



# Артериальная жесткость у больных с атеросклерозом и дислипидемией на фоне медикаментозной терапии как возможный маркер резидуального риска

DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2022.03.0004

© А.Р. Заирова, А.Н. Рогоза, В.И. Каминная, М.Ю. Зубарева, У.В. Чубыкина, Ю.А. Шувалова, Е.В. Ощепкова, В.В. Кухарчук

ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва

*Для цитирования:* Заирова Алсу Рафхатовна – ORCID 0000-0001-8800-1160, Рогоза Анатолий Николаевич – ORCID 0000-0002-0543-3089, Каминная Виолетта Ивановна – ORCID 0000-0003-1511-5719, Зубарева Марина Юрьевна – ORCID 0000-0002-2980-9167, Чубыкина Ульяна Валериевна – ORCID 0000-0003-2760-2792, Шувалова Юлия Андреевна – ORCID 0000-0003-0189-2939, Ощепкова Елена Владимировна – ORCID 0000-0003-4534-9890, Кухарчук Валерий Владимирович – ORCID 0000-0002-7028-362X. Артериальная жесткость у больных с атеросклерозом и дислипидемией на фоне медикаментозной терапии как возможный маркер резидуального риска. *Атеросклероз и дислипидемии.* 2022;3(48):29–40. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2022.03.0004

## Абстракт

У больных ССЗ с атеросклерозом и дислипидемией на фоне медикаментозной терапии резидуальный риск (РР) сердечно-сосудистых осложнений остается высоким. Артериальная жесткость (АЖ) может рассматриваться в качестве интегрального маркера РР.

**Цель:** изучить параметры региональной и локальной АЖ у больных ССЗ с атеросклерозом и дислипидемией на фоне медикаментозной терапии для определения возможных маркеров РР.

**Материалы и методы:** обследовано 48 больных ССЗ с атеросклерозом и дислипидемией в возрасте от 35 до 76 ( $60 \pm 10$ ) лет: 20 женщин и 28 мужчин, консультированных кардиологами в ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России и получавших комплексную медикаментозную терапию. Атеросклеротическое поражение брахиоцефальных артерий выявлено у 48 больных (100%), коронарных артерий – у 31 (64%), гемодинамически значимое поражение артерий нижних конечностей – у 9 (18%), артериальная гипертония – у 37 (77%), сахарный диабет – у 8 (16%), инфаркт миокарда в анамнезе – у 12 (25%), у 6 – острое нарушение мозгового кровообращения. Региональная АЖ изучалась методом объемной сфигмографии на аппарате VaSera VS-1000 по показателю САVI, локальная АЖ общей сонной (ОСА), плечевой (ПА) и лучевой артерий (ЛА) – ультразвуковым методом на аппарате Aloka ProSound Alpha 7 с технологией эхо-трекинг по показателям: индекс жесткости  $\beta$ , модуль упругости Ер (кПа), растяжимость стенки артерии (АС) ( $\text{мм}^2/\text{кПа}$ ).

**Результаты:** коэффициент вариации показателей АЖ составил от 13 до 63%. Превышение возрастных референсных значений САVI определялось у 25%, индекса  $\beta$  ОСА – у 19%. Установлены статистически значимые положительные корреляции показателя САVI с возрастом, систолическим (САД), пульсовым (ПАД) и средним АД (срАД); локальной жесткости ОСА с возрастом, с САД и ср. АД; локальной жесткости ЛА с уровнем САД и ДАД.

**Заключение:** у больных ССЗ с атеросклерозом и дислипидемией на фоне медикаментозной терапии показатели региональной и локальной АЖ связаны с возрастом и уровнем АД. Превышение возрастных референсных значений показателя жесткости аорты и крупных магистральных артерий САVI наблюдалось у каждого четвертого больного. Показатель АЖ САVI может рассматриваться как возможный маркер РР. Для подтверждения настоящей гипотезы необходимы дальнейшие исследования.

**Ключевые слова:** Сердечно-сосудистые заболевания, атеросклероз, дислипидемии, резидуальный риск, артериальная жесткость.

### Arterial stiffness in patients with atherosclerosis and dyslipidemia on drug therapy as a possible marker of residual risk

A.R Zairova, A.N. Rogoza, V.I. Kaminnaya, M.Yu Zubareva, U.V. Chubykina, Yu.A. Shuvalova, E.V. Oshchepkova, V.V. Kukharchuk

#### Abstract

In patients with CVD with atherosclerosis and dyslipidemia on drug therapy, the residual risk (RR) of cardiovascular complications remains high. Arterial stiffness (AS) can be considered as an integral marker of RR.

**The aim:** to study the parameters of regional and local AS in patients with CVD with atherosclerosis and dyslipidemia on drug therapy to determine possible markers of RR.

**Materials and methods:** 48 CVD patients with atherosclerosis and dyslipidemia aged 35 to 76 ( $60 \pm 10$ ) years were examined: 20 women and 28 men, who were consulted by cardiologists at the National Medical Research Center of Cardiology named after Academician E.I. Chazov Ministry of Health of the Russian Federation and receiving complex drug therapy. Atherosclerosis of the brachiocephalic arteries were detected in 48 patients (100%), coronary arteries in 31 (64%), hemodynamically significant lesions of the arteries of the lower extremities in 9 (18%), arterial hypertension in 37 (77%), diabetes mellitus in 8 (16%), a history of myocardial infarction in 12 (25%), in 6 acute cerebrovascular accident. Regional AS was studied by volumetric sphygmography using the VaSera VS-1000 by parameter CAVI, local AS of the common carotid (CCA), brachial (BA) and radial arteries (RA) by ultrasound using the Aloka ProSound Alpha 7 with echo-tracking technology by parameters: stiffness index  $\beta$ , elastic modulus Petersona Ep (kPa), arterial compliance (AC) ( $\text{mm}^2/\text{kPa}$ ).

**Results:** The coefficient of variation of AS indicators ranged from 13 to 63%. Exceeding the age reference values of CAVI was determined in 25%,  $\beta$  CCA index in 19%. Statistically significant positive correlations of the CAVI index with age, systolic (SBP), pulse (PBP) and mean BP (mean BP); local stiffness of CCA with age, with SBP and mean BP; local stiffness of the RA with SBP and DBP were identified

**Conclusion:** In patients with CVD with atherosclerosis and dyslipidemia on drug therapy, the parameters of regional and local AS are associated with age and BP level. Exceeding the age reference values of the stiffness index of the aorta and large main arteries CAVI was observed in every fourth patient. The CAVI can be considered as a possible marker of RR. Further studies are needed to confirm this hypothesis.

