. 65-70.

16. Острый коронарный синдром у пациентов моложе 35 лет / А. В. Бочаров, Л. В. Попов, А. К. Митциев, М. Д. Лагкуев // Клиническая медицина. – 2021. – Т. 99, № 7-8. – С. 440-443.

17. Потешкина, Н. Г. Потребление соли, артериальная гипертензия и риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. Часть I. / Н. Г. Потешкина // Российский кардиологический журнал. – 2011. – Т. 3, № 89. – С. 87-95.

18. Рабочая группа по лечению артериальной гипертензии Европейского общества кардиологов (ЕОК Е и Е общества по артериальной

гипертензии (ЕОАГ). 2018 ЕОК/ЕОАГ Рекомендации по лечению больных с артериальной гипертензией / (ЕОАГ) Рабочая группа по лечению артериальной гипертензии Европейского общества кардиологов (ЕОК Е и Е общества по артериальной гипертензии. – 2018. – С. 143-228.

19. Различия уровней систолического артериального давления между руками - новый показатель сердечно-сосудистого риска / И. В. Милягина, М. В. Погодина, В. А. Милягин [и др.] // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2018. – № 2. – С. 72-77.

20. Ротарь, О. П. Сосудистое старение в концепциях EVA и SUPERNOVA: непрерывный поиск повреждающих и протективных факторов / О. П. Ротарь, К. М. Толкунова // Артериальная гипертензия. – 2020. – Т. 26, № 2. – С. 133-145.

21. Скрининг ресурсов здоровья студентов и формирование внутривузовской профилактической среды: клинические, образовательные и воспитательно-педагогические аспекты / М. Е. Евсевьева, В. И. Кошель, М. В. Еремин [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2015. – Т. 10, № 1. – С. 64-69.

22. Сумин, А.Н. Субклинический мультифокальный атеросклероз: как его выявить и надо ли? / А. Н. Сумин // Артериальная гипертензия. – 2017. – Т. 23, № 1. – С. 69- 73.

23. Частота выявления атеросклеротических бляшек в сонных артериях у мужчин и женщин с низким и умеренным риском по шкале SCORE в различных возрастных группах / М. М. Салтыкова, С. Ж. Уразалина, Т. В. Балахонова [и др.] // Кардиологический вестник. – 2011. – Т. 6, № 2 (18). – С. 16-20.

24. Чепель, Т. В. Биоимпедансометрия: достижения и клинические возможности (обзор литературы) / Т. В. Чепель, А. А. Ладная // Дальневосточный медицинский журнал. – 2020. – № 2. – С. 87-96.

25. Этапы инструментальной диагностики субклинического атеросклероза / С. Ж. Уразалина, Н. А. Абдикалиев, Ш. М. Исмаилова, Р. М. Бердыханова //

Вестник Казахского национального медицинского университета. – 2018. – № 4. – С. 119-127.

26. 2009 Canadian Cardiovascular Society/Canadian guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease in the adult – 2009 recommendations / J. Genest, R. McPherson, J. Frohlich [et al.] // Canadian Journal of Cardiology. – 2009. – Vol. 25, № 10. – P. 567-579.

27. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension / G. Mancia, R. Fagard, K. Narkiewicz [et al.] // Journal of Hypertension. – 2013. – Vol. 31, № 7. – P. 1281-1357.

28. 2016 AHA/ACC Guideline on the Management of Patients With Lower Extremity Peripheral Artery Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines / M. D. Gerhard-Herman, H. L. Gornik, C. Barrett [et al.] // Circulation. – 2017. – Vol. 135. – № 12. – P. e686–e725

29. 2017

ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines / P. K. Whelton, R. M. Carey, W. S. Aronow [et al.] // Hypertension. – 2018. – Vol. 71, № 6. – P. 1269-1324.

30. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension / B. Williams, G. Mancia, W. Spiering [et al.] // Journal of Hypertension. – 2018. – Vol. 36, № 10. – P. 1953-2041.

31. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk / F. Mach, C. Baigent, A. L. Catapano [et al.] // European Heart Journal. – 2020. – Vol. 41, № 1. – P. 111-188.

32. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice / F. L. J. Visseren, F. Mach, Y. M. Smulders [et al.] // European Heart Journal. – 2021. – Vol. 42. – № 34. – P. 3227-3337.

33. A 2-Year Randomized Controlled Trial of Human Caloric Restriction:

- Feasibility and Effects on Predictors of Health Span and Longevity / E. Ravussin, L. M. Redman, J. Rochon [et al.] // *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. – 2015. – Vol. 70, № 9. – P. 1097-1104.
34. A call to action and a lifecourse strategy to address the global burden of raised blood pressure on current and future generations: the Lancet Commission on hypertension / M. H. Olsen, S. Y. Angell, S. Asma [et al.] // *The Lancet*. – 2016. – Vol. 388, № 10060. – P. 2665-2712.
35. A genetic risk score for fasting plasma glucose is independently associated with arterial stiffness / M. Gottsäter, G. Hindy, M. Orho-Melander [et al.] // *Journal of Hypertension*. – 2018. – Vol. 36, № 4. – P. 809-814.
36. A Novel Blood Pressure-independent Arterial Wall Stiffness Parameter; Cardio-Ankle Vascular Index (CAVI) / K. Shirai, J. Utino, K. Otsuka, M. Takata // *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*. – 2006. – Vol. 13, № 2. – P. 101-107.
37. A Small Reduction in the Ankle-Brachial Index Is Associated with Increased Mortality in Patients on Chronic Hemodialysis / A. Kato, T. Takita, M. Furuhashi [et al.] // *Nephron Clinical Practice*. – 2009. – Vol. 114, № 1. – P. c29-c37.
38. A11364 Aortic stiffness and chronic tonsillitis / M. Evseyeva, E. Italyantseva, M. Eremin, V. Koshel // *Journal of Hypertension*. – 2018. – Vol. 36. – P. e188.
39. Adrogué, H. J. Sodium and Potassium in the Pathogenesis of Hypertension / H. J. Adrogué, N. E. Madias // *New England Journal of Medicine*. – 2007. – Vol. 356, № 19. – P. 1966-1978.
40. Aerobic, resistance and combined exercise training on arterial stiffness in normotensive and hypertensive adults: A review / Y. Li, H. Hanssen, M. Cordes [et al.] // *European Journal of Sport Science*. – 2015. – Vol. 15, № 5. – P. 443-457.
41. Age-Associated Increase in Arterial Stiffness Measured According to the Cardio-Ankle Vascular Index without Blood Pressure Changes in Healthy Adults / S.-Y. Choi, B.-H. Oh, J. B. Park [et al.] // *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*. – 2013. – Vol. 20, № 12. – P. 911-923.



