

ПРАВИТЕЛЬСТВО МОСКВЫ
ДЕПАРТАМЕНТ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ГОРОДА МОСКВЫ

СОГЛАСОВАНО

Главный внештатный специалист
терапевт Департамента здравоохранения
города Москвы, профессор,
член-корреспондент РАН

_____ В. В. Фомин

«21» _____ 2022 г.

РЕКОМЕНДОВАНО

Экспертным советом по науке
Департамента здравоохранения
города Москвы № 3



«21» _____ 2022 г.

**АТЕРОСКЛЕРОЗ И АРТЕРИОСКЛЕРОЗ: ОБЩНОСТЬ, РАЗЛИЧИЯ.
ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ПРИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ
ЗАБОЛЕВАНИЯХ И ПОГРАНИЧНЫХ ПСИХИЧЕСКИХ
РАССТРОЙСТВАХ.**

Методические рекомендации № 15

Москва

2022

УДК 616.1
ББК 54.102
А92

Организация-разработчик:

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Научно-практический психоневрологический центр имени З. П. Соловьева» Департамента здравоохранения города Москвы

Составители:

Мкртчян В. Р. – д. м. н., заведующий отделом пограничных психических расстройств с заболеваниями центральной нервной системы и старшего возраста ГБУЗ НПЦ им. З. П. Соловьева ДЗМ,

Хайкин В. Д. – к. м. н., старший научный сотрудник отдела пограничных психических расстройств с заболеваниями центральной нервной системы и старшего возраста ГБУЗ НПЦ им. З. П. Соловьева ДЗМ,

Акжигитов Р. Г. – к. м. н., заместитель директора ГБУЗ НПЦ им. З. П. Соловьева ДЗМ,

Гудкова А. А. – заместитель директора ГБУЗ НПЦ им. З. П. Соловьева ДЗМ,

Гасташева М. А. – врач-кардиолог ГБУЗ НПЦ им. З. П. Соловьева ДЗМ,

Иванова Л. Г. – врач-невролог, аспирант ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России.

Рецензенты:

Арабидзе Григорий Гурамович – д. м. н., доцент, заведующий кафедрой терапии и подростковой медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России,

Зелтынь-Абрамов Евгений Мартинович – д. м. н., профессор, врач-кардиолог, кафедра общей терапии ФДПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ».

Атеросклероз и артериосклероз: общность, различия. Диагностические критерии при сердечно-сосудистых заболеваниях и пограничных психических расстройствах: методические рекомендации / составители: В. Р. Мкртчян, В. Д. Хайкин, Р. Г. Акжигитов [и др.]. – М.: ГБУЗ НПЦ им. З. П. Соловьева ДЗМ, 2022. – 44 с.

Данные методические рекомендации разработаны в ходе выполнения научно-исследовательской работы «Изучение фундаментальных и клинических аспектов болезней мозга».

Методические рекомендации для врачей общей практики, терапевтов, кардиологов, неврологов, врачей функциональной диагностики и других специальностей.

Ключевые слова: атеросклероз, артериосклероз, жесткость артерий.

Данный документ является собственностью Департамента здравоохранения города Москвы, не подлежит тиражированию и распространению без соответствующего разрешения

ISBN

© Департамент здравоохранения города Москвы, 2022
© ГБУЗ НПЦ им. З. П. Соловьева ДЗМ, 2022
© Коллектив авторов, 2022

СОДЕРЖАНИЕ

ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ.....	4
ВВЕДЕНИЕ	5
1. Атеросклероз – патогенез, классификация.....	7
2. Артериосклероз – патогенез, классификация.....	16
3. Артериосклероз – общность и различие в механизмах патогенеза с атеросклерозом, классификация.	20
4. Диагностика атеросклероза и артериосклероза.....	26
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	35

ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

Сокращения, принятые в настоящих методических рекомендациях:

апоА – аполипопротеин А

апоВ – аполипопротеин В

АФК – активные формы кислорода

БЦА – брахиоцефальные артерии

ГМК – гладкомышечные клетки

ДЛП – дислипопротеидемия

КИМ – комплекс интима-медия

КПГ – конечные продукты гликирования

кфСРПВ – каротидно-феморальная скорость распространения

пульсовой волны

ЛП – липопротеиды

ЛП(а) – липопротеид (а)

ЛПВП – липопротеиды высокой плотности

ЛПНП – липопротеиды низкой плотности

ЛОНП – липопротеиды очень низкой плотности

ЛПП – липопротеиды промежуточной плотности

ММР – матриксные металлопротеиназы

СРБ – С-реактивный белок

ССР – сердечно-сосудистый риск

ХМ – хиломикроны

ХС – холестерин

ЭК – эндотелиальные клетки

OS – проатерогенное колебательное напряжение сдвига

PS – атеропротективное импульсное напряжение сдвига

ВВЕДЕНИЕ

Пограничные психические расстройства представляют собой гетерогенную группу заболеваний, объединяющую широкий спектр невротических, связанных со стрессом, аффективных, личностных, а также развившихся на резидуальном органическом фоне синдромов. Для них характерна представленность непсихотических нарушений, при которых у пациентов сохраняется вменяемость и достаточный уровень критики. Они осознают болезненный характер данных проявлений, однако не всегда понимают и принимают психическую природу расстройств, особенно когда имеет место выраженный психосоматический компонент. При болезненных ощущениях в области сердца и/или учащенных сердцебиениях больным зачастую гораздо комфортнее осознавать, что у них кардиологическая патология и лечащий врач – кардиолог, чем понять, что их недугом является кардионевроз, а лечащий врач – психиатр. Достаточно часто в клинической практике встречаются случаи долгих «похождений» пациентов по врачам различных специальностей с накоплением огромного количества обследований, в заключениях которых выявляются лишь функциональные нарушения. Лишь после неоднократных убедительных рекомендаций терапевтов и кардиологов пациенты неохотно соглашаются обратиться к психиатру, зачастую не совсем понимая, чем им может быть полезен данный специалист.

Разумеется, наличие у пациента невротического расстройства не исключает вероятности развития у него и соматической патологии, например, сердечно-сосудистой системы. Более того, по мере роста продолжительности жизни людей у них «накапливаются» различные хронические заболевания, которые также необходимо своевременно диагностировать и лечить. При этом все чаще расстройства манифестируют в относительно молодом возрасте, но пациент либо вообще не придает им значения, либо, пройдя основной курс купирующей терапии, забывает или

сознательно игнорирует поддерживающую. К сожалению, нередкой является и ситуация, при которой впервые соматическую патологию диагностирует психиатр, для которого принципиальным условием диагностики психосоматического расстройства является исключение соматического. Для этого, в частности, в ГБУЗ НПЦ им. З. П. Соловьева ДЗМ проводятся подробные лабораторные и инструментальные исследования каждого пациента, осуществляется его консультирование врачами терапевтического профиля.

Наконец, широко распространены ситуации, при которых у больных с пограничными психическими расстройствами имеется одно, а иногда и несколько коморбидных заболеваний, широко распространенными среди которых, особенно у пожилых пациентов, являются склеротические процессы в артериях. При этом атеросклероз и артериосклероз, с одной стороны, являются неотъемлемой частью прогрессирования ряда заболеваний (таких как, например, артериальная гипертония и сахарный диабет), а с другой стороны – представляют собой важное звено патогенеза в развитии когнитивных нарушений, а также других проявлений хронической ишемии головного мозга сосудистого генеза.

В подобных случаях перед психиатром встает сложная задача подбора адекватной психофармакотерапии, которая не осложнит текущее соматическое состояние, и продолжения имеющегося или назначения *de novo* поддерживающего лечения и вторичной профилактики сердечно-сосудистой патологии. В этой связи большое значение имеет компетентность врача как в психической патологии, так и в вопросах терапии и клинической фармакологии. Данные методические рекомендации разработаны с целью повышения квалификации врачей, занимающихся лечением пациентов с мультиморбидными состояниями.

1. Атеросклероз – патогенез, классификация

На протяжении столетий принято связывать понятие «возрастные сосудистые изменения» со склеротическим процессом в артериях.

Еще в 1755 г. Van Haller предложил греческий термин “*atheroma*” для обозначения места жировых отложений в стенке сосуда. Затем в 1829 г. француз Jean Frederic Martin Lobstein впервые ввёл понятие «артериосклероз» для описания кальцифицированных повреждений сосудов, а F. Marchand предложил в 1904 г. термин «атеросклероз», объединив внешние морфологические признаки уплотнения стенок кровеносных сосудов человека (термин происходит от греческих слов *athere* – кашлица и *sklerosis* – уплотнение, твердый) [30].

Таким образом, история изучения склеротических изменений насчитывает немногим менее 300 лет, однако механизмы этих патологических процессов еще далеко не ясны.

В последние десятилетия это понятие в большинстве случаев ассоциировалось с атеросклеротическим процессом, который развивается поэтапно на протяжении длительного времени и зачастую в конечном итоге становится основной причиной сердечно-сосудистой смертности [10].

Атеросклероз представляет собой сложный, многофакторный процесс, протекающий в интима артерий, основным патоморфологическим признаком которого, отличающим его от других поражений сосудистой стенки, является атеросклеротическая бляшка. Именно с ней связано подавляющее большинство критически опасных для жизни осложнений, таких как инфаркты органов и тромбоэмболии [12].

Известно, что при атеросклерозе поражаются артерии мышечно-эластического типа крупного и среднего калибра отдельными очагами. При этом в процесс формирования бляшек включено множество факторов. До сих

пор не разрешен вопрос, и вряд ли разрешится, что происходит раньше: нарушение функции эндотелия или липидного обмена. Существует точка зрения, что начальные морфологические признаки атеросклероза появляются при нарушении проницаемости эндотелия, причем при этом не обязательно нарушается его целостность. «Ответ сосудистой стенки на повреждение эндотелия» рассматривает не только грубые нарушения в строении эндотелия (деэндотелизацию), но и способность тонких морфологических или функциональных изменений эндотелия активировать пролиферацию гладкомышечных клеток в зоне его «повреждения». Независимо от причин повреждение эндотелия способствует адгезии и агрегации тромбоцитов на поврежденной поверхности [25].