**Keywords:** Cardiovascular disease, atherosclerosis, dyslipidemia, residual risk, arterial stiffness.

#### Список сокращений

АГ – артериальная гипертония  
 АД – артериальное давление  
 АЖ – артериальная жесткость  
 АСБ – атеросклеротические бляшки  
 БЦА – брахиоцефальные артерии  
 ДАД – диастолическое артериальное давление  
 ИБС – ишемическая болезнь сердца  
 ИМ – инфаркт миокарда  
 ИМТ – индекс массы тела  
 ЛА – лучевая артерия  
 ЛПИ – лодыжечно-плечевой индекс  
 ОСА – общая сонная артерия  
 ОХС – общий холестерин  
 ПАД – пульсовое артериальное давление  
 ПА – плечевая артерия  
 РР – резидуальный риск  
 САД – систолическое артериальное давление

СД – сахарный диабет  
 СПВ – скорость пульсовой волны  
 срАД – среднее артериальное давление  
 ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания  
 ССО – сердечно-сосудистые осложнения  
 ССР – сердечно-сосудистый риск  
 ТГ – триглицериды  
 ХС-ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности  
 ХС-ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности  
 АС – (arterial compliance) растяжимость  
 $\beta$  – индекс жесткости  
 CAVI – (cardio-ankle vascular index) сердечно-лодыжечный сосудистый индекс  
 Ep – (elastic modulus Petersona) модуль упругости

## Введение

В стратегии контроля и управления сердечно-сосудистыми рисками (ССР) приоритетное внимание уделяется пациентам, относящимся к категории высокого и очень высокого риска [1]. Такие больные, как правило, находятся на комплексной медикаментозной терапии, включающей антиангинальные, гиполипидемические, гипотензивные, гипогликемические препараты [2-4]. Несмотря на коррекцию классических модифицируемых факторов риска, всегда сохраняется так называемый резидуальный риск (РР) сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [5-7]. Этому способствуют такие факторы, как недостижение целевых значений липидного спектра, повышенное артериальное давление (АД), нарушения углеводного обмена, а также курение, сохраняющиеся воспалительные, протромботические процессы, нейрогуморальная дисрегуляция и другие патофизиологические механизмы. Очевидно, что маркеры РР важны как для оценки сохраняющегося риска, так и для оптимизации лечения.

В качестве маркеров РР при атерогенной дислипидемии рассматривают прежде всего повышение ТГ, снижение ХС-ЛПВП, повышение холестерина ЛП(а), дисбаланс аполипопротеинов А-I и В [7, 8]. Некоторые авторы вводят понятие «суррогатные маркеры», в числе которых наряду с коронарным кальцием, атеросклеротическими бляшками (АСБ), С-реактивным белком, альбуминурией рассматривают также и артериальную жесткость (АЖ) [7]. По результатам Фрамингемского исследования, в котором изучали РР при гипотензивной и гиполипидемической терапии, показано, что РР связан с субклиническим поражением органов-мишеней и сосудов в виде атеросклероза брахиоцефальных и периферических артерий, выявляемого при проведении ультразвукового исследования по наличию АСБ, толщине комплекса интима-медиа и величине лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) [9, 10].

Показатели АЖ, также характеризующие субклиническое поражение артерий, рассматриваются как интегральные маркеры ССР. Еще в 2006 году экспертами Европейского общества кардиологов было заявлено о прогностической ценности показателя жесткости аорты, определяемого по каротидно-феморальной скорости пульсовой волны (СПВ), который является не только независимым предиктором ССО, но и более надежным прогностическим маркером по сравнению с другими факторами риска у больных с артериальной гипертензией (АГ), сахарным диабетом (СД), с хронической почечной недостаточностью, у пожилых пациентов и в популяции в целом [11]. Повышение АЖ может рассматриваться и как маркер РР у больных ССЗ с атеросклерозом и дислипидемией, находящихся на комплексной медикаментозной терапии [7]. В согласительном документе российских экспертов по АЖ говорится, что «...терапевтическая стратегия,

имеющая целью уменьшить артериальную ригидность, может привести к более значительному улучшению прогноза пациентов, чем коррекция отдельных факторов риска» [12], однако в настоящее время эта позиция оценивается как требующая дополнительных исследований. В основе повышения АЖ лежат два патофизиологических процесса – атеросклероз и атеросклеротическое ремоделирование артерий, взаимоотношения которых до конца не изучены [12]. Эти изменения представляют собой системный процесс и затрагивают разные отделы сосудистого русла, в связи с чем комплексная оценка показателей АЖ в артериях эластического, смешанного и мышечного типа позволяет не только оценить состояние сосудистой стенки у больных ССЗ высокого и очень высокого риска, но и определить возможные маркеры РР в виде конкретных параметров АЖ.

**Цель:** изучить состояние артериальной жесткости в артериях эластического, смешанного и мышечного типа по параметрам региональной и локальной АЖ у больных ССЗ с атеросклерозом и дислипидемией на фоне медикаментозной терапии для определения возможных маркеров резидуального риска.

**Материалы и методы:** обследовано 48 больных с атеросклерозом и дислипидемией в возрасте от 35 до 76 (ср.  $60 \pm 10$ ) лет, 20 женщин и 28 мужчин, консультированных в ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России. Атеросклеротическое поражение брахиоцефальных артерий (БЦА) выявлено у 48 больных (100%), коронарных артерий – у 31 (64%), гемодинамически значимое поражение артерий нижних конечностей – у 9 (18%). Артериальная гипертензия (АГ) была у 37 больных (77%), сахарный диабет (СД) – у 8 (16%). У 12 (25%) в анамнезе выявлен инфаркт миокарда, у 6 – острое нарушение мозгового кровообращения. Таким образом, 42% больных относились к категории экстремального ССР [13]. Гиполипидемическую терапию получали все обследованные, а большинство принимали также гипотензивные и антиангинальные препараты, больные с СД получали гипогликемическую терапию.

Комплекс инструментальных методов обследования включал проведение объемной сфигмографии на аппарате VaSera VS-1000 для оценки региональной АЖ по показателю CAVI (cardio-ankle vascular index – сердечно-лодыжечный сосудистый индекс), характеризующему АЖ аорты и магистральных артерий нижних конечностей и ультразвукового исследования локальной жесткости общей сонной (ОСА), плечевой (ПА) и лучевой артерий (ЛА) на аппарате Aloka ProSound Alpha 7 с технологией эхо-трекинг с последующим анализом следующих параметров: индекс жесткости –  $\beta$ , модуль упругости (эластичности) –  $E_p$  (elastic modulus Petersona, кПа), растяжимость (податливость) – AC (arterial compliance) в  $\text{мм}^2/\text{кПа}$ .

Объемная сфигмография проводилась в положении больного лежа. Четыре пневмоманжеты накладывались на конечности (две на плечи, две на лодыжки), электроды ЭКГ накладывались на запястья и датчик фонокардиограммы на грудную клетку (для синхронизации сфигмограмм с сердечным циклом). Общее время исследования составляло 5-7 минут. Показатель CAVI рассчитывался автоматически справа и слева по аорто-лодыжечной СПВ как параметр АЖ, скорректированный по АД в момент исследования [14]. При анализе значений показателя CAVI не учитывались данные четырех больных с признаками двустороннего гемодинамически значимого стенозирующего поражения артерий нижних конечностей (ЛПИ  $<0,9$ ), что, как известно, приводит к погрешности в оценке CAVI. В случае одностороннего стенозирующего поражения анализировались показатели CAVI со здоровой стороны. Во всех остальных случаях анализировались средние значения показателя CAVI, полученные с обеих сторон. Показатели CAVI выше референсных возрастных значений расценивались как признаки «раннего сосудистого старения» [15]. Также рассмотрена частота выявления повышенного CAVI ( $\geq 7,8$ ) как прогностического маркера ССО [16].

По протоколу ультразвукового исследования локальной АЖ после определения и регистрации уровня АД проводилось последовательно по 3 измерения в дистальном отделе правой и левой ОСА на расстоянии 1,5-2 см от бифуркации в зоне, свободной от атеросклеротической бляшки, при синхронизации с ЭКГ-сигналом от конечностей. Ворота отслеживания движения стенок устанавливали на границе между интима-медиа и адевентцией передней и задней стенок. Рассчитывались средние показатели 10-12 кардиоциклов в каждом измерении. В дальнейшем были рассчитаны средние значения изучаемых показателей для обеих ОСА. Локальная жесткость для ПА и ЛА определялась аналогично, только с правой стороны.

Статистический анализ проведен с применением программы Statistica 10. Изучаемые показатели представлены в виде медианы и интерквартильного размаха Me (IQR) с 25 и 75 перцентилем. При сопоставлении показателей применялся непараметрический метод Манна-Уитни и точный критерий Фишера. Значимыми считались различия при значении  $p < 0,05$ .

