

УДК 616.1-053.2/.6

DOI: <https://doi.org/10.17816/RFD634603>

Ранний дебют сердечно-сосудистых нарушений у детей: факторы риска и отдаленные последствия

Т.А. Рязанова, М.А. Устюжанина, О.П. Ковтун, Т.О. Бродовская

Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

АННОТАЦИЯ

Сердечно-сосудистые заболевания, включая инфаркт миокарда и инсульт, являются одними из ведущих причин заболеваемости и смертности в промышленно развитых странах. Проведен обзор исследований, демонстрирующих, что неблагоприятные пренатальные факторы определяют сердечно-сосудистое здоровье и влияют на развитие преждевременного субклинического атеросклероза у детей и подростков. Косвенные доказательства раннего развития атеросклероза у детей могут быть установлены с помощью неинвазивной визуализации сосудистых изменений: изменения анатомии сосудов (увеличения толщины комплекса интима-медиа), а также механических (повышения жесткости артериальной стенки) и физиологических (снижения поток-опосредованной дилатации) изменений. Эффективное раннее выявление лиц, особенно детей, с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний в будущем имеет решающее значение для профилактики этих заболеваний. Существующие алгоритмы, предназначенные для оценки рисков или стадии сердечно-сосудистых заболеваний, основаны на так называемых «традиционных» факторах риска. Однако зачастую они не дают возможности точно определить наличие атеросклероза у молодых людей и не подходят для использования в педиатрии, что подтверждает потребность в альтернативных методах классификации рисков у молодых пациентов без симптомов заболевания. В статье представлен обзор таких методик.

Ключевые слова: дети; подростки; атеросклероз; комплекс интима-медиа; скорость распространения пульсовой волны; жесткость артериальной стенки; поток-опосредованная дилатация.

Как цитировать

Рязанова Т.А., Устюжанина М.А., Ковтун О.П., Бродовская Т.О. Ранний дебют сердечно-сосудистых нарушений у детей: факторы риска и отдаленные последствия // Российский семейный врач. 2024. Т. 28. № 4. С. 50–61. DOI: <https://doi.org/10.17816/RFD634603>

DOI: <https://doi.org/10.17816/RFD634603>

Early onset of cardiovascular disorders in children: risk factors and long-term consequences

Tatyana A. Ryazanova, Margarita A. Ustyuzhanina, Olga P. Kovtun, Tatyana O. Brodovskaya

Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

ABSTRACT

Cardiovascular diseases (CVD), including myocardial infarction and stroke, remain the leading cause of morbidity and mortality in industrialized nations. This review highlights studies demonstrating that adverse prenatal factors play a significant role in determining cardiovascular health and contribute to the early development of subclinical atherosclerosis in children and adolescents. Indirect evidence of early atherosclerosis in children can be obtained through non-invasive imaging of vascular changes, such as anatomical alterations (e.g., increased intima-media thickness), mechanical changes (e.g., increased arterial stiffness), and physiological changes (e.g., reduced flow-mediated dilation). Effective early identification of individuals, particularly children, at an increased risk of future cardiovascular diseases is critical for prevention. Existing algorithms for assessing CVD risk or stages primarily rely on “traditional” risk factors. However, these algorithms often fail to accurately detect atherosclerosis in young individuals and are unsuitable for pediatric use, emphasizing the need for alternative methods to classify risk in asymptomatic young patients. This article provides an overview of such methodologies.

Keywords: children; adolescents; atherosclerosis; intima-media thickness; pulse wave velocity; arterial stiffness; flow-mediated dilation.

To cite this article

Ryazanova TA, Ustyuzhanina MA, Kovtun OP, Brodovskaya TO. Early onset of cardiovascular disorders in children: risk factors and long-term consequences. *Russian Family Doctor*. 2024;28(4):50–61. DOI: <https://doi.org/10.17816/RFD634603>

Received: 26.07.2024

Accepted: 11.09.2024

Published online: 13.12.2024

ВВЕДЕНИЕ

Атеросклероз — это заболевание, характеризующееся накоплением жиров, холестерина, кальция и других веществ в артериальной стенке, что приводит к ее утолщению и развитию атеросклеротических бляшек. Этот прогрессирующий патофизиологический процесс начинается в раннем возрасте, но, как правило, симптомы заболевания проявляются только во взрослой жизни [1].