42. Algorithm for predicting cardiovascular events in low/moderate risk patients using traditional and new factors: data from 10-year follow-up study / M. D. Smirnova, O. N. Svirida, T. V Fofanova [et al.] // *Cardiovascular Therapy and Prevention*. – 2021. – Vol. 20, № 6. – P. 2799.
43. An exploration of potential approaches to improve the diagnosis of subclinical atherosclerosis in patients with high cardiovascular risk / N. V Pogosova, Y. M. Yufereva, N. P. Kachanova [et al.] // *Kardiologiya*. – 2019. – Vol. 59, № 11S. – P. 53-62.
44. Angiographic prevalence and clinical predictors of left subclavian stenosis in patients undergoing diagnostic cardiac catheterization / J. L. English, E. S. Carell, S. A. Guidera, H. F. Tripp // *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. – 2001. – Vol. 54, № 1. – P. 8-11.
45. Aortic Pulse-Wave Velocity and Its Relationship to Mortality in Diabetes and Glucose Intolerance / K. Cruickshank, L. Riste, S. G. Anderson [et al.] // *Circulation*. – 2002. – Vol. 106, № 16. – P. 2085-2090.
46. Aortic Pulse Wave Velocity Improves Cardiovascular Event Prediction / Y. Ben-Shlomo, M. Spears, C. Boustred [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2014. – Vol. 63, № 7. – P. 636-646.
47. Aortic Stiffness, Blood Pressure Progression, and Incident Hypertension / B. M. Kaess, J. Rong, M. G. Larson [et al.] // *JAMA*. – 2012. – Vol. 308, № 9. – P. 875.
48. Aortic Stiffness Is an Independent Predictor of All-Cause and Cardiovascular Mortality in Hypertensive Patients / S. Laurent, P. Boutouyrie, R. Asmar [et al.] // *Hypertension*. – 2001. – Vol. 37, № 5. – P. 1236-1241.
49. Aortic Stiffness Is an Independent Predictor of Primary Coronary Events in Hypertensive Patients / P. Boutouyrie, A. I. Tropeano, R. Asmar [et al.] // *Hypertension*. – 2002. – Vol. 39, № 1. – P. 10-15.
50. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020 / Z. D. Kobalava, A. O. Konradi, S. V Nedogoda [et al.] // *Russian Journal of Cardiology*. – 2020. – Vol. 25, № 3. – P. 3786.

51. Arterial Stiffness and Cardiovascular Events / G. F. Mitchell, S.-J. Hwang, R. S. Vasan [et al.] // *Circulation*. – 2010. – Vol. 121, № 4. – P. 505-511.
52. Arterial Stiffness and Cardiovascular Risk in Hypertension / P. Boutouyrie, P. Chowienczyk, J. D. Humphrey, G. F. Mitchell // *Circulation Research*. – 2021. – Vol. 128, № 7. – P. 864-886.
53. Arterial Stiffness and Incidence of Diabetes: A Population-Based Cohort Study / I. F. Muhammad, Y. Borné, G. Östling [et al.] // *Diabetes Care*. – 2017. – Vol. 40, № 12. – P. 1739-1745.
54. Arterial Stiffness and Long-Term Risk of Health Outcomes: The Framingham Heart Study / R. S. Vasan, S. Pan, V. Xanthakis [et al.] // *Hypertension*. – 2022. – Vol. 79, № 5. – P. 1045-1056.
55. Arterial stiffness as a cause of cognitive decline and dementia: a systematic review and meta-analysis / M. P. Pase, A. Herbert, N. A. Grima [et al.] // *Internal Medicine Journal*. – 2012. – Vol. 42, № 7. – P. 808-815.
56. Arterial stiffness contributes to coronary artery disease risk prediction beyond the traditional risk score (RAMA-EGAT score) / T. Yingchoncharoen, T. Limpijankit, S. Jongjirasiri [et al.] // *Heart Asia*. – 2012. – Vol. 4, № 1. – P. 77-82.
57. Arterial stiffness evaluated by carotid-femoral pulse wave velocity increases the risk of chronic kidney disease in a Chinese population-based cohort / X. Kong, X. Ma, L. Tang [et al.] // *Nephrology*. – 2017. – Vol. 22, № 3. – P. 205-212.
58. Arterial stiffness in inflammatory bowel disease / L. Zanolini, S. Rastelli, A. Granata [et al.] // *Journal of Hypertension*. – 2016. – Vol. 34, № 5. – P. 822-829.
59. Asmar, R. Principles and usefulness of the cardio-ankle vascular index (CAVI): a new global arterial stiffness index / R. Asmar // *European Heart Journal Supplements*. – 2017. – Vol. 19, № suppl\_B. – P. B4-B10.
60. Association Between Body Mass Index (BMI) and Brachial-Ankle Pulse Wave Velocity (baPWV) in Males with Hypertension: A Community-Based Cross-Section Study in North China / J. Huang, Z. Chen, J. Yuan [et al.] // *Medical Science Monitor*. – 2019. – Vol. 25. – P. 5241-5257.
61. Association of a difference in systolic blood pressure between arms with

vascular disease and mortality: a systematic review and meta-analysis / C. E. Clark, R. S. Taylor, A. C. Shore [et al.] // *The Lancet*. – 2012. – Vol. 379, № 9819. – P. 905-914.

62. Association of Pulse Wave Velocity With Chronic Kidney Disease Progression and Mortality / R. R. Townsend, A. H. Anderson, J. A. Chirinos [et al.] // *Hypertension*. – 2018. – Vol. 71, № 6. – P. 1101-1107.

63. Associations of large artery structure and function with adiposity: Effects of age, gender, and hypertension. The SardiNIA Study / A. Scuteri, M. Orru', C. H. Morrell [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2012. – Vol. 221, № 1. – P. 189-197.