## Результаты

Клинико-демографическая характеристика обследованных приведена в таблице 1.

У большинства обследованных (66%) комплексная медикаментозная терапия проводилась более 5 лет. На фоне проводимого гипотензивного лечения целевые значения АД были достигнуты у 19 (51%) из числа лиц с АГ [4]. Мужчины и женщины были сопоставимы по возрасту, ИМТ, уровню ДАД, ПАД,

наличию ИБС, АГ, СД, атеросклероза БЦА, ИМ или инсульта в анамнезе и по продолжительности лечения. Однако среди мужчин было больше курящих ( $p=0,03$ ) и лиц со значимым поражением артерий нижних конечностей ( $p=0,006$ ), а среди женщин чаще наблюдалось ожирение ( $p=0,03$ ) и повышенный уровень сРАД ( $p=0,03$ ). Уровень САД у женщин также имел тенденцию к более высоким значениям, и среди лиц с неконтролируемой АГ большую часть составляли женщины – 11 (61%).

У всех обследованных подтверждена дислипидемия, в том числе у 7 больных (15%) диагностирована семейная гиперхолестеринемия (СГХС). К моменту проведения обследования все принимали гиполлипидемические препараты не менее 1 года: аторвастатин 40-80 мг или розувастатин 20-40 мг/сут. Комбинированную гиполлипидемическую терапию (статины + эзетимиб) получали 6 больных (13%). Однако целевые значения ХС-ЛПНП  $<1,4$  ммоль/л не были достигнуты ни у кого, а значения ХС-ЛПНП  $<1,8$  ммоль/л достигнуты лишь у 4 (8%) [2, 3]. Уровень ТГ более 1,7 ммоль/л наблюдался у 20 больных (42%), а уровни ХС-ЛПВП менее 1,0/1,2 ммоль/л (муж/жен) – у 31% обследованных лиц. Из 8 больных с СД целевые значения глюкозы натощак, с учетом категории ССР, достигнуты у 7 пациентов (88%) [6]. Лабораторные показатели липидного профиля и уровень глюкозы обследованных больных представлены в таблице 2.

Показатели липидного спектра и сахара крови достоверно не отличались между мужчинами и женщинами за исключением чаще наблюдаемого у женщин низкого уровня ХС-ЛПВП ( $p=0,03$ ).

С целью выявления возможных значимых маркеров РА были проанализированы следующие показатели АЖ: CAVI,  $\beta$  ОСА, Ер ОСА, АС ОСА,  $\beta$  ПА, Ер ПА, АС ПА,  $\beta$  ЛА, Ер ЛА, АС ЛА. Обследованные больные характеризовались неоднородностью по ССЗ, возрасту, длительности заболевания и проводимого лечения. Параметры АЖ также варьировали в широких пределах. Показатель CAVI – от 5,7 до 10,4, индекс жесткости  $\beta$ : ОСА – от 5,3 до 17,2, ПА – от 8 до 55, ЛА – от 9,2 до 44,5; модуль упругости Ер (кПа): ОСА – от 68 до 237, ПА – от 106 до 754, ЛА – от 118 до 611; показатель растяжимости АС (мм<sup>2</sup>/кПа): ОСА – от 0,3 до 1,6, ПА – от 0,02 до 0,4, ЛА – от 0,01 до 0,1. Таким образом, коэффициент вариации показателей АЖ составил от 13% (для CAVI) до 63% (для АС ПА и АС ЛА). В таблице 3 приведены значения основных параметров АЖ.

Как видно из таблицы 3, превышение возрастных референсных значений АЖ по показателю CAVI, или «раннее сосудистое старение», наблюдалось у 12 больных (25%), а превышение значения CAVI  $\geq 7,8$  – у 63% обследованных [15, 16]. По этим параметрам достоверной разницы между мужчинами и женщинами не выявлено. Превышение параметров локальной АЖ определялось для ОСА и выявлено для индекса жесткости  $\beta$  – у 19%, для модуля упругости Ер – у 21%,

**Таблица 1.** Клинико-демографическая характеристика обследованных

Параметры	Общая группа, n=48	Мужчины, n= 28	Женщины, n=20	p (муж/жен)
Возраст, годы	62 (54;68)	59 (54;65)	67 (54;69)	0,26
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	28 (25;32)	27 (25;29)	29 (26;33)	0,14
Ожирение	17 (35%)	6 (21%)	11 (55%)	0,03
Курение	16 (33%)	13 (46%)	3 (15%)	0,03
САД, мм рт.ст.	134 (124;151)	130 (126;142)	149 (124;163)	0,08
ДАД, мм рт.ст.	81 (77;88)	81 (77;86)	83 (79;89)	0,38
ПАД, мм рт.ст.	54 (47;65)	53 (48;59)	63 (48;68)	0,14
срАД, мм рт.ст.	105 (94;118)	102 (95;109)	117 (96;122)	0,03
ИБС	31 (64%)	19 (67%)	12 (60%)	0,76
Атеросклероз БЦА	48 (100%)	28 (100%)	20 (100%)	1,0
ЛПИ <0,9	9 (18%)	9 (32%)	0 (0%)	0,006
АГ	37 (77%)	21 (75%)	16 (80%)	0,74
СД	8 (17%)	5 (18%)	3 (15%)	1,0
ИМ или инсульт в анамнезе	18 (37%)	11 (39%)	7 (35%)	1,0
Продолжительность лечения более 5 лет	32 (66%)	20 (71%)	12 (60%)	0,54
Продолжительность лечения от 3 до 5 лет	11 (22%)	5 (18%)	6 (30%)	0,48
Продолжительность лечения от 1 года до 3 лет	5 (10%)	3 (11%)	2 (10%)	1,0

Примечания: значения указаны в виде медианы *Me* и интерквартильного размаха (*IQR*), АД указано офисное, измеренное во время исследования; АГ – артериальная гипертензия, АД – артериальное давление, БЦА – брахиоцефальные артерии, ДАД – диастолическое АД, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМ – инфаркт миокарда, ИМТ – индекс массы тела, ЛПИ – лодыжечно-плечевой индекс, ПАД – пульсовое АД, САД – систолическое АД, СД – сахарный диабет, срАД – среднее АД.

снижение растяжимости АС – у 6% обследованных [17]. Показатели локальной АЖ  $\beta$  и  $E_p$  у женщин имели тенденцию к более высоким, а растяжимость АС – к более низким значениям, чем у мужчин, что, однако, не достигало статистической достоверности за исключением показателя АС ПА, который у мужчин был значимо лучше ( $p=0,01$ ). Выявленная гендерная особенность, вероятно, обусловлена тем, что в обследованной выборке у большей части женщин с АГ (11 из 16) не достигнуты целевые значения АД, что безусловно отразилось на показателях АЖ артерий смешанного и мышечного типа.

Проведен корреляционный анализ связей показателей АЖ с факторами риска ССЗ. Установлены статистически значимые положительные корреляции показателя САVI с возрастом, систолическим (САД), пульсовым (ПАД) и средним АД (срАД), локальной АЖ ОСА с возрастом, с САД и срАД, локальной АЖ ЛА с уровнем САД и ДАД. Вместе с тем выявлены отрицательные корреляционные взаимосвязи САVI с уровнем ОХС ( $r=-0,46$ ,

$p=0,002$ ), ХС-ЛПНП ( $r=-0,46$ ,  $p=0,003$ ) и ТГ ( $r=-0,36$ ,  $p=0,019$ ). В таблице 4 и на рисунках 1 и 2 представлены корреляционные взаимосвязи некоторых параметров АЖ и других факторов риска. Наряду с этим установлена взаимосвязь курения и повышенного значения САVI ( $\geq 7,8$ ): у курящих относительный риск (ОР) повышенного САVI составил 1,6; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,2–2,2; ( $p < 0,05$ ). Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) у больных (по формуле MDRD) коррелировала с показателями растяжимости АС ОСА и ЛА ( $r=0,4$ ;  $p=0,04$  и  $r=0,6$ ;  $p=0,004$  соответственно).