В результате из активированных тромбоцитов выделяются ростовые факторы (в частности, миогенный фактор), активирующие пролиферацию гладкомышечных клеток в интиму артерии. Кроме того, выделяется тромбоксан, ускоряющий агрегацию тромбоцитов. Повреждение эндотелия способствует и усиленному проникновению в артериальную стенку липопротеидов, т. е. одновременно активируется и тромбообразование, и липопротеидная инфильтрация сосудов [27].

Сказанное подтверждается задержкой развития атеросклероза в эксперименте при тромбоцитопении и отсутствием спонтанного атеросклероза и возможности его экспериментального воспроизведения при болезни Виллебранда (снижение адгезии тромбоцитов) и, кроме того, ускоренным развитием атеросклероза при ангиопластике, шунтировании, где имеется травма или удаление эндотелия, после процедур, вызывающих активацию тромбоцитов и других клеток крови (гемодиализа, плазмафереза, ультрафильтрации) [78].

Таким образом, еще до повышения уровня липидов могут происходить изменения в состоянии сосудистой стенки, приводящие к усилению инфильтрации интимы плазменными липопротеидами, что проявляется

разрыхлением и исчезновением защитного полисахаридного слоя гликокаликса, расширением межклеточных эндотелиальных пространств, увеличением количества кавеол и везикул в эндотелиальных клетках, т. е. имеет место возрастание эндоцитозной активности эндотелия, приводящей к усилению инфильтрации интимы плазменными липопротеидами [8]

В то же время через артериальную стенку в сторону адвентиции идет постоянный медленный ток плазмы крови с низкомолекулярными соединениями, а высокомолекулярные соединения задерживаются эндотелием. В более глубоких слоях за интимой им преграждает путь внутренняя эластическая мембрана, а затем и мощный мышечно-эластический слой. Поэтому если высокомолекулярные соединения все-таки проникают через эндотелий, то они большей частью должны метаболизироваться для выведения через систему паравазального сосудистого русла адвентиции [17].

Следует учитывать, что интима артерий из-за особенностей строения основного вещества (наличия гликозаминогликанов) обладает способностью накапливать в высоких концентрациях апо-В-содержащие липопротеиды. Сами по себе липопротеиды не оказывают повреждающего действия на артериальную стенку, но при их распаде высвобождается свободный холестерин, который не метаболизируется в артериальной стенке и оказывает на нее прямое повреждающее действие. Из-за отсутствия капиллярной сети холестерин накапливается в интимае и во внутренней трети меди. В то же время он нерастворим в воде и в тканевой жидкости, поэтому единственным способом его выведения из сосудистой стенки является включение холестерина в растворимые липопротеидные комплексы и выведение их через паравазальную сеть [26].

При формировании липидных пятен, не препятствующих циркуляции крови в сосудах, в интимае артерий происходит усиленная инфильтрация и отложение липидов, разрастание волокнистых структур, пролиферация

клеточных элементов, в основном гладкомышечных клеток и моноцитов-макрофагов. Гладкомышечные клетки мигрируют из средней оболочки (медии) в субэндотелиальную зону интимы и накапливают эфиры холестерина в виде многочисленных липидных вакуолей, т. е. «нагружаются» липидами, теряя при этом веретенообразную форму. Также подвергаются пролиферации и «нагружаются» липидами и попавшие в артериальную стенку плазменные моноциты-макрофаги [74].

Когда гладкомышечные клетки и макрофаги накапливают большое количество эфиров холестерина, их цитоплазма почти полностью заполняется липидными вакуолями, т. е. становится как бы вспенившейся. Эфиров холестерина в пенистых клетках в 10–100 раз больше, чем в гладкомышечных клетках и моноцитах-макрофагах, иногда в них откладываются кристаллы моногидрата холестерина [93]. В некоторых случаях на образовании липидных пятен процесс останавливается или регрессирует, в других случаях происходит формирование из них фиброзных бляшек. Причины обратного развития или дальнейшего прогрессирования процесса не уточнены.

Предполагают, что фиброзные бляшки образуются из-за интенсивного образования и дальнейшего распада пенистых клеток. Пенистые клетки локализуются в субэндотелиальном слое интимы, скапливаясь между эластическими волокнами, приводят к разрыхлению интимы с последующим отложением в ней липопротеидов и других веществ. При распаде пенистых клеток во внеклеточное пространство «изливаются» липиды и ферменты лизосомального происхождения, т. е. наступает стадия желатинового отека [53].

Указанные вещества, и прежде всего холестерин и его эфиры, действуют на окружающую ткань как инородные раздражающие, что ведет к пролиферативным реакциям, т. е. к процессу асептического воспаления, который приводит к отеку артериальной стенки и может вызвать

стенозирование артерии еще до формирования бляшки. Далее формируется фиброзная ткань, которая как капсула изолирует липидную массу, остатки пенистых клеток, эластических и коллагеновых волокон. Содержание эфиров холестерина в бляшке в 20–26 раз выше, чем в непораженных участках артерий [13]. Фиброзные бляшки не подвергаются обратному развитию. Однако в них может происходить уменьшение или исчезновение липидов, так называемое делипидирование [93].

До сих пор нет единой теории патогенеза атеросклероза. Каждая из имеющихся теорий рассматривает лишь один или несколько механизмов его формирования, хотя было бы правильным объединить их и говорить о многофакторности и полипричинности заболевания. Так, теория липопротеидной инфильтрации интимы и ее клеточного ответа на измененные (модифицированные) липопротеиды включает рассмотрение двух последовательно протекающих этапов [53]:

- 1) проникновение плазменных липопротеидов во внутреннюю оболочку артерий;
- 2) взаимодействие проникших в интиму липопротеидов с ее клетками.

При проникновении ЛП в артериальную стенку первым и главным препятствием является эндотелий – монослой морфологически разнообразных клеток с высокой плотностью на единицу площади. Его толщина в среднем 1000 нм, ширина межклеточных промежутков – каналов неоднородна (от 20 до 3–4 нм) [60]. Эндотелиальные клетки, как паренхиматозные, так и соединительнотканые, способны захватывать ЛПНП путем специфического эндоцитоза при участии В, Е-рецепторов. Этот путь не приводит к накоплению ЛП и холестерина в клетке из-за наличия отрицательной обратной связи, он осуществляет контролируемое обеспечение клеток холестерином, к накоплению же ЛП и холестерина в интиме приводят следующие пути [87]:

- нерегулируемый захват эндотелиальными клетками ЛП путем пиноцитоза (заглатывание капли), типичный для одноклеточных организмов. При высокой концентрации ЛПНП в среде пиноцитозный захват не достигает насыщения, как рецепторный, т. е. чем больше концентрация ЛПНП во внеклеточной среде, тем большее количество холестерина поступает в клетку в составе пиноцитозных везикул;

- в эндотелиальной клетке протекает также эндоцитозный захват, характерный для макрофагов, – нерегулируемый скавенджер-захват.

В результате обоих путей захвата эндоцитозные везикулы могут сливаться в цепочки и проходить через всю цитоплазму эндотелия, образуя в нем транспортные каналы. Через них ЛП из плазмы могут попадать в субэндотелиальное пространство. Другим путем проникновения ЛП из плазмы в субэндотелиальное пространство могут служить межклеточные промежутки (каналы). В норме они непроницаемы для высокомолекулярных частиц, но при гиперхолестеринемии многие каналы частично или полностью раскрываются до 10–12 нм и становятся проницаемыми для высокомолекулярных соединений [17].

При воздействии адреналина, норадреналина, серотонина, ангиотензина II, брадикинина, никотина и самого холестерина эндотелиальные клетки сокращаются, в результате межклеточные каналы еще больше расширяются и становятся проходимыми для крупных липопротеидов, т. е. для ЛПНП и даже ЛПОНП. Достигнув внутренней эластической мембраны, они там задерживаются и накапливаются. Приведенные пути предусматривают сохранение целостности эндотелиального покрова. Однако многие исследователи считают, что проникновение больших количеств ЛП в артериальную стенку возможно только через участки поврежденного эндотелия.

Участки повреждения эндотелия возникают из-за воздействия гемодинамических факторов, токсинов, образования тромбов, таким образом,

чаще поражаются дуга аорты, ее бифуркация, места отхождения артерий, их разветвлений и перегибов, где возникает прямой контакт плазменных ЛПП с гладкомышечными клетками и фагоцитами [87].

Кроме того, клетки эндотелия способны выделять несколько факторов роста, в том числе напоминающий тромбоцитарный фактор роста, которые оказывают хемотоксическое действие на моноциты и стимулируют рост гладкомышечных клеток.

Как уже говорилось, повреждение эндотелиальных клеток способствует высвобождению тромбоцитарного фактора роста [64].

Гладкомышечные клетки имеют рецепторы к этому фактору и отвечают на стимуляцию усилением размножения и продукции соединительной ткани. Взаимодействие ЛПП с клетками в интима артерий происходит независимо от пути их проникновения [50].

В условиях гиперхолестеринемии повышенный захват ЛПП происходит не только вследствие изменений эндотелия, но и из-за качественных изменений самих липопротеидных частиц, которые теряют свою нативную структуру и превращаются в модифицированные (ремнантные) ЛПП. В отличие от клеток паренхиматозного и соединительнотканного типа макрофаги наиболее активно захватывают не нативные ЛПНП, а их модифицированные формы, т. к. в макрофагах имеются специфические рецепторы к модифицированным формам, которые, в отличие от В, Е-рецепторов, не снижают своей активности при накоплении холестерина в макрофагах, т. е. нерегулируемый захват ЛПП макрофагами осуществляется посредством рецепторов без отрицательной обратной связи [50].

Рецепторы к модифицированным ЛПП имеют и гладкомышечные клетки. Если количество модифицированных ЛПП становится значительным или они образуются в течение длительного времени, то защитная функция макрофагов по удалению чужеродных модифицированных ЛПП становится такой интенсивной, что макрофаги, как и гладкомышечные клетки,

превращаются в пенистые. Существует мнение, что образование атеросклеротических бляшек является побочным эффектом в осуществлении макрофагами защитно-приспособительных функций в артериальной стенке [64].