64. Biological Pathways in Adolescent Aortic Stiffness / J. P. Zachariah, Y. Wang, J. W. Newburger [et al.] // *Journal of the American Heart Association*. – 2021. – Vol. 10. – № 6.

65. Blood pressure as a marker of subclinical atherosclerosis in prediabetes / B. Katipoglu, D. I. Yildirim, O. E. Cobankara, M. C. Kizilarslanoglu // *Kardiologiya i serdechno-sosudistaya khirurgiya*. – 2021. – Vol. 14, № 6. – P. 483.

66. Body Fat Is Associated With Reduced Aortic Stiffness Until Middle Age / B. Corden, N. G. Keenan, A. S. M. de Marvao [et al.] // *Hypertension*. – 2013. – Vol. 61, № 6. – P. 1322-1327.

67. Brachial-Ankle Pulse Wave Velocity and the Cardio-Ankle Vascular Index as a Predictor of Cardiovascular Outcomes in Patients on Regular Hemodialysis / A. Kato, T. Takita, M. Furuhashi [et al.] // *Therapeutic Apheresis and Dialysis*. – 2012. – Vol. 16, № 3. – P. 232-241.

68. Brachial-Ankle PWV: Current Status and Future Directions as a Useful Marker in the Management of Cardiovascular Disease and/or Cardiovascular Risk Factors / H. Tomiyama, C. Matsumoto, K. Shiina, A. Yamashina // *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*. – 2016. – Vol. 23, № 2. – P. 128-146.

69. Brachio-ankle pulse wave velocity and cardio-ankle vascular index (CAVI) / T. Yambe, M. Yoshizawa, Y. Saijo [et al.] // *Biomedicine & Pharmacotherapy*. – 2004. – Vol. 58. – P. S95-S98.

70. Built Environment, Selected Risk Factors and Major Cardiovascular Disease

Outcomes: A Systematic Review / P. Malambo, A. P. Kengne, A. De Villiers [et al.] // PLOS ONE. – 2016. – Vol. 11, № 11. – P. e0166846.

71. Butlin M. Large Artery Stiffness Assessment Using SphygmoCor Technology / M. Butlin, A. Qasem // Pulse. – 2016. – Vol. 4, № 4. – P. 180-192.

72. Caloric restriction confers persistent anti-oxidative, pro-angiogenic, and anti-inflammatory effects and promotes anti-aging miRNA expression profile in cerebrovascular endothelial cells of aged rats / A. Csiszar, T. Gautam, D. Sosnowska [et al.] // American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology. – 2014. – Vol. 307, № 3. – P. H292-H306.

73. Calorie restriction in humans: An update / J. Most, V. Tosti, L. M. Redman, L. Fontana // Ageing Research Reviews. – 2017. – Vol. 39. – P. 36-45.

74. Cardio-Ankle Vascular Index (CAVI) as a Novel Indicator of Arterial Stiffness: Theory, Evidence and Perspectives / K. Shirai, N. Hiruta, M. Song [et al.] // Journal of Atherosclerosis and Thrombosis. – 2011. – Vol. 18, № 11. – P. 924-938.

75. Cardio-ankle vascular index (CAVI) measured by a new device: protocol for a validation study / S. R. Martín, V. Vassilenko, J. M. de Nicolás Jiménez [et al.] // BMJ Open. – 2020. – Vol. 10, № 10. – P. e038581.

76. Cardio-ankle vascular index and cardiovascular disease: Systematic review and meta-analysis of prospective and cross-sectional studies / K. Matsushita, N. Ding, E. D. Kim [et al.] // The Journal of Clinical Hypertension. – 2019. – Vol. 21, № 1. – P. 16-24.

77. Cardio-Ankle Vascular Index is Independently Associated with the Severity of Coronary Atherosclerosis and Left Ventricular Function in Patients with Ischemic Heart Disease / T. Miyoshi, M. Doi, S. Hirohata [et al.] // Journal of Atherosclerosis and Thrombosis. – 2010. – Vol. 17, № 3. – P. 249-258.

78. Cardio-ankle vascular index measures arterial wall stiffness independent of blood pressure / J. Ibata, H. Sasaki, T. Kakimoto [et al.] // Diabetes Research and Clinical Practice. – 2008. – Vol. 80, № 2. – P. 265-270.

79. Cardio-ankle vascular index predicts for the incidence of cardiovascular

- events in obese patients: A multicenter prospective cohort study (Japan Obesity and Metabolic Syndrome Study: JOMS) / N. Satoh-Asahara, K. Kotani, H. Yamakage [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2015. – Vol. 242, № 2. – P. 461-468.
80. Cardiovascular Risk-Estimation Systems in Primary Prevention / M. T. Cooney, A. Dudina, R. D'Agostino, I. M. Graham // *Circulation*. – 2010. – Vol. 122, № 3. – P. 300-310.
81. Carotid–Femoral Pulse Wave Velocity in the Prediction of Cardiovascular Events and Mortality: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis / Q. Zhong, M.-J. Hu, Y.-J. Cui [et al.] // *Angiology*. – 2018. – Vol. 69, № 7. – P. 617-629.
82. Carotid Artery Stiffness and Incident Depressive Symptoms: The Paris Prospective Study III / T. T. van Sloten, P. Boutouyrie, M. Tafflet [et al.] // *Biological Psychiatry*. – 2019. – Vol. 85, № 6. – P. 498-505.
83. Caution, “normal” BMI: health risks associated with potentially masked individual underweight—EPMA Position Paper 2021 / O. Golubnitschaja, A. Liskova, L. Koklesova [et al.] // *EPMA Journal*. – 2021. – Vol. 12, № 3. – P. 243-264.
84. Chazova, I. E. Diagnosis and treatment of arterial hypertension [Guidelines] / I. E. Chazova, Y. V Zhernakova // *Systemic Hypertension*. – 2019. – Vol. 16, № 1. – P. 6-31.
85. Chow, C. K. Prevalence, Awareness, Treatment, and Control of Hypertension in Rural and Urban Communities in High-, Middle-, and Low-Income Countries / C. K. Chow // *JAMA*. – 2013. – Vol. 310, № 9. – P. 959.
86. Clinical Applications Measuring Arterial Stiffness: An Expert Consensus for the Application of Cardio-Ankle Vascular Index / M. J. Budoff, B. Alpert, J. A. Chirinos [et al.] // *American Journal of Hypertension*. – 2022. – Vol. 35, № 5. – P. 441-453.
87. Clinical applications of arterial stiffness; definitions and reference values / M. F. O'Rourke, J. A. Staessen, C. Vlachopoulos [et al.] // *American Journal of Hypertension*. – 2002. – Vol. 15, № 5. – P. 426-444.