С целью оценки показателей АЖ в зависимости от результатов проводимой гипохолестеринемической и гипотензивной терапии проведен сравнительный анализ в подгруппах с разным уровнем ХС-ЛПНП, ТГ, ХС-ЛПВП и АД.

Для анализа показателей АЖ у больных с разным уровнем ХС-ЛПНП (1-я квартиль, медиана, 4-я квартиль) сформированы 3 подгруппы: 1-я –

**Таблица 2.** Показатели липидного обмена и содержание глюкозы в сыворотке крови

Параметры	Общая группа, n=48	Мужчины, n=28	Женщины, n=20	p (муж/жен)
ОХС, ммоль/л	4,5 (4,0; 5,0)	4,5 (4,0; 4,9)	4,8 (4,0; 5,6)	0,36
ТГ, ммоль/л	1,5 (1,0; 2,1)	1,4 (1,0; 2,1)	1,5 (1,2; 2,2)	0,42
ТГ >1,7, ммоль/л	20 (42%)	11(39%)	9 (45%)	0,77
ХС-ЛПНП, ммоль/л	2,5 (2,1; 3,0)	2,5 (2,2; 3,0)	2,4 (2,0; 3,3)	0,79
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,2 (1,0; 1,3)	1,1 (1,0; 1,3)	1,2 (1,0; 1,4)	0,21
ХС-ЛПВП <1,0/1,2 (муж/жен)	15 (31%)	5 (18%)	10 (50%)	0,03
Глюкоза, ммоль/л	5,3 (4,8; 5,9)	5,3 (4,9; 5,7)	5,3 (4,8; 6,0)	0,79
Глюкоза >6,1, ммоль/л	8 (17%)	5 (18%)	3 (15%)	1,0

Примечания: значения указаны в виде медианы Me и интерквартильного размаха (IQR), ОХС – общий холестерин, ТГ – триглицериды, ХС-ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности. ХС-ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности.

**Таблица 3.** Показатели региональной и локальной артериальной жесткости

Параметры	Общая группа, n=48	Мужчины, n=28	Женщины, n=20	p (муж/жен)
CAVI	8,4 (7,6;9,1)	8,2 (7,7;8,8)	8,4 (7,6;9,3)	0,85
CAVI ↑	12 (25%)	5 (18%)	7 (35%)	0,20
CAVI ≥7,8	30 (63%)	17 (60%)	13 (65%)	1,0
β OCA	9,5 (8,4;12,6)	8,7 (8,2;11,6)	11,5±3,2	0,08
β OCA↑	9 (19%)	5 (18%)	4 (20%)	1,0
Er OCA (кПа)	126 (107;171)	119 (101;170)	142 (122;207)	0,14
Er OCA (кПа)↑	10 (21%)	5 (10%)	5 (25%)	0,72
АС OCA (мм <sup>2</sup> /кПа)	0,7 (0,6;0,8)	0,8 (0,6;0,9)	0,6 (0,5;0,7)	0,06
АС OCA (мм <sup>2</sup> /кПа)↓	3 (6%)	2 (7%)	1 (5%)	1,0
β ПА	18,1 (12,1;28,3)	15,9 (10,5;26,2)	20,5 (17,9;28,7)	0,07
Er ПА (кПа)	233 (171; 394)	214 (140;373)	286 (220;399)	0,07
АС ПА (мм <sup>2</sup> /кПа)	0,12 (0,08;0,19)	0,17 (0,10;0,24)	0,09 (0,06;0,12)	0,01
β ЛА	24,1 (18,2;34,1)	22,2 (16,3;31,5)	27,5 (22,0;36,3)	0,22
Er ЛА (кПа)	310 (251;445)	291 (227;428)	386 (295;487)	0,07
АС ЛА (мм <sup>2</sup> /кПа)	0,03 (0,02;0,05)	0,03 (0,03;0,05)	0,03 (0,02;0,04)	0,16

Примечания: значения указаны в виде медианы Me и интерквартильного размаха (IQR), ЛА – лучевая артерия, OCA – общая сонная артерия, ПА – плечевая артерия, АС (arterial compliance) – растяжимость, АС OCA (мм<sup>2</sup>/кПа)↓ – снижение референсных возрастных значений АС OCA, β – индекс жесткости, β OCA↑ – превышение референсных возрастных значений β OCA, CAVI (cardio-ankle vascular index) – сердечно-лодыжечный сосудистый индекс; CAVI↑ – превышение референсных возрастных значений CAVI; Er (elastic modulus Petersona) – модуль упругости; Er OCA (кПа)↑ – превышение референсных возрастных значений Er OCA.

ХС-ЛПНП <2,1 ммоль/л, (n=13); 2-я – ХС-ЛПНП от 2,1 до 3,0 ммоль/л, (n=22); 3-я подгруппа – ХС-ЛПНП >3,0 ммоль/л, (n=13). В результате сравнительного анализа ни по одному показателю

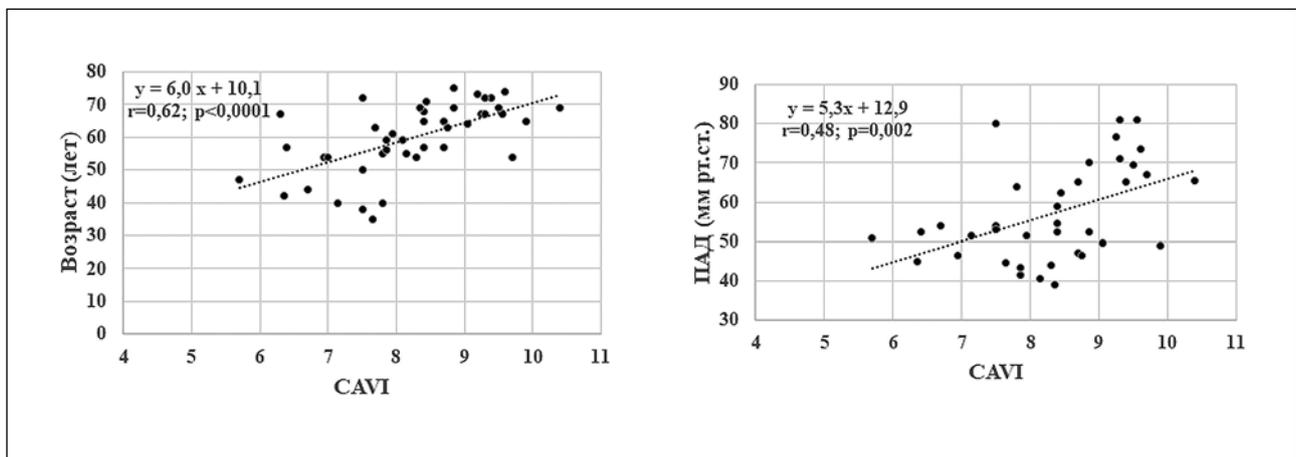
АЖ значимых различий в рассматриваемых подгруппах не выявлено.