Кроме того, аутоиммунные комплексы ЛП-антитело обладают более выраженной атерогенностью, чем нативные ЛП, и поэтому их образование ведет к инициации и (или) усугублению атеросклеротического процесса. Антигенами являются ЛПНП или ЛПОНП, а также другие апо-В-содержащие ЛП. Нахождение комплексов в крови ведет к сенсibilизации лимфоцитов к апо-В-содержащим ЛП. Следовательно, имеет место локальный процесс аутоиммунного воспаления.

Пусковыми в формировании атеросклероза могут являться множественные и длительные микровоспаления в сосудистой стенке на протяжении жизни, вызванные самыми разными агентами (бактериями, вирусами), что приводит к формированию различной морфологии эндотелия, т. е. в зонах бывшего микровоспаления создаются благоприятные условия для последующего формирования бляшек [72]. До настоящего времени продолжается выявление молекулярных и клеточных механизмов воспаления, которые участвуют в процессе атерогенеза [52].

В то же время перекиси липидов, образующиеся при окислении триглицеридов, фосфолипидов и холестерина, проникая в сосудистую стенку или образуясь непосредственно в ней, вызывают первичное повреждение интимы артерий, что ведет к прогрессированию атеросклеротического процесса и к образованию атерогенно модифицированных форм липопротеидов.

Существует мнение, что не сам холестерин, а именно окисленные производные холестерина оказывают повреждающее действие на сосудистую стенку. Перекиси липидов, кроме того, ингибируют в эндотелиальных клетках артерий ключевой фермент синтеза простациклина –

простациклинсинтетазу. Содержание простациклина в сосудистой стенке локально снижается, и это ведет к усилению агрегации тромбоцитов на поверхности эндотелия, т. е. к прогрессированию атеросклероза [72].

Одними из важнейших в патогенезе атеросклероза являются генетические факторы. Мутации генов приводят к различным нарушениям в синтезе или катаболизме белков, их полиморфизму, а также к нарушению синтеза специфических рецепторов, что становится причиной различных семейных форм атерогенных дислипидемий, включая тяжелые атеросклеротические поражения в молодом возрасте.

По итогам многочисленных исследований в XX веке сформулирован перечень факторов риска атеросклероза, имеющий высокий уровень доказательности. В их числе повышенный уровень фибриногена и нарушения липидного состава крови, принадлежность к мужскому полу, период постменопаузы у женщин, возраст, семейная предрасположенность, курение, эмоциональный стресс, артериальная гипертензия, сахарный диабет, ожирение, подагра, гипотиреоз, депрессия. Одним из ведущих факторов риска является артериальная гипертензия, так как чем выше артериальное давление, тем лучше липопротеиды проникают в артериальную стенку из-за большего повреждения эндотелия при гипертензии и утолщения интимы [50].

Однако до 50 % пациентов с ИБС не имеют вышеперечисленных факторов риска [34]. При этом в современных исследованиях продолжают выявляться все новые факторы риска [67].

Еще в 1928 г. в статье «Воспалительная основа для коронарного тромбоза» A.N. Boyd заявил о том, что в атеросклеротической бляшке может внезапно произойти острая дегенерация, связанная с воспалением. В результате может сформироваться тромбоз [19]. Однако до настоящего времени среди экспертов нет консенсуса по вопросу о том, влияет ли степень

стенозирования сосуда атеросклеротической бляшкой на риск ее разрыва с последующим тромбозом и окклюзией.

Так, Fishbein M.C. и Fishbein G.A. проанализировали ряд исследований, проведенных в период с 1928 по 2014 г., где по патоморфологическим материалам, а также по прижизненным ангиографическим данным было показано, что при любом уровне атеросклеротического стеноза артерий существует риск разрыва атеросклеротической бляшки с последующей окклюзией сосуда [31].

Соответственно, существуют классификации атеросклеротического процесса в зависимости от локализации:

- атеросклероз аорты,
- коронарных сосудов (ИБС),
- сосудов головного мозга (цереброваскулярная болезнь, инсульт),
- почечных артерий,
- мезентериальных артерий,
- артерий нижних конечностей (перемежающаяся хромота, гангрена);

в зависимости от типов дислипидемий, классификации которых приведены в существующих клинических рекомендациях [65]. В МКБ-10 атеросклеротические поражения артерий нашли отражение в классе I72, I74 [97]/

2. Артериосклероз – патогенез, классификация

Процесс повышения артериальной жесткости характеризуется изменением состава и архитектоники экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ), что включает фрагментацию эластиновых волокон, отложение жесткого коллагенового волокна и сшивание молекул коллагена конечными продуктами гликирования (КПГ).

Эластин и коллаген представляют собой не просто структурный каркас артериальной стенки, они также взаимодействуют с различными клетками сосудов посредством интегриновых или неинтегриновых рецепторов [90].

Эластин является основным протеином, сохраняющим демпфирующие свойства сосудистой стенки, он также способствует сохранению свойств гладкомышечных клеток (ГМК), препятствует пролиферации и миграции ГМК [69], обладает антитромботическим и противовоспалительным действием в сосудистой стенке [44].

Коллаген же является основным протеином, ограничивающим растяжимость сосудистой стенки, он также взаимодействует с ГМК и эндотелиальными клетками (ЭК). Основными типами коллагена, присутствующими в артериальной стенке, являются тип I (70–75 %) и тип III (20–25 %). Коллаген I типа стимулирует усиление экспрессии молекул адгезии сосудистых клеток (VCAM-1) на ГМК [69].

С возрастом также постепенно развивается деградация и фрагментация волокон, составляющих эластический каркас меди, при этом наиболее долговечные элементы ЭЦМ имеют период полураспада около 40 лет [11].

Кроме того, с возрастом из-за увеличения диаметра просвета артерий которое является следствием повышения в них давления и нарастания напряжения в сосудистой стенке, происходят изменения в неферментативных поперечных связях между волокнами коллагена [54].

То, как изменяется жесткость артерии, зависит от давления в ее просвете, определяется 3-мерной архитектоникой артерии и взаимосвязями ее слоев – интимы, меди и адвентиции.

Медиальный слой является определяющим в формировании жесткости магистральных артерий через его различные составляющие: белки внеклеточного матрикса эластина, коллаген, ГМК, клеточно-матричные соединения и матричные составляющие, такие как гликозаминогликаны, соединяющие внеклеточный матрикс. В медиальном слое крупных артерий эти элементы переплетены в концентрические пластинчатые структуры. Коллагеновые и эластиновые волокна в них идут как в осевом, так и в

радиальном направлениях, что обеспечивает механическую жесткость артерии [76].

Множественные патологические процессы, связанные с изменениями эластина (фрагментация, деградация), отложением коллагена, сшиванием коллагена и эластина с помощью конечных продуктов гликирования, жесткостью ГМК, медиальной кальцификацией, эндотелиальной дисфункцией и воспалением, интегрально влияют на формирование жесткости магистральной артерии (рис. 1).

Известно, что формирование эластинового каркаса происходит в перинатальном периоде, и в дальнейшем повреждения эластина носят необратимый характер [37].

Фрагментация эластина происходит из-за накопленного давления на стенку сосуда и опосредованного эластазами протеолиза.

Ферментативная деградация эластина опосредуется матриксными металлопротеиназами (ММП), которые имеют низкую базальную активность в здоровых артериях, чтобы уравновесить отсутствие синтеза нового эластина. С возрастом наблюдается повышенная активность эластаз ММП-2 [18].

Накопления коллагена происходят в артериальной стенке (преимущественно в медию), в т. ч. в местах разрушения эластина. Опосредованное конечными продуктами гликирования изменение сшивок коллагена и эластина приводит к тому, что сшитый коллаген становится более устойчивым к ферментативному протеолизу, а гликированный эластин более подвержен деградации.

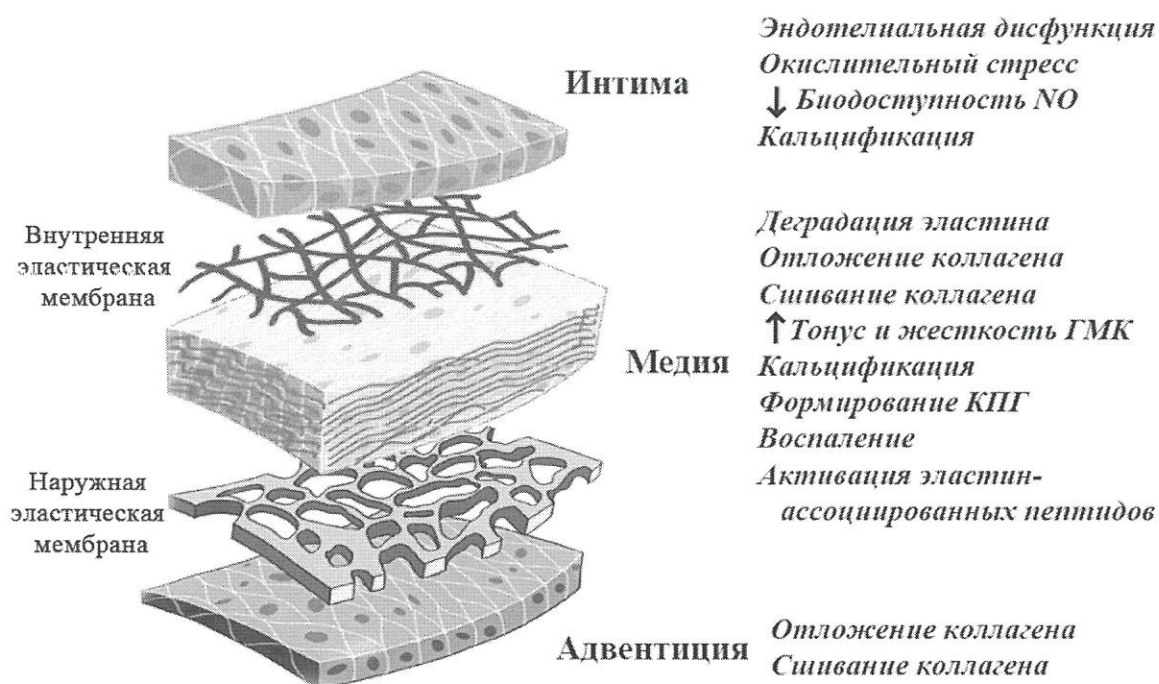


Рисунок 1 – Основные факторы, влияющие на повышение жесткости крупных артерий [43]

Одновременно происходят изменения во взаимодействии цитоскелета и интегриновых рецепторов ГМК с внеклеточным матриксом, что проявляется увеличением жесткости ГМК. Кальцификация меди в основном опосредована остеохондрогенной дифференцировкой ГМК. Этот процесс отличается от кальцификации интимы, связанной с атеросклерозом. В адвентиции также может произойти кальцификация, в которой задействованы миофибробласты и/или микрососудистые перициты.