88. Clinical assessment of arterial stiffness with cardio-ankle vascular index / K. Hayashi, T. Yamamoto, A. Takahara, K. Shirai // *Journal of Hypertension*. – 2015. – Vol. 33, № 9. – P. 1742-1757.
89. Comparison between carotid-femoral and brachial-ankle pulse wave velocity as measures of arterial stiffness / H. Tanaka, M. Munakata, Y. Kawano [et al.] // *Journal of Hypertension*. – 2009. – Vol. 27, № 10. – P. 2022-2027.
90. Comparison of Cardio-Ankle Vascular Index (CAVI) and CAVI0 in Large Healthy and Hypertensive Populations / K. Shirai, K. Suzuki, S. Tsuda [et al.] // *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*. – 2019. – Vol. 26, № 7. – P. 603-615.
91. Concept of Extremes in Vascular Aging / S. Laurent, P. Boutouyrie, P. G. Cunha [et al.] // *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)*. – 2019. – Vol. 74, № 2. – P. 218-228.
92. Consensus of Russian experts on the evaluation of arterial stiffness in clinical practice / Y. A. Vasvuk, S. V Ivanova, L. Shkolnike [et al.] // *Cardiovascular Therapy and Prevention (Russian Federation)*. – 2016. – Vol. 15, № 2. – P. 4-19.
93. Coronary Artery Calcium Score Compared with Cardio-Ankle Vascular Index in the Prediction of Cardiovascular Events in Asymptomatic Patients with Type 2 Diabetes / S.-L. Chung, C.-C. Yang, C.-C. Chen [et al.] // *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*. – 2015. – Vol. 22, № 12. – P. 1255-1265.
94. Cortez-Cooper, M. Y. A new device for automatic measurements of arterial stiffness and ankle-brachial index / M. Y. Cortez-Cooper, J. A. Supak, H. Tanaka // *The American Journal of Cardiology*. – 2003. – Vol. 91, № 12. – P. 1519-1522.
95. Current and adolescent levels of cardiopulmonary fitness are related to large artery properties at age 36: the Amsterdam Growth and Health Longitudinal Study / I. Ferreira, J. W. R. Twisk, W. Van Mechelen [et al.] // *European Journal of Clinical Investigation*. – 2002. – Vol. 32, № 10. – P. 723-731.
96. Czuprin, C. Oscillometric measurement of ankle-brachial index in patients with suspected peripheral disease: comparison with Doppler method / C. Czuprin, H. Lawall, C. Diehm // *Swiss Medical Weekly*. – 2009. Vol. 139, № 2526. –

P. 357-363.

97. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: 'establishing normal and reference values' // *European Heart Journal*. – 2010. – Vol. 31, № 19. – P. 2338-2350.

98. Dickinson, K. M. Effects of a low-salt diet on flow-mediated dilatation in humans / K. M. Dickinson, J. B. Keogh, P. M. Clifton // *The American Journal of Clinical Nutrition*. – 2009. – Vol. 89, № 2. – P. 485-490.

99. Digital Peripheral Arterial Tonometry and Cardiovascular Disease Events: The Framingham Heart Study / L. L. Cooper, N. Wang, A. S. Beiser [et al.] // *Stroke*. – 2021. – Vol. 52, № 9. – P. 2866-2873.

100. Doobay, A. V. Sensitivity and Specificity of the Ankle–Brachial Index to Predict Future Cardiovascular Outcomes / A. V Doobay, S. S. Anand // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 2005. – Vol. 25, № 7. – P. 1463-1469.

101. Early origins of adult disease: Low birth weight and vascular remodeling / S. Visentin, F. Grumolato, G. B. Nardelli [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2014. – Vol. 237, № 2. – P. 391-399.

102. Early Vascular Ageing (EVA): Definitions and Clinical Applicability / P. G. Cunha, P. Boutouyrie, P. M. Nilsson, S. Laurent // *Current Hypertension Reviews*. – 2017. – Vol. 13, № 1. – P. 8-15.

103. Early vascular ageing in translation / P. M. Nilsson, P. Boutouyrie, P. Cunha [et al.] // *Journal of Hypertension*. – 2013. – Vol. 31, № 8. – P. 1517-1526.

104. Economic damage of risk factors associated with morbidity and mortality from major chronic non-communicable diseases in Russia in 2016 / A. V Kontsevaya, D. K. Mukaneeva, A. O. Myrzamatova [et al.] // *Cardiovascular Therapy and Prevention*. – 2020. – Vol. 19, № 1. – P. 48-55.

105. Editorial, A. 2017 ESC guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral arterial diseases, in collaboration with the european society for vascular surgery (ESVS) / A. Editorial // *Russian Journal of Cardiology*. – 2018. – № 8. – P. 164-221.

106. Editorial, A. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice / A. Editorial // Russian Journal of Cardiology. – 2022. – Vol. 27, № 7. – P. 5155.
107. Editorial, A. Cardiovascular prevention 2017. national guidelines / A. Editorial. – 2018. – P. 7-122
108. Effect of dietary sodium restriction on arterial stiffness / L. D'Elia, F. Galletti, E. La Fata [et al.] // Journal of Hypertension. – 2018. – Vol. 36, № 4. – P. 734-743.
109. Effects of exercise modalities on central hemodynamics, arterial stiffness and cardiac function in cardiovascular disease: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / Y. Zhang, L. Qi, L. Xu [et al.] // PLOS ONE. – 2018. – Vol. 13, № 7. – P. e0200829.
110. Elevated Aortic Pulse Wave Velocity, a Marker of Arterial Stiffness, Predicts Cardiovascular Events in Well-Functioning Older Adults / K. Sutton-Tyrrell, S. S. Najjar, R. M. Boudreau [et al.] // Circulation. – 2005. – Vol. 111, № 25. – P. 3384-3390.
111. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD // European Heart Journal. – 2013. – Vol. 34, № 39. – P. 3035-3087.
112. Evaluation of Blood Pressure Control using a New Arterial Stiffness Parameter, Cardio-ankle Vascular Index (CAVI) / K. Shirai, J. Utino, A. Saiki [et al.] // Current Hypertension Reviews. – 2013. – Vol. 9, № 1. – P. 66-75.
113. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications / S. Laurent, J. Cockcroft, L. Van Bortel [et al.] // European Heart Journal. – 2006. – Vol. 27, № 21. – P. 2588-2605.
114. Four-Limb Blood Pressure as Predictors of Mortality in Elderly Chinese / C.-S. Sheng, M. Liu, W.-F. Zeng [et al.] // Hypertension. – 2013. – Vol. 61, № 6. – P. 1155-1160.
115. Frequency of early vascular aging and associated risk factors among an adult population in Latin America: the OPTIMO study / F. Botto, S. Obregon, F.