При сравнительном анализе показателей АЖ в подгруппах со значениями ТГ >1,7

**Таблица 4.** Корреляционные взаимосвязи некоторых показателей АЖ у больных ССЗ с атеросклерозом и дислипидемией на фоне медикаментозной терапии

Параметры	CAVI	$\beta$ ОСА	Er ОСА	$\beta$ ЛА	Er ЛА
Возраст, годы	$r = 0,62$ $p < 0,0001$	$r = 0,38$ $p = 0,027$	$r = 0,42$ $p = 0,01$	нд	нд
САД, мм рт.ст.	$r = 0,43$ $p = 0,004$	нд	$r = 0,34$ $p = 0,047$	нд	$r = 0,42$ $p = 0,021$
ДАД, мм рт.ст.	нд	нд	нд	$r = 0,4$ $p = 0,031$	$r = 0,47$ $p = 0,011$
ПАД, мм рт.ст.	$r = 0,48$ $p = 0,002$	нд	нд	нд	нд
срАД, мм рт.ст.	$r = 0,42$ $p = 0,008$	нд	$r = 0,42$ $p = 0,02$	нд	нд
ОХС, ммоль/л	$r = -0,46$ $p = 0,002$	нд	нд	нд	нд
ХС-ЛПНП, ммоль/л	$r = -0,46$ $p = 0,003$	нд	нд	нд	нд
ТГ, ммоль/л	$r = -0,36$ $p = 0,019$	нд	нд	нд	нд

Примечания: АД – артериальное давление, ДАД – диастолическое АД, ЛА – лучевая артерия, нд – не достигает статистической значимости, ОСА – общая сонная артерия, ОХС – общий холестерин, ПАД – пульсовое АД, САД – систолическое АД, срАД – среднее АД, ТГ – триглицериды; ХС-ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности;  $\beta$  – индекс жесткости, CAVI – (cardio-ankle vascular index) сердечно-лодыжечный сосудистый индекс, Er – (elastic modulus Petersona) модуль упругости.

**Рисунок 1.** Положительные корреляционные связи CAVI с возрастом и ПАД

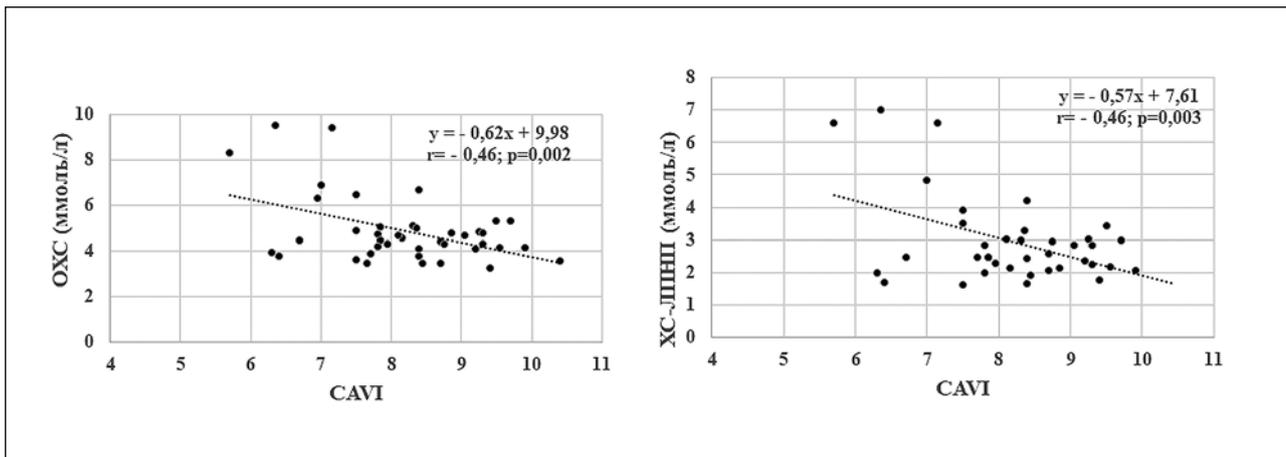
Примечания: ПАД – пульсовое артериальное давление, CAVI – (cardio-ankle vascular index) сердечно-лодыжечный сосудистый индекс.

и ТГ  $\leq 1,7$  ммоль/л оказалось, что в подгруппе с гипертриглицеридемией показатель CAVI значимо ниже [7,8 (7,0;8,4)], чем у лиц с нормальным уровнем триглицеридов [8,7 (8,0;9,3)],  $p = 0,01$ . Возможно, это связано с тем, что в первой подгруппе был значимо ниже уровень САД [128 (124-140)] по сравнению со второй подгруппой [144 (131-159)] мм рт.ст.,  $p = 0,02$ . Аналогичный анализ

в подгруппах с нормальным и сниженным [менее 1,0/1,2 (муж/жен) ммоль/л] уровнем ХС-ЛПВП не выявил значимых различий по показателям АЖ.

Для анализа показателей АЖ у больных с разным уровнем АД проведен сравнительный анализ в следующих подгруппах: 1-я – больные без АГ, ( $n = 11$ ); 2-я – больные с контролируемой АГ, ( $n = 19$ ); 3-я – больные с неконтролируемой АГ ( $n = 18$ ). Группы

**Рисунок 2.** Отрицательные корреляционные связи CAVI с ОХС и ХС-ЛПНП



Примечания: ОХС – общий холестерин, ХС-ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, CAVI – (cardio-ankle vascular index) сердечно-лодыжечный сосудистый индекс.

значимо не отличались ни по возрасту, ни по показателям липидного и углеводного обмена. Больные с неконтролируемой АГ значимо отличались от больных без АГ и от больных с контролируемой АГ по показателю CAVI, а по показателям локальной

жесткости ОСА значимо отличались от больных без АГ. Больные без АГ и больные с контролируемой АГ ни по одному из показателей АЖ между собой значимо не отличались (табл. 5).

**Таблица 5.** Показатели артериальной жесткости в подгруппах с разным уровнем АД

Параметры	1-я подгруппа без АГ (n=11)	2-я подгруппа с контролируемой АГ (n=19)	3-я подгруппа с неконтролируемой АГ (n=18)	p 1-2	P 2-3	P 1-3
CAVI	7,5 (6,4; 8,0)	8,2 (7,4; 8,6)	9,3 (8,6; 9,5)	нд	p=0,002	p<0,001
β OCA	8,7 (7,4; 9,7)	9,2 (8,5; 12,6)	11,6 (10,9; 14,0)	нд	нд	p<0,02
Er OCA	114 (100; 134)	124 (102; 175)	171 (155; 210)	нд	p=0,04	p<0,01

Примечания: АГ – артериальная гипертензия, АД – артериальное давление, АЖ – артериальная жесткость (указаны параметры АЖ, по которым выявлены значимые различия), нд – не достигает статистической значимости, OCA – общая сонная артерия, β – индекс жесткости, CAVI – (cardio-ankle vascular index) сердечно-лодыжечный сосудистый индекс, Er – (elastic modulus Petersona) модуль упругости.

Для выявления факторов риска независимо ассоциированных с показателями АЖ у больных ССЗ с атеросклерозом и дислипидемией на фоне комплексной медикаментозной терапии проведен регрессионный анализ. Рассмотрены двухфакторные модели (с учетом общего количества обследованных, n=48) с включением таких показателей, как возраст, уровень САД, ПАД, срАД, ОХС, ХС-ЛПНП, ХС-ЛПВП, ТГ. В следующих моделях для CAVI: возраст + САД, возраст + срАД, возраст + ДАД, возраст + ТГ, САД + ОХС, САД + ХС-ЛПНП подтверждена независимая статистическая значимость рассматриваемых параметров.

$$CAVI = 1,82 + 0,06 \times \text{возраст} (p < 0,0001) + 0,02 \times \text{САД} (p = 0,001)$$

$$CAVI = 2,36 + 0,06 \times \text{возраст} (p < 0,0001) + 0,02 \times \text{срАД} (p = 0,004)$$

$$CAVI = 0,65 + 0,07 \times \text{возраст} (p < 0,0001) + 0,04 \times \text{ДАД} (p = 0,001)$$

$$CAVI = 5,46 + 0,06 \times \text{возраст} (p < 0,0001) - 0,5 \times \text{ТГ} (p = 0,006)$$

$$CAVI = 6,5 + 0,02 \times \text{САД} (p = 0,004) - 0,3 \times \text{ОХС} (p = 0,005)$$

$$CAVI = 6,1 + 0,02 \times \text{САД} (p = 0,005) - 0,3 \times \text{ХС-ЛПНП} (p = 0,01)$$

Обращает на себя внимание, что в указанные модели показатели липидного спектра ОХС, ТГ и ХС-ЛПНП вошли с отрицательным знаком. Таким образом, проведенный анализ

продемонстрировал, что кроме возраста с показателем АЖ CAVI независимо связаны САД, ДАД, сРАД и ТГ, а с учетом САД – уровень ОХС и ХС-ЛПНП.