Сердечно-сосудистые заболевания являются одними из ведущих причин заболеваемости и смертности в промышленно развитых странах. Атеросклероз клинически «молчалив», и его патофизиологические истоки начинаются десятилетиями раньше, чем связанные с ним клинические проявления. Большинство, но не все из них связывают с общеизвестными факторами риска, включая гиперхолестеринемию, курение, гипертонию, ожирение и недостаточную физическую активность [2]. В последние несколько лет в отечественных педиатрических журналах был опубликован ряд обзорных работ с характеристиками атерогенеза и возможности оценки начальных атеросклеротических изменений у детей с семейной гиперхолестеринемией. Однако в настоящее время ведущим фактором риска развития нарушений липидного обмена в педиатрической популяции является избыточное питание и ожирение, увеличение потребления трансжиров с пищей. Еще один важный акцент настоящей обзорной статьи поставлен на ограничении использования некоторых методов оценки субклинического атеросклероза у детей.

Развитие атеросклероза крупных артерий, особенно коронарных артерий и аорты, изучают уже более века [3, 4]. Ключевые аспекты включают в себя утолщение интимы сосудов, макро- и микроскопические изменения, прогрессирование повреждения сосудистой стенки. Атеросклеротические сосудистые изменения могут начаться в раннем детстве [5], создавая основу для сердечно-сосудистых заболеваний в будущем. У большинства детей атеросклеротические изменения сосудов незначительны и могут быть сведены к минимуму или даже предотвращены при соблюдении здорового образа жизни [6]. Однако у некоторых детей процесс ускоряется из-за наличия идентифицируемых факторов риска, таких как ожирение, дислипидемия, артериальная гипертензия [7], или специфических заболеваний, связанных с преждевременным развитием сердечно-сосудистых заболеваний [8], поэтому педиатрам необходимо быть осведомленными о возможностях ранней диагностики атеросклеротических изменений в педиатрической популяции.

НАЧАЛО АТЕРОГЕНЕЗА

Утолщение интимы — это физиологическая реакция на изменение кровотока и напряжение стенки сосуда. Утолщение, как правило, наиболее выражено в местах, склонных к развитию атеросклеротических поражений.

И у детей, и у взрослых эти локализации типичны: область бифуркации сонных артерий (в том числе каротидный синус), коронарные артерии и дорсальная стенка аорты [3]. На прямых участках артерий у комплекса интимомедиа (КИМ) могут быть более глубокие изменения, охватывающие всю его толщину (ТКИМ) [9]. В этих областях, где уже произошло увеличение ТКИМ, но еще не изменилась микроструктура сосудистой стенки, возрастает количество макрофагов и липопротеинов низкой плотности [1, 10, 11]. Первые этапы атерогенеза характеризует накопление макрофагальных пенистых клеток. Эта микроскопическая картина наиболее характерна для участков сосудистой сети особенно склонных к утолщению КИМ. Так, например, уже у плода и в раннем детском возрасте дорсальная стенка брюшной аорты может содержать данные ультраструктурные изменения [12, 13]. Самые ранние макроскопические поражения — это жировые полосы, возникающие преимущественно в тех же местах, где есть утолщение интимы и микроскопические поражения. Это поражения II типа, начинающие прогрессировать в младенчестве, причем у половины младенцев есть явные жировые полосы в аорте, а к периоду раннего детского возраста они присутствуют практически у всех детей [14].