- Rubinstein [et al.] // *Journal of Human Hypertension*. – 2018. – Vol. 32, № 3. – P. 219-227.
116. Gambaryan, M. G. Algorithms for smoking-cessation support in health care. “Let me ask You: do You smoke?” / M. G. Gambaryan, O. M. Drapkina // *Profilakticheskaya meditsina*. – 2019. – Vol. 22, № 3. – P. 57.
117. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data / P. M. Kearney, M. Whelton, K. Reynolds [et al.] // *The Lancet*. – 2005. – Vol. 365, № 9455. – P. 217-223.
118. Guzik, T. J. Oxidative Stress, Inflammation, and Vascular Aging in Hypertension / T. J. Guzik, R. M. Touyz // *Hypertension*. – 2017. – Vol. 70, № 4. – P. 660-667.
119. Harmonizing the Metabolic Syndrome / K. G. M. M. Alberti, R. H. Eckel, S. M. Grundy [et al.] // *Circulation*. – 2009. – Vol. 120, № 16. – P. 1640-1645.
120. High prevalence of hypertension and early vascular aging: a screening program in pharmacies in Upper Austria / K. Danninger, A. Hafez, R. K. Binder [et al.] // *Journal of Human Hypertension*. – 2020. – Vol. 34, № 4. – P. 326-334.
121. Hypertension-Mediated Organ Damage: Prevalence, Correlates, and Prognosis in the Community / R. S. Vasan, R. J. Song, V. Xanthakis [et al.] // *Hypertension*. – 2022. – Vol. 79, № 3. – P. 505-515.
122. Increased Stroke Volume and Aortic Stiffness Contribute to Isolated Systolic Hypertension in Young Adults / C. M. McEniery, Yasmin, S. Wallace [et al.] // *Hypertension*. – 2005. – Vol. 46, № 1. – P. 221-226.
123. Influence of Child and Adult Elevated Blood Pressure on Adult Arterial Stiffness: The Cardiovascular Risk in Young Finns Study / H. Aatola, T. Koivisto, H. Tuominen [et al.] // *Hypertension*. – 2017. – Vol. 70, № 3. – P. 531-536.
124. Is Pulse Pressure Useful in Predicting Risk for Coronary Heart Disease? / S. S. Franklin, S. A. Khan, N. D. Wong [et al.] // *Circulation*. – 1999. – Vol. 100, № 4. – P. 354-360.
125. Kalaria, R. N. Does vascular pathology contribute to Alzheimer changes? /

- R. N. Kalaria, R. Akinyemi, M. Ihara // *Journal of the Neurological Sciences*. – 2012. – Vol. 322, № 1-2. – P. 141-147.
126. Kullo, I. J. *Peripheral Artery Disease* / I. J. Kullo, T. W. Rooke // *New England Journal of Medicine*. – 2016. – Vol. 374, № 9. – P. 861-871.
127. Lacolley, P. *Smooth muscle cell and arterial aging: basic and clinical aspects* / P. Lacolley, V. Regnault, A. P. Avolio // *Cardiovascular Research*. – 2018. – Vol. 114, № 4. – P. 513-528.
128. Lakatta, E. G. *Arterial and Cardiac Aging: Major Shareholders in Cardiovascular Disease Enterprises* / E. G. Lakatta, D. Levy // *Circulation*. – 2003. – Vol. 107, № 2. – P. 346-354.
129. Laurent, S. *Longitudinal Versus Cross-Sectional Changes in Aortic Stiffness With Aging* / S. Laurent // *Hypertension*. – 2021. – Vol. 77, № 4. – P. 1166-1168.
130. Laurent, S. *The Structural Factor of Hypertension* / S. Laurent, P. Boutouyrie // *Circulation Research*. – 2015. – Vol. 116, № 6. – P. 1007-1021.
131. Leeds Institute of Cardiovascular and Metabolic Medicine, University of Leeds/Leeds Teaching Hospitals NHS Trust, LIGHT Laboratories, Clarendon Way / F. Cosentino, P. J. Grant, V. Aboyans [et al.] // *Russian Journal of Cardiology*. – 2020. – Vol. 25, № 4. – P. 3839.
132. *Local Stiffness of the Carotid and Femoral Artery Is Associated With Incident Cardiovascular Events and All-Cause Mortality* / T. T. van Sloten, M. T. Schram, K. van den Hurk [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2014. – Vol. 63, № 17. – P. 1739-1747.
133. *Longitudinal Trajectories of Arterial Stiffness and the Role of Blood Pressure* / M. AlGhatrif, J. B. Strait, C. H. Morrell [et al.] // *Hypertension*. – 2013. – Vol. 62, № 5. – P. 934-941.
134. Martynov, A. *National recommendations of the Russian scientific society of internal medicine for diagnostics, treatment and rehabilitation of patients with connective tissue dysplasia* / A. Martynov, G. Nechaeva // *Medical news of the North Caucasus*. – 2016. – Vol. 11, № 1. – P. 2-76.
135. *Maternal and fetal genetic effects on birth weight and their relevance to*