В двухфакторных моделях для показателей локальной АЖ не получено статистически значимых результатов.

## Обсуждение

Комплексное изучение АЖ артерий разного типа у больных с высоким и очень высоким риском ССЗ атеросклеротического генеза на фоне проводимого комплексного медикаментозного лечения выявило, что наблюдаются большие вариации показателей региональной и локальной АЖ, связанные преимущественно с возрастом и уровнем АД. Эти взаимосвязи известны и наблюдались ранее в различных исследованиях [4,11,12]. Ряд авторов отводили АЖ роль «суррогатного маркера» при атерогенной дислипидемии, который «...не может оценить PP, в отличие от показателей липидного спектра, но полезен в определении эффективности лечения...» [7], при этом речь шла главным образом о жесткости аорты и крупных артерий. В настоящей работе проведена комплексная оценка параметров АЖ артерий разного типа для поиска оптимального показателя в качестве маркера PP. При анализе полученных результатов показана взаимосвязь параметров жесткости аорты по показателю CAVI и ОСА по индексу жесткости  $\beta$  и модулю упругости  $E_p$  с возрастом и уровнем АД, при этом продемонстрированы значимые различия по этим показателям в подгруппах больных с неконтролируемой и контролируемой АГ, в то время как показатели больных без АГ были сопоставимы с показателями больных с контролируемой АГ. Независимыми факторами, влияющими на показатель CAVI, с учетом возраста оказались уровень САД, ДАД и сРАД. Полученные результаты взаимосвязи показателя CAVI и уровня АД объясняются особенностями обследованных больных, среди которых большую часть (77%) составляли лица с АГ, из которых у 49% не были достигнуты целевые значения АД, в то время как у большинства (86%) наблюдалась исходно высокая 2 и 3 степень АГ и/или 3 стадия ГБ, что безусловно предполагает у них повышенную АЖ.

Показатели АЖ ЛА (артерии мышечного типа) значимо коррелировали только с уровнем АД, вероятно, потому, что на этом уровне артериального русла определяющим фактором, влияющим на АЖ, является сосудистый тонус. Влияние уровня АД на показатели АЖ проявилось также и в тенденции к более высоким значениям локальной АЖ у женщин, которые оказались более неблагоприятны по АГ и составляли большую часть больных с неконтролируемой АГ (66%). Полученные нами данные согласуются с данными проспективного когортного исследования, в котором проанализированы гендерные различия у 2897 мужчин и 3819 женщин на фоне длительной гипотензивной

терапии, в котором показано, что у женщин ниже приверженность медикаментозному лечению, наблюдается меньшее снижение САД и определяется худший метаболический профиль [18]. В обследованной нами выборке у женщин также чаще встречалось ожирение ( $p = 0,03$ ) и низкий уровень ХС-ЛПВП ( $p = 0,03$ ).

Длительно существующие нарушения липидного и углеводного обмена приводят к ремоделированию артерий, развитию атеросклероза и артериосклероза [2,6,11]. В крупных клинических исследованиях показаны взаимосвязи CAVI с показателями липидного обмена. Так, в исследовании, проведенном в Японии, изучены эти взаимосвязи у более чем 23 000 относительно здоровых лиц без ССЗ в возрасте  $47,1 \pm 12,5$  лет. При этом продемонстрировано, что ОХС, ХС-ЛПНП, ТГ, ХС-ЛПВП независимо (с учетом пола, возраста, ИМТ и САД) связаны с CAVI: корреляции были слабые, но высокозначимые (коэффициенты корреляции не более 0,2,  $p < 0,001$ ) [19]. По результатам российского эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ, на примере анализа 841 обследованного пациента нами также выявлены взаимосвязи этих показателей, однако в многофакторном анализе показано, что только уровень ТГ независимо ассоциирован с CAVI [20]. В настоящем исследовании у больных ССЗ высокого и очень высокого риска на фоне длительного комплексного медикаментозного лечения, включающего гиполипидемическую терапию, не выявлено взаимосвязи показателей локальной жесткости ОСА, ПА и ЛА с уровнями липидов и липопротеидов, однако определялись парадоксальные отрицательные корреляционные взаимосвязи CAVI с ОХС, ХС-ЛПНП и ТГ. Аналогичных данных в доступной литературе не обнаружено. Вероятное объяснение наблюдаемому парадоксу состоит в том, что оперативное снижение уровня холестерина крови в результате гиполипидемической терапии недостаточно продолжительно по времени, чтобы улучшить показатели АЖ аорты и крупных артерий у больных высокого и очень высокого риска. Конечно же, нужно принять во внимание, что настоящее исследование было одномоментным и целевые значения ХС-ЛПНП  $< 1,8$  ммоль/л были достигнуты лишь у 8% больных, а повышенные значения уровня ТГ более 1,7 ммоль/л наблюдались у 42% обследованных. Другая ограниченность исследования состояла в том, что обследованная выборка была неоднородной по составу и включала и пациентов с гетерозиготной СГХС, у которых с учетом возраста, пола и ИМТ взаимосвязь уровня показателей липидного спектра и CAVI не подтверждается [21]. Наконец, сравнительно небольшое число обследованных не позволило провести полноценный многофакторный анализ.

Известно, что повышенные значения CAVI связаны с коронарным и периферическим атеросклерозом и имеют независимую диагностическую ценность [11, 12].

Также в ряде работ продемонстрирована и независимая прогностическая ценность CAVI в отношении ССО в отдельных группах обследованных – у больных с ожирением, метаболическим синдромом, СД 2 типа [14]. По результатам крупного проспективного многоцентрового исследования, проведенного в Японии, среди 2932 человек с факторами риска ССЗ в возрасте от 40 до 74 лет в течение 5-летнего наблюдения продемонстрировано прогностическое значение CAVI (ОР 1,38; 95% ДИ: 1,16–1,65;  $p < 0,001$ ) в отношении смерти от ССЗ и инсульта. При включении показателя CAVI в модель с известными рисками ССЗ для прогнозирования ССО, глобальное значение  $\chi^2$  увеличивалось с 33,8 до 45,2 ( $p < 0,001$ ), а индекс реклассификации NRI (Net reclassification improvement) составил 0,254 ( $p = 0,024$ ) [22]. Ранее, по данным исследования ЭССЕ-РФ, на материале популяционной выборки из 1379 человек в возрасте от 25 до 64 лет, наблюдавшихся в среднем 4,7 года, нами показано независимое прогностическое значение CAVI  $\geq 7,8$  в отношении ССО (смерть от ССЗ, нефатальный ИМ (инсульт; ОР 3,13; 95% ДИ: 1,26–7,75;  $p = 0,014$ ) с учетом традиционных факторов риска [16]. В настоящем исследовании значение CAVI ( $\geq 7,8$ ) выявлено у большей части обследованных (63%), что подтверждает высокий риск ССО в обследованной выборке, который может рассматриваться как РР. При этом показана взаимосвязь повышенного показателя CAVI ( $\geq 7,8$ ) с курением. Известны факты улучшения показателей АЖ в результате гипотензивной, гиполипидемической и гипогликемической терапии у больных ССЗ [11, 23, 24].