Эндотелиальная дисфункция может играть роль в регуляции жесткости артерий в дистальных сегментах аорты, таких как брюшная аорта, из-за снижения синтеза NO эндотелием, а также повышения тонуса ГМК [64]. Увеличение жесткости клеточного цитоскелета эндотелия, находящегося близко к мембране (кортикальный цитоскелет), также может играть роль в модуляции жесткости.

Факторы воспаления, такие как фактор некроза опухоли (TNF-α), различные эластазы, продуцируемые клетками воспаления, воспалительные

каскады, участвующие в процессе дисфункции эндотелия, также задействованы в различных механизмах повышения жесткости крупных артерий (деградация эластина, медиальная кальцификация, эндотелиальная дисфункция).

В отличие от эластина, концентрация коллагена во всех трех слоях артериальной стенки увеличивается с возрастом. Медиальный фиброз возникает как следствие замещения гладкомышечных клеток коллагеновыми волокнами [75].

После 50-летнего возраста коллагеновые волокна перераспределяются в структуре меди, повышая ее жесткость.

В интиме увеличивается содержание мышечного альфа-актина и коллагена I, способствуя ее утолщению [33].

Кроме того, с возрастом повышает жесткость артерий и отложение коллагена типа I и III в адвентиции, опосредованное фибробластами [32].

Таким образом, существуют многочисленные механизмы повышения артериальной жесткости, опосредованные прежде всего возрастом и накопленным внутрипросветным давлением на стенку артерии, которые, по сути, представляют собой процесс склерозирования всей толщи слоев магистральных и крупных артерий. Данный процесс является ничем иным, как артериосклерозом [43, 55, 42, 35].

К сожалению, в настоящее время отсутствует сколь-либо приемлемая классификация артериосклероза, и он внесен в классификацию атеросклероза в МКБ-10 под шифром I70 [97] и МКБ-11 под шифром BD40 [98].

3. Артериосклероз – общность и различие в механизмах патогенеза с атеросклерозом, классификация

До настоящего времени нет четкого представления о взаимовлиянии локального атеросклеротического процесса с внутрисосудистой гемодинамикой. Выяснилось, что гемодинамические силы потока в сосуде влияют на эндотелиальные клетки, что может активировать ответы

эндотелиальных клеток на деформацию сдвига (механотрансдукцию) и влиять на гомеостаз [7]. Проатерогенное колебательное напряжение сдвига (oscillatory shear stress – OS), направленное под различным углом к эндотелию, и атеропротективное импульсное напряжение сдвига (atheroprotective pulsatile shear stress PS), направленное параллельно эндотелиальной поверхности, являются двумя исключительно важными гемодинамическими силами, которые либо способствуют дисфункции, либо защищают эндотелий на том или ином участке сосуда [95].

Проатерогенная OS развивается в подверженных атеросклерозу областях изгиба и (или) разветвления артерий, например внутренние искривления дуги аорты; аортопочечные ветви, бифуркации сонных артерий, точки ветвления коронарных, инфраренальных, бедренных артерий [51]. По данным программы визуализации стенок артерий при проведении МРТ высокого разрешения (7Т), поражаются артерии Вилизиева круга и его ветвей, чаще всего соответствующие локациям изгиба и ветвления [58, 56].

Напротив, атеропротективный PS возникает и защищает от атеросклероза такие области артерий, как, например, нисходящая грудная аорта.

В настоящее время активно изучается влияние механотрансдукции в ответ на действие основных гемодинамических сил на многочисленные сложные факторы, определяющие локальную функцию и дисфункцию эндотелия и других слоев сосудистой стенки в конкретных ситуациях (артериальная гипертензия, повышение вязкости крови и т. д.) [51].

Следует подчеркнуть, что действие самих основных гемодинамических сил OS и PS также зависит от изменения артериальной жесткости, т. е. повышение артериальной жесткости усиливает действие проатерогенных гемодинамических сил OS преимущественно за счет усиления отраженных волн в местах ветвления и извитости артерий.

Культивированные на гликированном коллагене ЭК в эксперименте показали достоверно более выраженное, опосредованное васкулярной молекулой белка клеточной адгезии 1 (VCAM-1) и оксидом азота (NO) [46], проатерогенное влияние на них гемодинамических сил OS.

Было показано, что опосредованное изменениями экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ) повышение жесткости артерий способствует нарушению целостности эндотелиального барьера, тем самым увеличивая эндотелиальную проницаемость и попадание холестерина в стенку сосуда, что является критически важным этапом в образовании атеросклеротических бляшек [41].

Существуют многочисленные экспериментальные и клинические данные, доказывающие связь между повышением артериальной жесткости и ранними стадиями атерогенеза [96] как у пожилых [84], так и у молодых пациентов [96]. Таким образом, изменения белков внеклеточного матрикса, формирующие процесс повышения артериальной жесткости, взаимосвязаны с патофизиологическими механизмами атеросклероза.

Артерии постоянно подвергаются механическим воздействиям. Помимо растяжения, определяемого уровнем давления в просвете сосуда, на них действует и напряжение сдвига (shear stress), которое генерируется пульсовым движением крови, что приводит к повышению артериальной жесткости, которое, в свою очередь, изменяет механические свойства сосудистой стенки и приводит к дальнейшему повышению давления в просвете данного сосуда и, следовательно, увеличению действия механических сил на ЭК и ГМК. Далее, в ответ на вышеуказанные биофизические изменения, в результате механотрансдукции происходят изменения сосудистой стенки [16].

Процесс так называемого «старения» сосудов, даже у практически здоровых людей, характеризуется степенью изменений в сосудистой стенке, которые возникают как в процессе повышения артериальной жесткости, так

и атерогенеза [68]. Кроме того, оно сопряжено со снижением биодоступности NO, увеличением биодоступности активных форм кислорода (АФК) [82].

На рисунке 2 представлены основные факторы, влияющие на атерогенез и повышение артериальной жесткости, как самостоятельные процессы и их взаимовлияние. В ряде работ показано, что повышение артериальной жесткости имеет наибольшую взаимосвязь с возрастом и артериальным давлением [63], кроме того, оно описано у пациентов с диабетом и метаболическим синдромом. При этом повышенная резистентность к инсулину рассматривается как основной механизм повышения артериальной жесткости при диабете и метаболическом синдроме [77].

Инсулинорезистентность и хроническая гиперинсулинемия увеличивают местную активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и экспрессию рецепторов ангиотензина I в сосудистой ткани, приводящих к гипертрофии и фиброзу меди артерий [20]. На фоне сформированной резистентности к инсулину повышение артериальной жесткости может быть обусловлено эндотелиальной дисфункцией, высоким уровнем свободных жирных кислот, гаммаглутамилтрансферазы [71], лептина и эндотелина-1 и снижением уровня адипонектина [89]. Нарушение толерантности к глюкозе повышает неферментативное гликирование и сшивание коллагена [21].

Указанные выше патогенетические механизмы изменений в артериях являются по большей части общими как для повышения жесткости [48], так и для атеросклеротического процесса, включающего утолщение комплекса интима-медиа (КИМ) и формирование атеросклеротической бляшки.



Рисунок 2 – Основные сосудистые факторы, влияющие на процесс атерогенеза [70]

Так, в рамках лонгитудинального исследования «Malmö Diet and Cancer study» в когорте старше 17-летнего возраста была показана достоверная роль абдоминального ожирения, гипергликемии и атерогенной дислипидемии как негемодинамических предикторов повышения каротидно-фemorальной скорости распространения пульсовой волны (кфСРПВ) [36].

Другим патологическим состоянием, связанным как с артериальной жесткостью, так и с атеросклерозом, является хроническое воспаление. На раннем этапе атерогенеза отложение С-реактивного белка (СРБ) инициирует появление моноцитов в области атеросклеротического поражения сосуда [79]. В то же время ряд исследований демонстрирует высокую взаимосвязь между повышением уровня СРБ и повышением кфСРПВ у здоровых лиц [62,

92]. Воспаление может изменять баланс между распадом и синтезом эластина, поскольку известно, что некоторые ферменты, включая матриксную металлопротеиназу-9, активируются провоспалительными цитокинами [15].

При этом артериальная жесткость служит таким же основным измеряемым отражением атеросклероза, каким атеросклеротическая бляшка является для атеросклероза [80]. Следует подчеркнуть, что атеросклероз и артериосклероз имеют сложные морфологические, биохимические, гистологические пересечения и взаимодействия. В таблице 1 приведены современные представления об общности, различиях, а также степени участия описанных механизмов в формировании атеросклероза и артериосклероза [59].

Таблица 1. *Различные изменения сосудистой стенки участвуют в патофизиологии атеросклероза и артериосклероза в различной степени. Роль фактора: +++ высокое воздействие, ++ умеренное воздействие, + слабое воздействие, (+) неизвестное влияние.*

Атеросклероз	Признаки	Артериосклероз
+++	Локализация в интиме	(+)
+	Локализация в меди	+++
+++	Гладкомышечные клетки	+++
+++	Эндотелиальные клетки	(+)
+++	Тромбоциты	(+)
+++	Моноциты/Макрофаги	(+)
++	Лимфоциты	(+)
+++	Коллаген (ЭЦМ)	+
+	Эластин (ЭЦМ)	++
++	Кальцификация интимы	(+)
+	Кальцификация меди	+++
+++	Воспаление	(+)

Степень участия приведенных структур и механизмов в формировании особенно атеросклероза требует дальнейшего уточнения [29, 66, 83], однако следует согласиться с принципиальным морфофункциональным разделением атеросклероза и атеросклероза.