- cardio-metabolic risk factors / N. M. Warrington, R. N. Beaumont, M. Horikoshi [et al.] // *Nature Genetics*. – 2019. – Vol. 51, № 5. – P. 804-814.
136. Medical innovation hubs as an organizational and technological form of accelerating healthcare development / E. Shlyakhto, A. Levina, A. Dubgorn, M. Esser // *Lecture Notes in Networks and Systems*. – 2022. – Vol. 387. – P. 289-297.
137. Metabolic syndrome in childhood and increased arterial stiffness in adulthood — The Cardiovascular Risk in Young Finns Study / T. Koivisto, N. Hutri-Kähönen, M. Juonala [et al.] // *Annals of Medicine*. – 2011. – Vol. 43, № 4. – P. 312-319.
138. Mitchell, G. F. Arterial stiffness and wave reflection: Biomarkers of cardiovascular risk / G. F. Mitchell // *Artery Research*. – 2009. – Vol. 3, № 2. – P. 56.
139. Mitchell, G. F. Arterial Stiffness in Aging: Does It Have a Place in Clinical Practice? / G. F. Mitchell // *Hypertension*. – 2021. – Vol. 77, № 3. – P. 768-780.
140. Mitchell, G. F. Arteriosclerosis / G. F. Mitchell, J. T. Powell // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 2020. – Vol. 40, № 5. – P. 1025-1027.
141. Multi-channel volume sphygmography in cardioangiological screening of the adult population / R. A. Khokhlov, N. I. Ostroushko, A. E. Gaydashev [et al.] // *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. – 2015. – Vol. 11, № 4. – P. 371-379.
142. Myocardial infarction at a young age: risk factors, clinical presentation, features of management in the hospital / V. I. Denisov, K. G. Pereverzeva, D. Y. Boyakov [et al.] // *Clinical Medicine (Russian Journal)*. – 2021. – Vol. 99, № 1. – P. 58-62.
143. Nilsson, P. Early vascular aging (EVA): consequences and prevention / P. Nilsson // *Vascular Health and Risk Management*. – 2008. – Vol. 4. – P. 547-552.
144. Nilsson, P. M. Early Vascular Ageing – A Concept in Development / P. M. Nilsson // *European Endocrinology*. – 2015. – Vol. 11, № 1. – P. 26.
145. Nilsson, P. M. Early Vascular Aging in Hypertension / P. M. Nilsson // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. – 2020. – Vol. 7. – P. 6.

146. Nilsson, P. M. Vascular aging: a tale of EVA and ADAM in cardiovascular risk assessment and prevention / P. M. Nilsson, P. Boutouyrie, S. Laurent // *Hypertension*. – 2009. – Vol. 54, № 1. – P. 3-10.
147. Nilsson, P. M. Vascular Aging / P. M. Nilsson, P. Boutouyrie, S. Laurent // *Hypertension*. – 2009. – Vol. 54, № 1. – P. 3-10.
148. Nilsson, P. M. The early life origins of vascular ageing and cardiovascular risk: the EVA syndrome / P. M. Nilsson, E. Lurbe, S. Laurent // *Journal of Hypertension*. – 2008. – Vol. 26, № 6. – P. 1049-1057.
149. Nilsson, P. M. Early Vascular Aging (EVA). *Early Vasc. Aging* / P. M. Nilsson, M. H. Olsen, S. Laurent; ed. P. N. Nilsson. – Elsevier, 2015. – 376 p.
150. Non-hemodynamic predictors of arterial stiffness after 17 years of follow-up / M. Gottsäter, G. Östling, M. Persson [et al.] // *Journal of Hypertension*. – 2015. – Vol. 33, № 5. – P. 957-965.
151. Noninvasive Estimation of Aortic Stiffness Through Different Approaches / P. Salvi, F. Scalise, M. Rovina [et al.] // *Hypertension*. – 2019. – Vol. 74, № 1. – P. 117-129.
152. Obese children show increased intimal wall thickness and decreased pulse wave velocity / F. Dangardt, W. Osika, R. Volkmann [et al.] // *Clinical Physiology and Functional Imaging*. – 2008. – Vol. 28, № 5. – P. 287-293.
153. Obesity / I. I. Dedov, N. G. Mokrysheva, G. A. Mel'nichenko [et al.] // *Consilium Medicum*. – 2021. – Vol. 23, № 4. – P. 311-325.
154. P37 Reference values of cardio-ankle vascular index in a random sample of a caucasian population / P. Wohlfahrt, R. Cífková, N. Movsisyan [et al.] // *Artery Research*. – 2017. – Vol. 20, № C. – P. 65.
155. P40 Does arterial ageing differ between europeans and japanese and korean patient samples? results from current uk studies / F. A. Kirkham, C. Mills, K. Nambiar [et al.] // *Artery Research*. – 2017. – Vol. 20, № C. – P. 66.
156. Pharmacological Strategies to Retard Cardiovascular Aging / I. Alfaras, C. Di Germanio, M. Bernier [et al.] // *Circulation Research*. – 2016. – Vol. 118,

№ 10. – P. 1626-1642.

157. Phenotypes of vascular aging in young people in terms of their relationship with body mass index / M. E. Evseyeva, M. V Eremin, M. V Rostovtseva [et al.] // *Profilakticheskaya meditsina*. – 2021. – Vol. 24, № 3. – P. 52.

158. Physiological Diagnostic Criteria for Vascular Failure / A. Tanaka, H. Tomiyama, T. Maruhashi [et al.] // *Hypertension*. – 2018. – Vol. 72, № 5. – P. 1060-1071.

159. Prediction of Cardiovascular Events and All-Cause Mortality With Brachial-Ankle Elasticity Index / C. Vlachopoulos, K. Aznaouridis, D. Terentes-Printzios [et al.] // *Hypertension*. – 2012. – Vol. 60, № 2. – P. 556-562.

160. Preventive Screening of Young People from the Perspective of Vascular Aging Phenotypes: the Role of Body Weight / M. Y. Evseyeva, M. V Eremin, M. V Rostovtseva [et al.] // *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. – 2022. – Vol. 18. – № 1. – P. 42-48.

161. Prognostic significance of the brachial–ankle pulse wave velocity in patients with essential hypertension: final results of the J-TOPP study / M. Munakata, S. Konno, Y. Miura, K. Yoshinaga // *Hypertension Research*. – 2012. – Vol. 35, № 8. – P. 839-842.