В коронарных артериях жировые полосы практически никогда не диагностируют до середины детства. Во внутренней сонной артерии не наблюдают изменений в течение перинатального периода, но с возраста 2 лет у 40 % детей есть жировые полосы в этой локализации [15]. В подростковом возрасте начинается изменение КИМ в общей сонной артерии, при этом характерной особенностью молодых людей является то, что жировые полосы присутствуют только проксимальнее бифуркации сонной артерии. Первые изменения КИМ в детстве начинаются в потенциально наиболее «уязвимых» для атерогенеза местах сосудистого русла [16].

Помимо прогрессирования сосудистых изменений, связанных с возрастом, степень и тяжесть атеросклеротического поражения брюшной аорты определяют факторы сердечно-сосудистого риска. У подростков и молодых людей степень поражения аорты и коронарных артерий связана с общепринятыми факторами сердечно-сосудистого риска, такими как повышение артериального давления, ожирение и атерогенная дислипидемия [14, 17]. У плода и детей атеросклеротические микроскопические изменения брюшной аорты связаны с возрастом, а также уровнем холестерина у матери и обратно пропорциональны массе тела при рождении [12, 13]. Воздействие табака (традиционного фактора риска атерогенной дислипидемии) в большей степени связано с атеросклерозом брюшной аорты, чем с коронарным атеросклерозом у молодых людей [18]. Кроме того, средняя толщина стенки аорты у подростков, определяемая методом магнитно-резонансной томографии (МРТ), может быть использована для прогноза будущих неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [19].

РАННИЕ ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ АТЕРОСКЛЕРОЗА

С учетом длительного периода развития атеросклероза некоторые из сердечно-сосудистых событий могут быть вызваны факторами риска, уже отсутствующими на момент клинического события у взрослого больного. Например, повышенный риск сердечно-сосудистых событий остается в течение неопределенного периода времени после прекращения курения [20], а детское и подростковое ожирение связано с повышенным риском ишемической болезни сердца независимо от ожирения у взрослых [21, 22]. Аналогичным образом, нарушение роста плода увеличивает риск развития окклюзионных изменений каротидных артерий у взрослых [23–25], хотя с максимальной продолжительностью более четырех десятилетий между дебютом заболевания и сердечно-сосудистыми событиями. Благополучное течение перинатального периода (доношенность и нормальная масса тела при рождении) значительно снижают риск преждевременного атерогенеза (так, каждый килограмм увеличения массы тела при рождении снижает на 20 % риск развития ишемической болезни сердца) [26]. Как и с основными факторами сердечно-сосудистого риска, внутриутробное нарушение роста связано с функциональными (эндотелиальной дисфункцией) и структурными (увеличением толщины стенки) изменениями артериальной сосудистой сети, что сопряжено с ранним атеросклерозом [26–28]. Однако результаты исследования этой связи трудно интерпретировать из-за потенциального смещения или взаимодействия с постнатальным влиянием.

M.R. Skilton и соавт. в 2005 г. измерили ТКИМ аорты, чтобы изучить, связан ли рост плода со структурными изменениями сосудистой сети, соответствующими самым ранним стадиям атеросклероза. Максимальный по толщине участок нижней стенки аорты был значительно больше у новорожденных с ограничением внутриутробного роста (10-м перцентилем веса при рождении для пола и гестационного возраста) по сравнению с новорожденными, родившимися с соответствующим весом при рождении для гестационного возраста (50-м и 90-м перцентилиями), несмотря на отсутствие статистически значимой разницы в средней толщине стенки сегмента брюшной аорты длиной 1 см. Аналогичные изменения максимальной толщины артериальной стенки наблюдали у детей раннего возраста с гиперхолестеринемией. Это связано с особенностями распространения атеросклероза, характеризуемого (обычно на самых ранних стадиях) как заболевание, охватывающее не всю артериальную стенку, а ее некоторые сегменты [29].