4. Диагностика атеросклероза и атеросклероза

Четкое разграничение данных понятий позволит более компетентно использовать различные диагностические методики и интерпретировать полученные у конкретного больного результаты для наиболее рационального выбора терапии при лечении и профилактике этих заболеваний.

Развитие атеросклероза прежде всего сопряжено с нарушениями липидного обмена, воспалением и повреждением эндотелия.

К сожалению, и в настоящее время оценить повреждение эндотелия достаточно затруднительно. Существует методика оценки степени эндотелиальной дисфункции FMD – Flow Mediated Vasodilatation (поток-опосредованная вазодилатация), с помощью которой можно оценить выработку эндотелием фактора, вызывающего вазодилатацию, – оксида азота NO ультразвуковым методом [91]. Однако данная методика позволяет оценивать функциональное состояние, а не целостность эндотелия. Основным недостатком данной методики является необходимость особо точного механического закрепления ультразвукового датчика на руке пациента, в связи с чем затруднительно выполнить исследование на обычном ультразвуковом сканере без специального дооснащения. Другим недостатком метода является невозможность экстраполировать полученные результаты на другие отделы артериального русла.

Более точным маркером локального повреждения эндотелия является утолщение комплекса интима-медии (КИМ) артериального сосуда за счет инфильтрации липидами и другими факторами развития атеросклеротического процесса [86]. Однако ультразвуковая оценка толщины

КИМ возможна лишь в поверхностно расположенных артериях, таких как сонные артерии (включая бифуркацию общей сонной артерии), устье правой подключичной артерии, бифуркация общей бедренной артерии. И опять недостатком метода является невозможность экстраполировать полученные результаты на другие отделы артериального русла.

В качестве диагностики уровня воспаления определяют в крови уровень таких маркеров, как С-реактивный белок, липопротеид-ассоциированная фосфолипаза А₂, интерлейкин-6, интерлейкин-18, миелопероксидазы, матриксная металлопротеиназа-9. Считается, что эти факторы воспаления повышают риск развития острого коронарного синдрома (ОКС) и других состояний, связанных с нестабильностью бляшки, риском ее разрушения. Говорить о высокой информативности и доказательности перечисленных маркеров воспаления затруднительно, с одной стороны, из-за неспецифичности данных показателей и очаговости атеросклеротического процесса, а с другой стороны – вследствие противоречивости опубликованных научных данных [9].

В качестве маркера нестабильной атеросклеротической бляшки в ряде исследований предлагается использовать плацентарный фактор роста (PIGF) [39] и растворимый лиганд (CD40) [40], так как подтвердилась высокая корреляция этих показателей с клиническими проявлениями нестабильности бляшки, однако до настоящего времени нет достаточного количества подтверждающих это исследований.

Кроме того, в процессе атерогенеза существует повышенный риск тромбообразования, особенно у лиц с полиморфизмом генов факторов свертывания крови V и II и при наличии нарушений функции и целостности эндотелия.

Наиболее доступными для клинической оценки являются нарушения липидного обмена. Основными липопротеидами плазмы являются общий холестерин (ХС), хиломикроны (ХМ), липопротеиды очень низкой плотности

(ЛОНП), липопропротеиды промежуточной плотности (ЛПП), липопропротеиды низкой плотности (ЛПНП), липопропротеиды высокой плотности (ЛПВП с фракциями ЛПВП2 и ЛПВП3), липопропротеид (а) – ЛП(а). Также необходимо отметить важную роль в атерогенезе таких белков, как апоА и апо В. Аполипопротеин А1 (апоА1) – основной белок в составе всех фракций ЛПВП. Частица ЛПВП обычно включает от 1 до 5 молекул апоА1, этот белок участвует в механизме антиатерогенного действия ЛПВП. Аполипопротеин В (апоВ) – основной белок всех других липопропротеинов (кроме ЛПВП) и, соответственно, является важным атерогенным фактором. Известны 2 формы апоВ – наиболее распространенная апоВ-100, а также апоВ-48. Соотношение апоВ/апоА может быть использовано для скрининговой оценки состояния липидного обмена. Повышение риска наблюдается при соотношении (апоВ/апоА1) > 0,9 у мужчин и > 0,8 у женщин. Однако современные российские клинические рекомендации, в отличие от зарубежных, не предполагают рассматривать отношение апоВ/апоА как целевое при назначении гиполипидемической терапии.

Важно отметить, что атерогенный липопротеид ЛП(а), который не следует путать с белком апоА, имеет состав липидов, сходный с ЛПНП, и содержит большой процент апоВ в каждой частице [14].

В настоящее время Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) используется классификация дислипидемий (ДЛП), предложенная D. Fredrickson и др. (1965), которая представлена на рис. 3.

Фенотип	Синоним	Повышение уровня липопротеидов плазмы	Повышение уровня липидов плазмы	Атерогенность	Частота (%) в структуре ДЛП
I	Гиперхиломикронемия	ХМ	ТГ и ХС	- +	<1
II	a Гиперхолестеринемия	ЛНП	ХС	+++	10
	b Комбинированная гиперлипидемия	ЛНП, ЛОНП	ХС и ТГ	+++	40
III	Наследственная дис-бета-липопротеидемия	ЛПП	ТГ и ХС	+++	<1
IV	Наследственная гипертриглицеридемия	ЛОНП	ТГ	+	45
V	Смешанная гиперлипидемия	ХМ, ЛОНП	ТГ и ХС	+	5

Примечание: ХМ – хиломикроны; ХС – холестерин; ТГ – триглицериды; ЛНП – липопротеиды низкой плотности; ЛПП – липопротеиды промежуточной плотности; ЛОНП – липопротеиды очень низкой плотности.

Рисунок 3 – Атерогенность липопротеидов плазмы крови [6]

Следует подчеркнуть, что данная классификация определяет тип дислипидемии без учета белкового состава липопротеидов и рецепторов к ним, таким образом, данная классификация не дает возможности определения, является ли гиперлипидемия приобретенной или наследственной.

Наследственные семейные дислипопротеидемии обусловлены мутациями в генах, регулирующих экспрессию и регуляцию работы клеточных рецепторов к ЛПНП (low density lipoprotein receptor, LDLR), за открытие которых Майкл Браун и Джозеф Голдштейн получили Нобелевскую премию по физиологии и медицине в 1985 г. Наиболее распространенной причиной развития семейных дислипопротеидемий (80–95%) являются мутации в экзонах 4, 9, 10 самого гена ЛПНП. Мутация в 26 экзоне гена APOB100, который кодирует белок апоВ-100 (апоВ-100 одновременно является одним из лигандов ЛПНП), снижает аффинность LDLR к ЛПНП крови, что приводит к недостаточной утилизации ЛПНП в клетках и повышению их уровня в крови (5–10 %). Наиболее редкой формой семейных дислипопротеидемий являются мутации гена PCSK9, которые повышают связывание кодируемой им пропротеиновой конвертазы PCSK9 с LDLR, что приводит к снижению эффективности работы LDLR и, соответственно, к повышению уровня ЛПНП в крови [88].

Гомозиготные формы семейных дислиппротеидемий встречаются реже и приводят к очень раннему развитию атеросклероза по сравнению с гетерозиготными формами. Лечение семейных дислиппротеидемий, как правило, затруднено из-за невысокой эффективности.

На рис. 4 приведены оптимальные значения липидных параметров, согласно современным российским рекомендациям (2020 г.).

Целевые значения apoB составляют <65,80,100 мг/дл у пациентов с очень высоким, высоким и умеренным риском соответственно [57]. Рекомендовано как минимум однократно в течение жизни определять ЛП(а), при этом его уровень > 180 мг/дл указывает на очень высокий ССР, эквивалентный гетерозиготной семейной дислиппротеидемии, а уровень > 50 мг/дл – на высокий ССР [81].

Параметр	Низкий риск	Умеренный риск	Высокий риск	Очень высокий риск
ОХС	Рекомендовано измерение для расчета риска по SCORE			
ХС ЛНП, ммоль/л	< 3,0	< 2,6	< 1,8	< 1,4
ХС ЛВП, ммоль/л	мужчины > 1,0; женщины > 1,2			
ТГ, ммоль/л	< 1,7			
Лп(а), мг/дл	< 50		< 30	

Примечания: ОХС – общий холестерин; SCORE – системная оценка коронарного риска (Systematic Coronary Risk Evaluation); ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; ТГ – триглицериды; Лп(а) – липопротеид (а).

Рисунок 4 – Оптимальные значения липидных параметров в зависимости от категории риска [2]

Для интегральной оценки липопротеидов часто применяется индекс атерогенности (ИА), предложенный А. Н. Климовым.

Индекс атерогенности рассчитывается по формуле:

$$\text{ИА} = (\text{ХС-ЛВП})/\text{ЛВП}$$

Нормой ИА является показатель 3–3,5. Значения выше 3,5–4 свидетельствуют о повышенном риске ССР. ИА <3 не имеет клинического значения. ИА показал высокую прогностическую значимость в отношении ССР [4].

Диагностика непосредственно очаговых атеросклеротических изменений и степени стеноза осуществляется в магистральных и крупных артериях как инвазивными, так и рутинными неинвазивными методами. Ультразвуковое дуплексное сканирование как скрининговый метод диагностики атеросклероза полезно, прежде всего, при исследовании поверхностно расположенных артерий, находящихся вблизи аорты, соответственно, наиболее подверженных риску атеросклеротического поражения, ввиду высокой гемодинамической нагрузки [94]. Так, ультразвуковое дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий (БЦА) применяют для выявления атеросклероза в экстракраниальном отделе магистральных артерий, кровоснабжающих головной мозг. К преимуществам ультразвукового исследования относятся: отсутствие лучевой нагрузки, возможность осмотра в динамике и высокая информативность. Атеросклеротическое поражение БЦА считается важным маркером выраженности системного атеросклеротического процесса.