162. Psychological stress and arterial stiffness in Korean Americans / J. G. Logan, D. J. Barksdale, J. Carlson [et al.] // *Journal of Psychosomatic Research*. – 2012. – Vol. 73, № 1. – P. 53-58.

163. Pulse Pressure and Pulse Wave Velocity Are Related to Cognitive Decline in the Baltimore Longitudinal Study of Aging / S. R. Waldstein, S. C. Rice, J. F. Thayer [et al.] // *Hypertension*. – 2008. – Vol. 51, № 1. – P. 99-104.

164. Pulse Wave Velocity Is an Independent Predictor of the Longitudinal Increase in Systolic Blood Pressure and of Incident Hypertension in the Baltimore Longitudinal Study of Aging / S. S. Najjar, A. Scuteri, V. Shetty [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2008. – Vol. 51, № 14. – P. 1377-1383.

165. Pulse Wave Velocity Predicts the Progression of Blood Pressure and Development of Hypertension in Young Adults / T. Koivisto, L.-P.

- Lyytikäinen, H. Aatola [et al.] // Hypertension. – 2018. – Vol. 71, № 3. – P. 451-456.
166. Recommendations for Improving and Standardizing Vascular Research on Arterial Stiffness / R. R. Townsend, I. B. Wilkinson, E. L. Schiffrin [et al.] // Hypertension. – 2015. – Vol. 66, № 3. – P. 698-722.
167. Reference values for carotid-femoral pulse wave velocity in the reference values for arterial stiffness' collaboration database / F. Mattace-Raso, A. Hofman, G. C. Verwoert [et al.] // Eur Heart J. – 2010. – Vol. 31, № 19. – P. 2338-2350.
168. Regional Arterial Stiffness in Patients with Inflammatory Bowel Disease / V. V Genkel, R. G. Portnova, T. V Antipina, I. I. Shaposhnik // Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. – 2019. – Vol. 29. – № 3. – P. 66-73.
169. Relations of Central Hemodynamics and Aortic Stiffness with Left Ventricular Structure and Function: The Framingham Heart Study / B. M. Kaess, J. Rong, M. G. Larson [et al.] // Journal of the American Heart Association. – 2016. – Vol. 5, № 3.
170. Relationship of Cardio-Ankle Vascular Index (CAVI) to Carotid and Coronary Arteriosclerosis / M. Izuhara, K. Shioji, S. Kadota [et al.] // Circulation Journal. – 2008. – Vol. 72, № 11. – P. 1762-1767.
171. Relative Contributions of Pulse Pressure and Arterial Stiffness to Cardiovascular Disease / T. J. Niiranen, B. Kalesan, G. F. Mitchell, R. S. Vasan // Hypertension. – 2019. – Vol. 73, № 3. – P. 712-717.
172. Risk factor profile and vascular stiffness in young people living in the North Caucasian Federal District according to remote survey and angiology screening / M. E. Evseviev, O. V Sergeeva, E. V Simkhes [et al.] // Profilakticheskaya meditsina. – 2023. – Vol. 26, № 2. – P. 86.
173. Safar, M. E. Arterial stiffness as a risk factor for clinical hypertension / M. E. Safar // Nature Reviews Cardiology. – 2018. – Vol. 15, № 2. – P. 97-105.
174. Sagittal abdominal diameter is a more independent measure compared with waist circumference to predict arterial stiffness in subjects with type 2 diabetes - a

- prospective observational cohort study / E. M. Dahlén, N. Bjarnegård, T. Länne [et al.] // *Cardiovascular Diabetology*. – 2013. – Vol. 12, № 1. – P. 55.
175. Sanders, P. W. Vascular consequences of dietary salt intake / P. W. Sanders // *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. – 2009. – Vol. 297, № 2. – P. F237-F243.
176. Seals, D. R. Edward F. Adolph Distinguished Lecture: The remarkable anti-aging effects of aerobic exercise on systemic arteries / D. R. Seals // *Journal of Applied Physiology*. – 2014. – Vol. 117, № 5. – P. 425-439.
177. Sehestedt, T. Traditional Versus New Models of Risk Prediction / T. Sehestedt, M. H. Olsen // *Early Vascular Aging (EVA)*. – Elsevier, 2015. – P. 213-223.
178. Self-reported time spent watching television is associated with arterial stiffness in young adults: the Amsterdam Growth and Health Longitudinal Study / R. J. van de Laar, C. D. Stehouwer, M. H. Prins [et al.] // *British Journal of Sports Medicine*. – 2014. – Vol. 48, № 3. – P. 256-264.
179. Serial assessment of arterial stiffness by cardio-ankle vascular index for prediction of future cardiovascular events in patients with coronary artery disease / K. Otsuka, S. Fukuda, K. Shimada [et al.] // *Hypertension Research*. – 2014. – Vol. 37, № 11. – P. 1014-1020.
180. Shirai, K. Could Arterial Stiffness Measured with the Cardio-Ankle Vascular Index be Applicable to a Caucasian Population, Beyond Race Difference? / K. Shirai // *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*. – 2015. – Vol. 22, № 9. – P. 886.
181. Single Versus Combined Blood Pressure Components and Risk for Cardiovascular Disease / S. S. Franklin, V. A. Lopez, N. D. Wong [et al.] // *Circulation*. – 2009. – Vol. 119, № 2. – P. 243-250.
182. Sodium Intake and Vascular Stiffness in Hypertension / M. E. Safar, M. Temmar, A. Kakou [et al.] // *Hypertension*. – 2009. – Vol. 54, № 2. – P. 203-209.
183. Sperling, J. Does early life programming influence arterial stiffness and central hemodynamics in adulthood? / J. Sperling, P. M. Nilsson // *Journal of*

Hypertension. – 2020. – Vol. 38, № 3. – P. 481-488.

184. Steves, C. J. Ageing, genes, environment and epigenetics: what twin studies tell us now, and in the future / C. J. Steves, T. D. Spector, S. H. D. Jackson // Age and Ageing. – 2012. – Vol. 41, № 5. – P. 581-586.

185. Survival in Patients With Poorly Compressible Leg Arteries / F. A. Arain, Z. Ye, K. R. Bailey [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2012. – Vol. 59, № 4. – P. 400-407.