Ряд авторов рассматривают снижение риска ССО на фоне терапии статинами в связи с улучшением показателей АЖ. Так, например, в проспективном 5-летнем исследовании показано, что снижение риска ССО в группе больных, принимавших питавастатин связано со снижением показателя АЖ CAVI [25]. В исследовании SPRINT показан лучший прогноз по выживаемости, независимо от снижения уровня САД при гипотензивной терапии, у больных с АГ ( $n = 8450$ ), имеющих снижение расчетного показателя АЖ – «расчетного» СПВ (ePWV), на основании чего сделан вывод о том, что маркеры жесткости являются эффективной целью при лечении АГ [26]. В другом исследовании при изучении риска ССО в течение 60 месяцев наблюдения у 332 больных ИБС, находящихся на медикаментозной терапии, продемонстрировано, что РР значительно ниже у пациентов с улучшением за этот период функции эндотелия плечевой артерии по показателю FMD (flow mediated dilatation) и снижением АЖ по показателю плече-лодыжечной СПВ (плСПВ), и улучшение этих показателей имеет дополнительный эффект для достижения оптимальных целевых значений уровня АД, ХС-ЛПНП и гликированного гемоглобина. При этом авторами предлагается определять показатели FMD и плСПВ

для оценки РР у больных ИБС [27]. В аспекте диагностического и прогностического значения особое место занимают показатели АЖ, независимые от уровня АД в момент измерения, к которым, в отличие от СПВ, относятся CAVI и индекс жесткости  $\beta$  [23, 28], в связи с чем в нашей работе мы изучали именно эти показатели. Несмотря на длительную медикаментозную терапию, у обследованных больных превышение возрастных референсных значений жесткости аорты и крупных магистральных артерий по показателю CAVI – «раннее сосудистое старение» определялось у каждого четвертого больного, а превышение локальной жесткости ОСА по показателю  $\beta$  – у 19%. Нормативных значений для показателей АЖ ПА и ЛА не существует, однако продемонстрированные взаимосвязи параметров АЖ ЛА с уровнем АД подтверждают их ценность в оценке эффективности гипотензивного лечения. В целом с позиции признания АЖ в качестве маркера РР, учитывая выявленное определяющее влияние наряду с возрастом фактора повышенного АД на показатели АЖ у рассмотренной категории больных, необходима оптимизация гипотензивной терапии с регулярным контролем приверженности лечению для достижения целевых значений АД. Также значимым модифицируемым фактором для снижения РР в рассмотренной выборке остается фактор курения. Ограничения проведенного исследования не позволили в полной мере проанализировать и оценить взаимоотношения показателей липидного спектра и АЖ у больных ССЗ с атеросклерозом и дислипидемией на фоне длительной гиполипидемической терапии, однако полученные парадоксальные взаимосвязи представляют интерес для проведения дальнейших исследований в этом направлении. Из всех проанализированных параметров АЖ наиболее перспективным для оценки РР в обследованной категории больных следует считать показатель жесткости аорты и крупных магистральных артерий CAVI, ввиду небольшой вариабельности этого показателя (13%), имеющих возрастных референсных значений и простоты регистрации.

## Заключение

У больных ССЗ с атеросклерозом и дислипидемией на фоне комплексной медикаментозной терапии наблюдаются существенные вариации показателей региональной и локальной АЖ, связанные с возрастом и уровнем АД. Превышение возрастных референсных значений показателя АЖ аорты и крупных магистральных артерий CAVI – «раннее сосудистое старение», наблюдается у каждого четвертого больного. Показатель АЖ CAVI может рассматриваться как возможный маркер резидуального риска. Для подтверждения данной гипотезы необходимо проведение дальнейших исследований.

## Конфликт интересов

## Conflict of interest

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

The authors declare no conflict of interest

## Список литературы / References

1. Sblyakbto EV, Zvartau NE, Villevalde SV, Yakovlev AN, Solovieva AE, Alieva AS, et al. Cardiovascular risk management system: prerequisites for developing, organization principles, target groups. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(11):69-82. In Russian. (Шляхто Е.В., Звартау Н.Э., Виллевалде С.В., Яковлев А.Н., Соловьева А.Е., Алиева А.С., Авдомина Н.Г., Медведева Е.А., Федоренко А.А., Кулаков В.В., Карлина В.А., Ендубаева Г.В., Зайцев В.В., Соловьев А.Е. Система управления сердечно-сосудистыми рисками: предпосылки к созданию, принципы организации, таргетные группы. *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(11):69-82). doi:10.15829/1560-4071-2019-11-69-82.
2. Kukbarchuk VV, Ezbov MV, Sergienko IV, Arabidze GG, Bubnova MG, Balakbonova TV, et al. Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat atherosclerosis. *Russian recommendations, VII revision. Atherosclerosis and dyslipidemia*. 2020;1(38):7-42. In Russian. (Кухарчук В.В., Езов М.В., Сергиенко И.В., Арабидзе Г.Г., Бубнова М.Г., Балахонова Т.В., Гуревич В.С., Качковский М.А., Коновалов Г.А., Константинов В.О., Мальшиев П.П., Покровский С.Н., Соколов А.А., Сумароков А.Б., Горнякова Н.Б., Обрезан А.Г., Шапошник И.И. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пересмотр. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2020;1(38):7-42). doi: 10.34687/2219-8202. JAD.2020.01.0002.
3. Mach F, Baigent C, Catapano A, Koskinas K, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The task force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2020;41(1):111-188. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455.
4. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J*. 2018;39:3021-3104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
5. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020;41:407-477. doi:10.1093/eurheartj/ehz425.
6. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD *Eur Heart J*. 2020;41:255-323. doi:10.1093/eurheartj/ehz486.
7. Ferrari R, Aguiar C, Alegria E, Bonadonna RC, Cosentino F, Elisaf M, et al. Current practice in identifying and treating cardiovascular risk, with a focus on residual risk associated with atherogenic dyslipidaemia, *Eur Heart J Suppl*. 2016;18(Suppl C):C2-C12. doi: 10.1093/eurheartj/suw009.
8. Zubareva My, Rozbkova TA, Gornyakova NB, Solov'eva EJ, Kukbarchuk VV, Amelyushkina VA, et al. Residual risk in patients treated with statins from the very high risk group of development atherogenic dyslipidemia. A prospective study "CRYSTAL" Part I: Purpose, objectives, design, and baseline characteristics of the included patients. *Atherosclerosis and dyslipidemia*. 2013;1:26-34. In Russian. (Зубарева М.Ю., Рожкова Т.А., Горнякова Н.Б. и др. Резидуальный (остаточный) риск у больных очень высокого риска с атерогенными дислипидемиями, находящимися на терапии статинами. Проспективное исследование «КРИСТАЛЛ». Часть I: цель, задачи, дизайн и исходные характеристики включенных пациентов. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2013;1:26-34).
9. Lieb W, Enserro DM, Sullivan LM, Vasan RS. Residual Cardiovascular Risk in Individuals on Blood Pressure-Lowering Treatment. *Journal of the American Heart Association*. 2015;4:e002155. doi: 10.1161/JAHA.115.002155.
10. Lieb W, Enserro DM, Larson MG, Vasan RS. Residual cardiovascular risk in individuals on lipid-lowering treatment: quantifying absolute and relative risk in the community *Open Heart*. 2018;5:e000722. doi: 10.1136/openhrt-2017-000722.
11. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J*. 2006;27:2588-2605. doi: 10.1093/eurheartj/ehl254.
12. Vasyuk YuA, Ivanova SV, Shkolnik EL, Kotovskaya YuV, Milyagin VA, Oleynikov VE, et al. Consensus of Russian experts on the evaluation of arterial stiffness in clinical practice. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2016;15(2):4-19. In Russian. (Васюк Ю.А., Иванова С.В., Школьник Е.Л., Котовская Ю.В., Милягин В.А., Олейников В.Э., Орлова Я.А., Сумин А.Н., Баранов А.А., Бойцов С.А., Галявич А.С., Кобалава Ж.Д., Кожевникова О.В., Конради А.О., Лопатин Ю.М., Мареев В.Ю., Новикова Д.С., Оганов Р.Г., Рогоза А.Н., Ротарь О.П., Сергацкая Н.В., Скибицкий В.В. Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2016;15(2):4-19). doi: 10.15829/1728-8800-2016-2-4-19.