Выделяют следующие морфологические типы атеросклеротических бляшек: однородная гипоэхогенная бляшка с наличием или без плотной покрышки (тип 1), гетерогенные, преимущественно гипоэхогенные (менее 50 % эхопозитивных включений) (тип 2), гетерогенные, преимущественно гиперэхогенные (более 50 % эхопозитивных включений), (3 тип), кальцинированная бляшка с интенсивной акустической тенью (4 тип) [3]. Ультразвуковым методом возможно оценить риск разрыва бляшки. Наиболее опасными представляются гетерогенные бляшки с тонкой покрышкой, низкой эхогенностью и неровными контурами, что может указывать на их изъязвление [49].

Уточнить локализацию и морфологическую структуру бляшек, а также степень стеноза возможно с помощью мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ), в т. ч. и в коронарных артериях [45].

Методы радионуклидной диагностики – однофотонная (ОЭКТ) и позитронная эмиссионная томография (ПЭТ) – имеют принципиально иные подходы к визуализации и позволяют оценить уровень перфузии органов-мишеней при атеросклеротическом поражении их артерий [1].

Основными преимуществами инвазивных методик является их большая разрешающая способность, возможность четкой визуализации и определения размеров всех компонентов бляшки. Наиболее часто используемой инвазивной методикой является коронароангиография (КАГ), которая позволяет оценить протяженность, выраженность и локализацию атеросклеротического поражения коронарных артерий.

Также в определенных ситуациях используются такие инвазивные методики для внутрисосудистого исследования атеросклеротического поражения, как внутрисосудистое ультразвуковое исследование (ВСУЗИ) и внутрисосудистая оптическая когерентная томография (ВОКТ), которая основана на излучении и поглощении тканями волн инфракрасного спектра. Однако определенную сложность представляет само проведение таких исследований. Пациента приходится госпитализировать, а также вероятны серьезные осложнения.

Диагностика артериосклероза до недавнего времени была существенно затруднена по причине дискуссионности вопроса о его измеряемых параметрах. Лишь в течение последних 10–15 лет сложилось понимание того, что основными измеряемыми инструментальными методами параметрами артериосклероза являются показатели повышения жесткости артерий. При этом по мере развития артериосклеротического процесса в динамике будет наблюдаться функциональное повышение артериальной жесткости, далее будут нарастать структурные изменения артериальной стенки. Клинически

пациенты могут иметь повышенную жесткость артерий и длительно быть бессимптомными, что приводит к постепенному повышению сердечно-сосудистого риска [85]. Известно, что прогрессирование артериосклероза можно предотвратить при раннем выявлении повышения жесткости артерий [47].

Скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) является основным гемодинамическим показателем артериосклероза. СРПВ является мерой скорости пульсовой волны в пределах определенного артериального сегмента, причем более высокие значения указывают на повышенную артериальную жесткость. Золотым стандартом оценки СРПВ считается каротидно-фemorальная СРПВ (кфСРПВ), оценивающая степень артериосклероза аорты [23]. Увеличение кфСРПВ показало сильную корреляционную связь с развитием сердечно-сосудистых заболеваний [22].

На рис. 5 представлены нормативные значения кфСРПВ по возрастам

Age category (years)	Mean (± 2 SD)	Median (10–90 pc)
<30	6.2 (4.7–7.6)	6.1 (5.3–7.1)
30–39	6.5 (3.8–9.2)	6.4 (5.2–8.0)
40–49	7.2 (4.6–9.8)	6.9 (5.9–8.6)
50–59	8.3 (4.5–12.1)	8.1 (6.3–10.0)
60–69	10.3 (5.5–15.0)	9.7 (7.9–13.1)
≥ 70	10.9 (5.5–16.3)	10.6 (8.0–14.6)

SD, standard deviation; 10 pc, the upper limit of the 10th percentile; 90 pc, the lower limit of the 90th percentile.

для европейской популяции.

Рисунок 5 – Нормативные значения кфСРПВ по возрастам [61]

Согласно современным клиническим рекомендациям, увеличение кфСРПВ свыше 10 м/сек, наряду с гипертрофией миокарда и рядом других показателей, является важнейшим маркером поражения органов-мишеней при артериальной гипертензии [5].

Прогрессирование атеросклероза в аорте и крупных магистральных артериях приводит к повышенному систолическому артериальному давлению, повышенному пульсовому давлению, гипертрофии левого желудочка, к нарушению кровотока в мелких артериях головного мозга с развитием хронических ишемических изменений и постепенному нарушению когнитивных и иных функций мозга.

В целях оценки степени атеросклероза в церебральных артериях исследуют ультразвуковым методом такие показатели доплеровского потока крови, как пульсационный индекс (PI), конечную диастолическую скорость потока крови (EDV) и ряд других показателей – на общих сонных артериях, транскраниально на средней мозговой артерии [24]. Клиническое значение и возможность использования перечисленных и других показателей в оценке жесткости артерий находятся в стадии разработки, что не уменьшает их значимости, особенно с учетом взаимозависимости атеросклероза и артериосклероза.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аншелес А. А., Щиголева Я. В., Сергиенко И. В., Терещенко С. Н. Особенности перфузии и симпатической иннервации миокарда по данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией. Кардиологический вестник. 2016. 9(1): 24–33.
2. Атеросклероз и дислипидемии. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пересмотр. 2020;1(38):7-42. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002.
3. Зайцев Д. Е., Труфанов Г. Е. Возможности методики ультразвуковой доплерографии в выявлении признаков нестабильности атеросклеротических бляшек сонных артерий. Трансляционная медицина. 2019;6(3):36–43.
4. Климов А. Н., Никульчева Н. Г. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения. — СПб: Питер Ком, 1999. – 512 с.
5. Клинические рекомендации. Артериальная гипертензия у взрослых. Российское кардиологическое общество. 2020. Рубрикатор клинических рекомендаций Минздрава России. Доступ: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/62_2 (дата обращения – 12.12.2022 г).
6. Кухарчук В. В., Ежов М. В., Сергиенко И. В., Арабидзе Г. Г., Балахонова Т. В., Гуревич В. С., Зелвеян П. А., Мураталиев Т. М., Мырзахметова Г. Ш., Суджаева О. А., Шек А. Б., Азизов В. А., Горнякова Н. Б., Качковский М. А., Малышев П. П., Покровский С. Н., Соколов А. А., Сумароков А. Б., Обрезан А. Г., Шапошник И. И. Клинические рекомендации Евразийской ассоциации кардиологов (ЕАК) / Национального общества по изучению атеросклероза (НОА) по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (2020). Евразийский кардиологический журнал. 2020;(2):6-29, <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2020-2-6-29>.
7. Московцев А. А., Колесов Д. В., Мыльникова А. Н., Зайченко Д. М., Соколовская А. А., Кубатиев А. А. Ответы эндотелиальных клеток на деформацию сдвига: механотрансдукция, клеточный стресс и адаптация // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2017. –Т. 61. – № 4. – С. 112-125.

8. Овсянников В. Г. Общая патология: патологическая физиология, Часть I. Общая патофизиология. 4-е изд. Ростов н/Д.: Изд-во РостГМУ; 2014. [Ovsyannikov V.G. General pathology: pathological physiology, Part I. General pathophysiology. 4 ed. Rostov-on-Don: Rostov state medical University; 2014 (in Russ.)].
9. Сергиенко И. В., Аншелес А. А., Кухарчук В. В. Дислипидемии, атеросклероз и ишемическая болезнь сердца: генетика, патогенез, фенотипы, диагностика, терапия, коморбидность Издание 4-е, перераб. и дополн., – 2020.
10. Akhmedov V.A., Shevchenko A.S., Isaeva A.S. Current view on the atherosclerosis emergence and progression factors. *RMJ. Medical Review*. 2019;1(II):57–62.
11. Arribas SM, Hinek A, Gonzalez MC. Elastic fibers and vascular structure in hypertension. *Pharmacol Ther* 2006; 111:771-791.
12. Atherosclerosis: integration of its pathogenesis as a self-perpetuating propagating inflammation: a review. *Cardiovascular Endocrinology & Metabolism*. Oct 8, 2019. Robin N Poston PMID: 31588428 DOI: 10.1097/xce.0000000000000172.
13. Atherosclerosis: Occurrence, Clinical Forms, Therapy: Extensive Review. Aleksandr Leonidovich Miáshnikov, National Institutes of Health (U.S.), 1962.
14. Behbodikhah, J.; Ahmed, S.; Elyasi, A.; Kasselmann, L.J.; De Leon, J.; Glass, A.D.; Reiss, A.B. Apolipoprotein B and Cardiovascular Disease: Biomarker and Potential Therapeutic Target. *Metabolites* 2021, 11, 690. <https://doi.org/10.3390/metabo11100690>.
15. Ben David D, Reznick AZ, Srouji S, Livne E. Exposure to pro-inflammatory cytokines upregulates MMP-9 synthesis by mesenchymal stem cells-derived osteoprogenitors. *Histochem Cell Biol* 2008; 129:589-597.
16. Birukov K.G. Cyclic stretch, reactive oxygen species, and vascular remodeling *Antioxid Redox Signal* 2009; 11:1651-1667.
17. Bobryshev YV, Ivanova EA, Chistiakov DA, Nikiforov NG, Orekhov AN (2016). "Macrophages and Their Role in Atherosclerosis: Pathophysiology and Transcriptome Analysis". *BioMed Research International*. 2016: 9582430. doi:10.1155/2016/9582430. PMC 4967433. PMID 27493969.
18. Bonnema, D. D., Webb, C. S., Pennington, W. R., Stroud, R. E., Leonardi, A. E., Clark, L. L., et al. (2007). Effects of age on plasma matrix