Предполагаемые механизмы развития, лежащие в основе увеличения толщины стенки у новорожденных с задержкой внутриутробного развития плода, могут включать повышенный симпатический тонус, а также дислипидемию, характеризуемую повышенным уровнем аполипопротеина В или сниженным уровнем инсулиноподобного

фактора роста [29]. Этиологическую роль уровня липидов в возникновении раннего атеросклероза подтверждают посмертные исследования. Гиперхолестеринемия у матери связана с повышенным образованием жировых полос в аорте плода, что, возможно, связано с зависимостью между уровнями холестерина у плода и у матери в течение первых 6 мес. беременности. При этом степень и тяжесть поражения аорты у детей, рожденных от матерей с гиперхолестеринемией, увеличивается заметно быстрее, по данным С. Napoli и соавт. [13].

Увеличение как жировых полос аорты, так и толщины стенки аорты позволяет предположить, что эти внутриутробные факторы могут способствовать преждевременному началу атеросклероза. Вполне вероятно, что это раннее, внутриутробное увеличение патологических основ атеросклероза при прочих равных (постнатальных) факторах приведет к увеличению риска сердечно-сосудистых событий десятилетия спустя. Однако по-прежнему нет доказательств того, что эти изменения в стенке аорты у новорожденных и детей являются предшественниками артериальных бляшек, несмотря на тот же состав [4]. Не доказана также связь этих изменений с повышенным риском сердечно-сосудистых событий у взрослых, однако данные по взрослой популяции показывают, что утолщение артериальной стенки связано с повышенным риском последующих сердечно-сосудистых событий [30]. Кроме того, посмертные исследования плода показали, что жировые полосы аорты плода содержат как нативные, так и окисленные липопротеины низкой плотности и макрофаги, то есть морфологически сходны с другими ранними атеросклеротическими поражениями [13]. Вероятно, эти внутриутробные факторы провоцируют предрасположенность к развитию атеросклероза, не зависящую от общепринятых факторов риска.

МЕТОДЫ ОЦЕНКИ СУБКЛИНИЧЕСКОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА

В результате многочисленных исследований с помощью неинвазивной визуализации для оценки сосудистых изменений у детей и подростков получены косвенные доказательства связи развития раннего атеросклероза с формированием сердечно-сосудистых заболеваний у взрослых [31, 32]. Эти косвенные подтверждения начала развития атеросклероза включают анатомические изменения сосудов (увеличение ТКИМ и кальцификацию коронарных артерий), механические изменения стенки артерий (повышение артериальной жесткости) и физиологические изменения (снижение поток-опосредованной дилатации) [32].

Визуализация анатомических изменений сосудов

Ультразвуковое измерение ТКИМ сонных артерий является неинвазивным инструментом стратификации риска,

поскольку оно направлено на суррогатный биомаркер генерализованного атеросклероза во всем артериальном дереве, в том числе у пациентов педиатрического профиля [33]. Этот способ содержит преимущества: он легко воспроизводим, а также применим для количественной оценки степени субклинических изменений атеросклероза в сосудистой стенке на ранних стадиях его развития и для мониторинга изменений с течением времени [34].

Оценка ТКИМ сонных артерий с помощью ультразвука в В-режиме высокого разрешения является общепринятой методикой, отражающей субклинический атеросклероз [35]. По данным литературы, ТКИМ сонных артерий увеличивается примерно на 0,003–0,004 мм в год в подростковом возрасте и на 0,012–0,017 мм в год у взрослых (достигая среднего значения ТКИМ сонных артерий) [36, 37]. Однако в недавно опубликованном систематическом обзоре, содержащем информацию об измерении ТКИМ у 6184 детей, показано, что ТКИМ не коррелирует с возрастом у детей без факторов риска [38].

Вместе с тем развитие атеросклероза в сонной артерии начинается с подросткового возраста, что позволяет поставить вопрос о целесообразности измерения ТКИМ у детей до 10 лет в качестве критерия для оценки атеросклеротических изменений. Исследовательская группа под руководством L.A. Baroncini в 2016 г. установила, что ТКИМ у детей от 1 года до 15 лет была аналогична этому показателю у детей с 1 года до 10 лет с тенденцией к увеличению в более старшем возрасте [39]. Несмотря на это ряд исследователей считают, что изменения ТКИМ сонных артерий возникают примерно в возрасте 8–12 лет [40]. Среди детей и подростков увеличенную ТКИМ можно наблюдать у пациентов с определенными состояниями повышенного риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (дислипидемией, сахарным диабетом, артериальной гипертензией, ожирением) [40–43].