186. Symonds M. E. Early determinants of cardiovascular disease: the role of early diet in later blood pressure control / M. E. Symonds, T. Stephenson, H. Budge // The American Journal of Clinical Nutrition. – 2009. – Vol. 89, № 5. – P. 1518S-1522S.

187. Temporal Relationship Between Elevated Blood Pressure and Arterial Stiffening Among Middle-Aged Black and White Adults / W. Chen, S. Li, C. Fernandez [et al.] // American Journal of Epidemiology. – 2016. – Vol. 183, № 7. – P. 599-608.

188. The association between alcohol outlet density and alcohol use among urban and regional Australian adolescents / D. Azar, V. White, K. Coomber [et al.] // Addiction. – 2016. – Vol. 111, № 1. – P. 65-72.

189. The Association Between the Cardio-ankle Vascular Index and Other Parameters of Vascular Structure and Function in Caucasian Adults: MARK Study / L. Gomez-Sanchez, L. Garcia-Ortiz, M. C. Patino-Alonso [et al.] // Journal of Atherosclerosis and Thrombosis. – 2015. – Vol. 22, № 9. – P. 901-911.

190. The association between the density of retail tobacco outlets, individual smoking status, neighbourhood socioeconomic status and school locations in New South Wales, Australia / S. Marashi-Pour, M. Cretikos, C. Lyons [et al.] // Spatial and Spatio-temporal Epidemiology. – 2015, Vol. 12. – P. 1-7.

191. The Cardio-Ankle Vascular Index and Ankle-Brachial Index in Young Russians / A. Sorokin, K. Kotani, O. Bushueva [et al.] // Journal of Atherosclerosis and Thrombosis. – 2015. – Vol. 22, № 2. – P. 211-218.

192. The Concept of Early Vascular Aging / N. V Burko, I. V Avdeeva, V. E.



- Oleynikov, S. A. Boytsov // Rational Pharmacotherapy in Cardiology. – 2019. – Vol. 15. – № 5, P. 742-749.
193. The Impact of Being Born Preterm or Small for Gestational Age on Early Vascular Aging in Adolescents / K. Stock, A. Schmid, E. Griesmaier [et al.] // The Journal of Pediatrics. – 2018. – Vol. 201. – P. 49-54.e1.
194. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal / R. Kahn, J. Buse, E. Ferrannini, M. Stern // Diabetologia. – 2005. – Vol. 48, № 9. – P. 1684-1699.
195. The relationship between various measures of obesity and arterial stiffness in morbidly obese patients / N. Nordstrand, E. Gjevestad, K. N. Dinh [et al.] // BMC Cardiovascular Disorders. – 2011. – Vol. 11, № 1. – P. 7.
196. The role of vascular biomarkers for primary and secondary prevention. A position paper from the European Society of Cardiology Working Group on peripheral circulation / C. Vlachopoulos, P. Xaplanteris, V. Aboyans [et al.] // Atherosclerosis. – 2015. – Vol. 241, № 2. – P. 507-532.
197. Tomiyama H. Arterial Stiffness in Prehypertension: A Possible Vicious Cycle / H. Tomiyama, A. Yamashina // Journal of Cardiovascular Translational Research. – 2012. – Vol. 5, № 3. – P. 280-286.
198. Tsioufis, C. Imaging Biomarkers: Carotid Intima-Media Thickness and Aortic Stiffness as Predictors of Cardiovascular Disease / C. Tsioufis, C. Vlachopoulos. – Elsevier, 2015. – P. 225-238.
199. Twisk, J. Physical activity, physical fitness, and cardiovascular health. Vol. 1 / J. Twisk, I. Ferreira. – Oxford University Press, 2013. – P. 339-352
200. Undifferentiated connective tissue dysplasia (the project of guidelines) // Therapy. – 2019. – Vol. 7\_2019. – P. 9-42.
201. Vascular Age Concept: Which Approach Is Preferable in Clinical Practice? / O. P. Rotar, A. S. Alieva, M. A. Boiarinova [et al.] // Kardiologiya. – 2019. – Vol. 59, № 2. – P. 45-53.
202. Vascular ageing: main symptoms and mechanisms / I. D. Strazhesko, D. U. Akasheva, E. N. Dudinskaya, O. N. Tkacheva // Cardiovascular Therapy and Prevention. – 2012. – Vol. 11, № 4. – P. 93-100.

203. Vascular aging phenotypes based on VaSera-screening results in young people with hypertension: Place of connective tissue dysplasia / M. E. Evseyeva, M. V Eremin, M. V Rostovtseva [et al.] // *Arterial Hypertension (Russian Federation)*. – 2021. – Vol. 27, № 2. – P. 188-205.
204. Vascular aging phenotypes in Russian population — biological, social, and behavioral determinants / O. P. Rotar, M. A. Boiarinova, K. M. Tolkunova [et al.] // *Cardiovascular Therapy and Prevention*. – 2021. – Vol. 20, № 5. – P. 2970.
205. Vascular Smooth Muscle Cells and Arterial Stiffening: Relevance in Development, Aging, and Disease / P. Lacolley, V. Regnault, P. Segers, S. Laurent // *Physiological Reviews*. – 2017. – Vol. 97, № 4. – P. 1555-1617.
206. Viridis, A. Arterial Stiffness and Vascular Aging: From Pathophysiology to Treatment, with a Look at the Future / A. Viridis // *High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention*. – 2018. – Vol. 25, № 2. – P. 135-136.
207. Visceral adiposity as a global factor of cardiovascular risk / G. A. Chumakova, T. Y. Kuznetsova, M. A. Druzhilov, N. G. Veselovskaya // *Russian Journal of Cardiology*. – 2018. – № 5. – P. 7-14.
208. Vlachopoulos, C. Prediction of Cardiovascular Events and All-Cause Mortality With Arterial Stiffness / C. Vlachopoulos, K. Aznaouridis, C. Stefanadis // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2010. – Vol. 55, № 13. – P. 1318-1327.
209. Wilkinson, I. B. Arteriosclerosis and Atherosclerosis / I. B. Wilkinson, C. M. McEniery, J. R. Cockcroft // *Hypertension*. – 2009. – Vol. 54, № 6. – P. 1213-1215.
210. Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19·1 million participants / B. Zhou, J. Bentham, M. Di Cesare [et al.] // *The Lancet*. – 2017. – Vol. 389, № 10064. – P. 37-55.