- metalloproteinases (MMPs) and tissue inhibitor of metalloproteinases (TIMPs). *J. Card. Fail.* 13, 530–540. doi: 10.1016/j.cardfail.2007.04.010.
19. Boyd AN. An Inflammatory Basis for Coronary Thrombosis. *Am J Pathol* 1928;4:159–166.5.
 20. Brillante DG, O'Sullivan AJ, Howes LG. Arterial stiffness in insulin resistance: the role of nitric oxide and angiotensin II receptors. *Vasc Health Risk Manag* 2009; 5:73-78.
 21. Brownlee M, Cerami A, Vlassara H. Advanced glycosylation end products in tissue and the biochemical basis of diabetic complications. *N Engl J Med* 1988; 318:1315- 1321.
 22. Bruno RM, Nilsson PM, Engstrom G, Wadstrom BN, Empana J-P, Boutouyrie P, Laurent S. Early and supernormal vascular aging clinical characteristics and association with incident cardiovascular events. *Hypertension*. 2020;76:1616–1624.
 23. Butlin M., Qasem A. Large artery stiffness assessment using SphygmoCor technology. *Pulse*, 4 (2016), pp. 180–192.
 24. Caroline Robert, Lieng-Hsi Ling, Eugene S. J. Tan, Narayanaswamy Venketasubramanian, Shir Lynn Lim, Lingli Gong, Josephine Lunaria Berbozo, Arthur Mark Richards, Christopher Chen, Saima Hilal, Effects of Carotid Artery Stiffness on Cerebral Small-Vessel Disease and Cognition. *Journal of the American Heart Association* Volume 11, Issue 23, 6 December 2022 <https://doi.org/10.1161/JAHA.122.027295>.
 25. Chaudhury H, Zakkar M, Boyle J, Cuhlmann S, van der Heiden K, Luong le A, et al. C-jun N-terminal kinase primes endothelial cells at atheroprone sites for apoptosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010; 30:546–553.
 26. Chisolm GM III, Hazen SL, Fox PL, Cathcart MK. The oxidation of lipoproteins by monocytes-macrophages. *Biochemical and biological mechanisms*. *J Biol Chem* 1999; 274:25959–25962.
 27. Coenen DM, Mastenbroek TG, Cosemans JMEM. Platelet interaction with activated endothelium: mechanistic insights from microfluidics. *Blood* 2017; 130:2819–2828.
 28. Cole AL, Subbanagounder G, Mukhopadhyay S, Berliner JA, Vora DK. Oxidized phospholipid-induced endothelial cell/monocyte interaction is mediated by a cAMP-dependent R-ras/PI3-kinase pathway. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23:1384–1390.

29. Feola M. The influence of arterial stiffness in heart failure: a clinical review. *J Geriatr Cardiol* 2021; 18(2): 135–140. DOI: 10.11909/j.issn.1671-5411.2021.02.004.
30. Fishbein MC, Fishbein GA, Arteriosclerosis: facts and fancy. *Cardiovasc Pathol* (2015), <http://dx.doi.org/10.1016/j.carpath.2015.07.007>.
31. Fishbein MC, Fishbein GA. Arteriosclerosis: facts and fancy. *Cardiovasc Pathol*. 2015 Nov-Dec; 24(6):335-42.
32. Fleenor, B. S., Marshall, K. D., Durrant, J. R., Lesniewski, L. A., and Seals, D. R. (2010). Arterial stiffening with ageing is associated with transforming growth factor- β 1-related changes in adventitial collagen: reversal by aerobic exercise. *J. Physiol.* 588, 3971–3982. doi: 10.1113/jphysiol.2010.194753.
33. Fleenor, B. S., Marshall, K. D., Rippe, C., and Seals, D. R. (2012). Replicative aging induces endothelial to mesenchymal transition in human aortic endothelial cells: potential role of inflammation. *J. Vasc. Res.* 49, 59–64. doi: 10.1159/000329681.
34. Futterman LG, Lemberg L. Fifty percent of patients with coronary artery disease do not have any of the conventional risk factors. *Am J Crit Care* 1998;7:240–4.
35. Gary F. Mitchell, Janet T. Powell, Arteriosclerosis. A Primer for “In Focus” Reviews on Arterial Stiffness, *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2020;40:1025–1027. DOI: 10.1161/ATVBAHA.120.314208.
36. Gottsäter M, Östling G, Persson M, Engström G, Melander O, Nilsson PM. Nonhemodynamic predictors of arterial stiffness after 17 years of follow-up: the Malmö Diet and Cancer study. *J Hypertens* 2015; 33:957-965.
37. Greenwald, S. E. Ageing of the conduit arteries. *J. Pathol.* 211, 157–172, 2007. doi:10.1002/path.2101.
38. Gregory A. Fishbein, Michael C. Fishbein, Arteriosclerosis: rethinking the current classification. *Arch Pathol Lab Med.* 2009; 133:1309–1316. doi: 10.1043/1543-2165-133.8.1309.
39. Heeschen C. Prognostic Value of Placental Growth Factor in Patients With Acute Chest Pain. *JAMA.* 2004. 291(4): 435.
40. Heeschen C., Dimmeler S., Hamm C.W., van den Brand M.J., Boersma E., Zeiher A.M., et al. Soluble CD40 Ligand in Acute Coronary Syndromes. *N Eng J Med.* 2003. 348(12): 1104–1111.
41. Huynh J, Nishimura N, Rana K, Peloquin JM, Califano JP, Montague CR, King MR, Schaffer CB, Reinhert-King CA. Age-related intimal stiffening

- enhanced endothelial permeability and leukocyte transmigration. *Sci Transl Med* 2011; 3:112-122.
42. Ian B. Wilkinson, Carmel M. McEniery and John R. Cockcroft. Arteriosclerosis and Atherosclerosis: Guilty by Association Hypertension. 2009;54:1213-1215; originally published online November 2, 2009; doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.142612.
 43. Julio A. Chirinos, Patrick Segers, Timothy Hughes, Raymond Townsend, Large-Artery Stiffness in Health and Disease, *Journal of the American college of cardiology*. Vol. 74, no. 9, 2019.
 44. Karnik SK, Brooke BS, Bayes-Genis A, Sorensen L, Wythe JD, Schwartz RS, Keating MT, Li DY. A critical role for elastin signaling in vascular morphogenesis and disease. *Development* 2003; 130:411-423.
 45. Kashiwagi M., Tanaka A., Kitabata H., Ozaki Y., Komukai K., Tanimoto T., et al. Comparison of diagnostic accuracy between multidetector computed tomography and virtual histology intravascular ultrasound for detecting optical coherence tomography-derived fibroatheroma. *Cardiovasc Int Ther*. 2013. 29(2): 102–108.
 46. Kemeny SF, Figureoa DS, Andrews AM, Barbee KA, Clyne AM. Glycated collagen alters endothelial cell actin alignment and nitric oxide release in response to fluid shear stress. *J Biomech* 2001; 44:1927-1935.
 47. Kim ED, Ballew SH, Tanaka H, Heiss G, Coresh J, Matsushita K. Short-term prognostic impact of arterial stiffness in older adults without prevalent cardiovascular disease. *Hypertension*. (2019) 74:1373–82. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13496.
 48. Kozakova M, Natali A, Dekker J, Beck-Nielsen H, Laakso M, Nilsson P, Balkau B, Ferrannini E; RISC Investigators. Insulin sensitivity and carotid intima-media thickness: relationship between insulin sensitivity and cardiovascular risk study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2013; 33:1409-1417.
 49. Kwee R.M., van Oostenbrugge R.J., Hofstra L., Teule G.J., van Engelshoven J.M.A., Mess W.H., et al. Identifying vulnerable carotid plaques by noninvasive imaging. *Neurology*. 2008. 70 (Issue 24, Part 2): 2401–2409.
 50. Lechner, K., von Schacky, C., McKenzie, A. L., Worm, N., Nixdorff, U., Lechner, B., ... Scherr, J. (2019). Lifestyle factors and high-risk atherosclerosis: Pathways and mechanisms beyond traditional risk factors.

- European Journal of Preventive Cardiology, 204748731986940. doi: 10.1177/2047487319869400.
51. Lee DY, Chiu JJ. Atherosclerosis and flow: roles of epigenetic modulation in vascular endothelium. *Journal of Biomedical Science* 26:56 2019 Aug 7;26(1):56. doi: 10.1186/s12929-019-0551-8.
 52. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012;32:2045–51. <http://dx.doi.org/10.1161/ATVBAHA.108.179705>.
 53. Linton MF, Yancey PG, Davies SS, et al. The Role of Lipids and Lipoproteins in Atherosclerosis. [Updated 2015 Dec 24]. In: De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K, et al., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK343489>.
 54. Liu C-Y, Chen D, Bluemke DA, Wu CO, Teixido-Tura G, Chugh A, Vasu S, Lima JAC, Hundley WG. Evolution of aortic wall thickness and stiffness with atherosclerosis. Long-term follow up from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Hypertension* 2015; 65:1015-1019.
 55. Lotufo PA. New findings about atherosclerosis in Brazil from the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Sao Paulo Med J*. 2016;134(3):185-6. doi: 10.1590/1516-3180.2016.1344090516.
 56. Maarten H.T. Zwartbol, MD; Anja G. van der Kolk, MD, PhD; Rashid Ghaznawi, MD; Yolanda van der Graaf, MD, PhD; Jeroen Hendrikse, MD, PhD; Mirjam I. Geerlings, PhD;; Intracranial Vessel Wall Lesions on 7T MRI (Magnetic Resonance Imaging). *Stroke*. 2019 Jan;50(1):88-94. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.022509.
 57. Mach F., Baigent C., Catapano A.L., et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2019. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455.
 58. Mandell DM, Mossa-Basha M, Qiao Y, et al. Intracranial Vessel Wall MRI: Principles and Expert Consensus Recommendations of the American Society of Neuroradiology. *AJNR Am J Neuroradiol* 2017;38:218–29. doi:10.3174/ajnr.A489.
 59. Markus Tolle, Alexander Reshetnik, Mirjam Schuchardt, Matthias Hohne, Markus van der Giet. Atherosclerosis and vascular calcification: causes, clinical assessment and therapy. *Eur J Clin Invest* 2015; 45 (9): 976–985. DOI: 10.1111/eci.12493.
 60. *Mastering Endovascular Techniques: A Guide to Excellence*. Peter Lanzer. Lippincott Williams & Wilkins, 2007.