13. Sergienko I, Shestakova M, Boystov S. Extreme risk category in the stratification of cardiovascular complications. *Advisory board consensus. Atherosclerosis and dyslipidemia*. 2018;4(33):8-16. In Russian. (Сергиенко И.В., Шестакова М.В., Бойцов С.А. Экстремальная категория риска в системе стратификации сердечно-сосудистых осложнений. Консенсус совета экспертов. Атеросклероз и дислипидемии. 2018;4(33):8-16).
14. Matsushita K, Ding N, Kim ED, Budoff M, Chirinos JA, Fernhall B, et al. Cardio-ankle vascular index and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis of prospective and cross-sectional studies. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2019;21:16-24. doi: 10.1111/jcb.13425.
15. Rogoza AN, Zairova AR, Kavesnikov VS, Trubacheva IA, Serebriakova VN, Zbernakova YuV, et al. Vascular wall in adult population of Tomsk in the framework of the project ESSAY RF. Systemic hypertension. 2014;11(4):42-48. In Russian. (Рогоза А.Н., Заирова А.Р., Кавешников В.С., Трубочева И.А., Серебрякова В.Н., Жернакова Ю.В., Оценкова Е.В., Карпов Р.С., Чазова И.Е. Состояние сосудистой стенки в популяции взрослого населения РФ на примере жителей города Томск по данным исследования ЭССЕ-РФ. Системные гипертензии. 2014;11(4):42-48). doi: 10.26442/2075-082X\_11.4.42-48.
16. Zairova AR, Rogoza AN, Oschepkova EV, Yarovaya EB, Kutsenko VA, Shalnova SA, et al. Contribution of cardio-ankle vascular index to prediction of cardiovascular events in the adult urban population: data from the ESSE-RF study (Tomsk). *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(5):2967. In Russian. (Заирова А.Р., Рогоза А.Н., Оценкова Е.В., Яровая Е.Б., Куценко В.А., Шальнова С.А., Трубочева И.А., Кавешников В.С., Серебрякова В.Н., Бойцов С.А. Значение показателя артериальной жесткости «сердечно-лодыжечный сосудистый индекс – CAVI» для прогноза сердечно-сосудистых событий в популяционной выборке взрослого городского населения (по материалам исследования ЭССЕ-РФ, Томск). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(5):202-213). doi:10.15829/1728-8800-2021-2967.
17. Uejima T, Dunstan FD, Arbustini E, Lobo-Grudzie K, Hughes AD, Carerj S, et al. Age-specific reference values for carotid arterial stiffness estimated by ultrasonic wall tracking. *J Human Hypertens*. 2020;34:214-222. doi: 10.1038/s41371-019-0228-5.
18. Pana TA, Luben RN, Mamas MA, Potter JF, Wareham NJ, Khaw KT, et al. Long Term Prognostic Impact of Sex-specific Longitudinal Changes in Blood Pressure. The EPIC-Norfolk Prospective Population Cohort Study. *Eur J Prevent Cardiol*. 2022;29:180-191. doi: 10.1093/eurjpc/zwab104.
19. Nagayama D, Watanabe Y, Saiki A, Shirai K, Tatsuno I. Lipid Parameters are Independently Associated with Cardio-Ankle Vascular Index (CAVI) in Healthy Japanese Subjects. *J Atheroscler Thromb*. 2018;25(7):621-633. doi: 10.5551/jat.42291.
20. Zairova AR, Rogoza AN, Dobrovolskiy AB, Oschepkova EV, Titaeva EV, Starostin IV, et al. Arterial stiffness and vascular aging in relation to coalugological CVD risk factors, parameters of lipid and carbohydrate metabolism in adult population of Tomsk in the framework of the project ESSE-RF. *Russian Cardiology Bulletin*. 2018;13(1):5-15. In Russian. (Заирова А.Р., Рогоза А.Н., Добровольский А.Б., Оценкова Е.В., Титаева Е.В., Старостин И.В., Панченко Е.П., Трубочева И.А., Серебрякова В.Н., Кавешников В.С., Чазова И.Е., Карпов Р.С. Артериальная жесткость и «сосудистое старение» во взаимосвязи с коагулологическими факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, показателями липидного и углеводного обмена в популяции взрослого населения Томска по данным исследования ЭССЕ-РФ. Кардиологический вестник. 2018;13(1):5-15). doi: 10.17116/Cardiobulletin.2018.13.15-15.
21. Soska V, Dobsak P, Dusek L, Shirai K, Jarkovsky J, Novakova M, et al. Cardio-ankle vascular index in heterozygous familial hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb*. 2012;19(5):453-461. doi: 10.5551/jat.9639.
22. Miyoshi T, Ito H, Shirai K, Horinaka S, Higaki J, Yamamura S, et al. Predictive Value of the Cardio-Ankle Vascular Index for Cardiovascular Events in Patients at Cardiovascular Risk. *J Am Heart Ass*. 2021;10:e020103. doi: 10.1161/JAHA.120.020103.
23. Asmar R. Principles and usefulness of the cardio-ankle vascular index (CAVI): a new global arterial stiffness index. *Eur. Heart J Suppl*. 2017;19(Suppl B):B4-B10. doi: 10.1093/eurheartj/suw058.
24. Townsend RR, Wilkinson IB, Schiffrin EL, Avolio AP, Chirinos JA, Cockcroft JR, et al. Recommendations for Improving and Standardizing Vascular Research on Arterial Stiffness A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertens*. 2015;66:698-722. doi: 10.1161/HYP.0000000000000033.
25. Saiki A, Watanabe Y, Yamaguchi T, Obira N, Nagayama D, Sato N, et al. CAVI-Lowering Effect of Pitavastatin May Be Involved in the Prevention of Cardiovascular Disease: Subgroup Analysis of the TOHO-LIP. *J Open Access*. 2021;28(10):1083-1094. doi: 10.5551/jat.60343.
26. Vlachopoulos CH, Terentes-Printzios D, Laurent S, Nilsson PM, Protogerou AD, Aznaouridis K, et al. Association of Estimated PulseWave Velocity With Survival A Secondary Analysis of SPRINT. *JAMA Network Open*. 2019;2(10):e1912831. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.12831.
27. Nakamura T, Uematsu M, Horikoshi T, Yoshizaki T, Kobayashi T, Saito Yu, et al. Improvement in Brachial Endothelial Vasomotor Function and Brachial-Ankle Pulse Wave Velocity Reduces the Residual Risk for Cardiovascular Events after Optimal Medical Treatment in Patients with Coronary Artery Disease. *J Atheroscler Thromb*. 2021;28:1133-1144. doi: 10.5551/jat.57562.
28. Shiina K, Tomiyama H. New approach to arterial stiffness: BP-independent local carotid stiffness. *Hypertens Res*. 2017;40:910-911. doi: 10.1038/br.2017.68.