61. Mattace Raso, Francesco & Hofman, Albert & GC, Verwoert & JC, Wittemana & Wilkinson, Ian & Cockcroft, John & Mceniery, Carmel & Yasmin, & Laurent, Stephane & Boutouyrie, Pierre & Bozec, Erwan & Hansen, Tine & Torp-Pedersen, Christian & Ibsen, Hans & Jeppesen, Jørgen & Vermeersch, Sebastian & Rietzschel, Ernst & De Buyzere, Marc & Gillebert, Thierry & Dolejsova, Milena. (2010). Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: 'establishing normal and reference values' Collaboration. *European Heart Journal*. 31. 2338-50. 10.1093/eurheartj/ehq165.
62. Mattace-Raso FU, van der Cammen TJM, van der Meer IM, Schalekamp MADH, Asmar R, Hofman A, Witteman GJM. C-reactive protein and arterial stiffness in older adults: the Rotterdam Study. *Atherosclerosis* 2004; 176:111–116.
63. McEniery CM, Yasmin, Maki-Petaja KM, McDonnell BJ, Munnery M, Hickson SS, Franklin SS, Cockcroft JR, Wilkinson IB; Anglo-Cardiff Collaboration Trial Investigators. The impact of cardiovascular risk factors on aortic stiffness and wave reflections depends on age: the Anglo-Cardiff Collaborative Trial (ACCT III). *Hypertension* 2010; 56:591-597.
64. Michael A., Gimbrone Jr, Guillermo García-Cardeña . Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis. *Circ Res*. 2016 February 19; 118(4): 620–636. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306301.
65. Michos ED, McEvoy JW, Blumenthal RS (October 2019). Jarcho JA (ed.). "Lipid Management for the Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Disease". *The New England Journal of Medicine*. 381 (16): 1557–1567. doi:10.1056/NEJMra1806939. PMID 31618541. S2CID 204756336.
66. Mona Alidadi, Fabrizio Montecucco, Tannaz Jamialahmadi, Khalid Al-Rasadi, Thomas P. Johnston, Amirhossein Sahebkar Beneficial Effect of Statin Therapy on Arterial Stiffness, *BioMed Research International*, Vol. 2021, Article ID 5548310, 19 pages <https://doi.org/10.1155/2021/5548310>.
67. Nelson CP, Hamby SE, Saleheen D, Hopewell JC, Zeng L, Assimes TL, et al. Genetically Determined Height and Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 2015;372:1608–18.
68. Nilsson PM. Hemodynamic aging as the consequence of structural changes associated with early vascular aging (EVA). *Aging Dis* 2014; 5:109-113.
69. Orr WA, Lee MY, Lemmon JA, Yurdagul A Jr, Gomez MF, Borts PD, Wamhoff BR. Molecular mechanism of collagen isotype-specific

- modulation of smooth muscle cell phenotype. *Atheroscler Thromb Vasc Biol* 2009; 29:225-231.
70. Palombo, Carlo, Kozakova, Michaela, Arterial stiffness, atherosclerosis and cardiovascular risk: Pathophysiologic mechanisms and emerging clinical indications, *Vascular Pharmacology* (2015), doi: 10.1016/j.vph.2015.11.083.
 71. Park JS, Kang SA, Yoo JS, Ahn CW, Cha BS, Kim KR, Lee HC. Association between γ -glutamyltransferase, adiponectin and arterial stiffness. *J Atheroscler Thromb* 2012; 19:90-97
 72. Petri T. Kovanen. Mast Cells as Potential Accelerators of Human Atherosclerosis—From Early to Late Lesions. *Int J Mol Sci.* 2019 Sep; 20(18): 4479. Published online 2019 Sep 11. doi: 10.3390/ijms20184479.
 73. Rabson S. M.; Arteriosclerosis: Definitions, *American Journal of Clinical Pathology*, Volume 24, Issue 4, 1 April 1954, Pages 472–473.
 74. Reglero-Real N, Colom B, Bodkin JV, Nourshargh S. Endothelial cell junctional adhesion molecules: role and regulation of expression in inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2016; 36:2048–2057.
 75. Schlatmann, T. J. M., and Becker, A. E. (1977). Histologic changes in the normal aging aorta: Implications for dissecting aortic aneurysm. *Am. J. Cardiol.* 39,13–20. doi: 10.1016/S0002-9149(77)80004-0.
 76. Stary, H. C., Blankenhorn, D. H., Chandler, A. B., Glagov, S., Insull, J. Jr., Richardson, M., et al. (1992). A definition of the intima of human arteries and of its atherosclerosis-prone regions. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis. *Circulation* 85, 391–405. doi: 10.1161/01.CIR.85.1.391.
 77. Stehouwer CD, Henry RM, Ferreira I. Arterial stiffness in diabetes and the metabolic syndrome: a pathway to cardiovascular disease. *Diabetologia* 2008; 51:527-539.
 78. Szántó T, Joutsu-Korhonen L, Deckmyn H, Lassila R. New insights into von Willebrand disease and platelet function. *Semin Thromb Hemost* 2012; 38:55–63.
 79. Torzewski M, Rist C, Mortensen RF, Zwaka TP, Bienek M, Waltenberger J, Koenig W, Schmitz G, Hombach V, Torzewski J. C-reactive protein in the arterial intima: role of C-reactive protein receptor-dependent monocyte recruitment in atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20:2094-2099.
 80. Tousoulis D, Arterial stiffness: A clinical index or a research tool?, *Hellenic Journal of Cardiology*, <https://doi.org/10.1016/j.hjc.2019.03.010>.

81. Tsimikas S., Fazio S., Ferdinand K.C., et al. NHLBI Working Group Recommendations to Reduce Lipoprotein(a)-Mediated Risk of Cardiovascular Disease and Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2018. 71(2): 177-192. doi: 10.1016/j.jacc.2017.11.014.
82. Ungvari Z, Bailey-Downs Z, Sosnowska D, Gautam T, Koncz P, Losonczy G, Ballabh P, de Cabo R, Sonntag WE, Csiszar A. Vascular oxidative stress in aging: a homeostatic failure due to dysregulation of NRF2-mediated antioxidant response. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2011; 301:H363-H372.
83. Ungvari Z, Tarantini S, Sorond F, Merkely B, Csiszar A. Mechanisms of vascular aging, a geroscience perspective: JACC focus seminar. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:931–4.
84. Van Popele NM, Grobbee DE, Bots ML, Asmar R, Topouchian J, Reneman RS, Hoeks APG, van der Kuip DAM, Hofman A, Witteman JCM. Association between arterial stiffness and atherosclerosis. The Rotterdam Study. *Stroke* 2001; 32:454- 460.
85. Vasan RS, Pan S, Larson MG, Mitchell GF, Xanthakis V. Arteriosclerosis, atherosclerosis, and cardiovascular health: joint relations to the incidence of cardiovascular disease. *Hypertension*. (2021) 78:1232–40. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.18075.
86. Veronica Fernandez-Alvarez ,Miriam Linares Sanchez, Fernando Lopez Alvarez, Carlos Suarez Nieto, Antti A. Makitie, Kerry D. Olsen, Alfio Ferlito. Evaluation of Intima-Media Thickness and Arterial Stiffness as Early Ultrasound Biomarkers of Carotid Artery Atherosclerosis. *Cardiol Ther* (2022) 11:231–247 <https://doi.org/10.1007/s40119-022-00261-x>.
87. Volha I. Summerhill, Andrey V. Grechko, Shaw-Fang Yet, Igor A. Sobenin, Alexander N. Orekhov. The Atherogenic Role of Circulating Modified Lipids in Atherosclerosis. *Int J Mol Sci*. 2019 Jul; 20(14): 3561. Published online 2019 Jul 20. doi: 10.3390/ijms20143561
88. Vuorio, A, Watts, GF, Schneider, WJ, Tsimikas, S, Kovanen, PT (Mehiläinen Airport Health Centre, Vantaa; University of Helsinki, Helsinki, Finland; University of Western Australia, Perth, Australia; Royal Perth Hospital, Perth, Australia; Medical University of Vienna, Vienna, Austria; University of California San Diego, La Jolla, CA, USA; Wihuri Research Institute, Helsinki, Finland). Familial hypercholesterolemia and elevated lipoprotein(a): double heritable risk and new therapeutic opportunities (Review). *J Intern Med* 2020; 287: 2– 18.

89. Windham BG, Griswold ME, Farasat SM, Ling SM, Carlson O, Egan JM, Ferrucci L, Najjar SS. Influence of leptin, adiponectin, and resistin on the association between abdominal adiposity and arterial stiffness. *Am J Hypertens* 2010; 23:501-517.
90. Xu J, Shi G-P. Vascular wall extracellular matrix proteins and vascular diseases. *Biochimica et Biophysica Acta* 2014; 1842:2106-2119.
91. Yancui Sun, Fei Liu, Ying Zhang, Yan Lu, Zhuolin Su, Haizhe Ji, Yunpeng Cheng, Wei Song, Tesfaldet H. Hidru, Xiaolei Yang, Yinong Jian. The relationship of endothelial function and arterial stiffness with subclinical target organ damage in essential hypertension. *The Journal of Clinical Hypertension* published by Wiley Periodicals LLC <https://doi.org/10.1111/jch.14447>.
92. Yasmin, McEniery CM, Wallace S, Mackenzie IS, Cockcroft JR, Wilkinson IB. Creactive protein is associated with arterial stiffness in apparently healthy individuals. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24:969-974.
93. Yu XH, Fu YC, Zhang DW, Yin K, Tang CK (September 2013). "Foam cells in atherosclerosis". *Clinica Chimica Acta*.424: 245–52. doi:10.1016/j.cca.2013.06.006. PMID 23782937.
94. Zethelius B., Berglund L., Sundström J., Ingelsson E., Basu S., Larsson A., et al. Use of Multiple Biomarkers to Improve the Prediction of Death from Cardiovascular Causes. *N Eng J Med*. 2008. 358(20): 2107–2116.
95. Zhou J, Li YS, Chien S. Shear stress-initiated signaling and its regulation of endothelial function. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014;34(10):2191–8.
96. Zureik M, Bureau JM, Temmar M, Adamopoulos C, Touboul JP, Benetos A, Dicitmetière P. Echogenic carotid plaques are associated with aortic arterial stiffness in subjects with subclinical carotid atherosclerosis. *Hypertension* 2003; 41:519-527.
97. <https://icd.who.int/browse10/2019/en>
98. <https://icd.who.int/browse11/l-m/en>