Однако при выборе этой методики для оценки ТКИМ важно помнить, что у детей может быть «физиологическое» утолщение ТКИМ легкой степени тяжести, что является несколько противоречивым фактором и отражает компенсаторную адаптацию интимального и медиального слоев к повышенному давлению и усиленному кровотоку при отсутствии атеросклеротических поражений [34, 44]. Существуют и другие нерешенные вопросы о возможности применения этого метода в широкой педиатрической практике, в частности об определении нормативной ТКИМ для детей разного возраста и пола [45], воспроизведении точной методики измерения с использованием различных методик обработки сигнала и анализе изображений [34].

Оценка кальциноза коронарных артерий, как правило, не рекомендована в детском возрасте, поскольку коронарная кальцификация обычно не возникает до четвертого десятилетия жизни. Атеросклероз может присутствовать при отсутствии кальцификации у молодых людей. Педиатрические исследования до сих пор ограничены изучением семейной гиперхолестеринемии с указанием,

что кальций в коронарных артериях, как показано, преобладает у 28 % подростков [46].

MPT может быть использована для измерения толщины стенки аорты. Метод неинвазивен и может быть безопасно использован у здоровых людей, потенциально включая детей и подростков. Однако MPT значительно дороже, подразумевает анестезиологическое пособие в детской практике, а необходимое для нее оборудование менее доступно, чем для ультразвуковой методики. У взрослых толщина стенки брюшной аорты, измеренная с помощью MPT, является предиктором будущих сердечно-сосудистых событий [47]. Толщина стенки грудной аорты связана с индивидуальными факторами сердечно-сосудистого риска. В исследовании M.A. McCulloch и соавт. доказано, что у детей с сахарным диабетом 1-го типа и дислипидемией толщина стенки аорты (грудной и брюшной локализаций), по данным MPT, не увеличивалась по сравнению с контрольным показателем у здоровых детей, хотя стенка грудной аорты была более неоднородна у пациентов с диабетом [48]. Установлено также, что атеромы в детском и подростковом возрасте могут возникать только при выраженной дислипидемии [49].

Визуализация механических изменений сосудов

Одним из наиболее достоверных показателей субклинического атеросклероза (маркером механического изменения сосудов) является жесткость артериальной стенки. Она обычно различается у подростков и молодых людей в зависимости от пола, возраста и этнической принадлежности [50]. После поправки на возраст и пол наличие большего количества факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ожирения, артериальной гипертензии, нарушения липидного обмена) было связано с увеличением жесткости артериальной стенки у подростков [51]. Для ее оценки применяют разнообразные методы (инвазивные и неинвазивные, используемые на системном, регионарном и локальном уровнях) [52]. Золотым стандартом оценки регионарной жесткости крупных сосудов в различных когортах пациентов [53, 54] является определение скорости пульсовой волны (СПВ), так как этот метод является доступным и воспроизводимым, а также применим с прогностической целью. Существует несколько различных методик, используемых для определения СПВ: ультразвуковое исследование, плетизмография и самый широко применяемый в настоящее время — метод осциллографии, основанный на регистрации колебаний артериальной стенки на манжету, сжимающую конечность [52]. В клинических рекомендациях «Артериальная гипертензия у взрослых» 2020 г., утвержденных Минздравом России, СПВ используется как фактор сердечно-сосудистого риска для установления стадии гипертонической болезни [55]. Взрослого с СПВ выше 10 м/с считают подверженным высокому сердечно-сосудистому риску [55, 56].

Опубликованы референтные значения для здоровых детей и подростков с 7 лет, применимые для практической оценки рисков [57], где для мальчиков 7–8 лет принят нормальный диапазон СПВ от 3,5 до 5,2 м/с. В детской практике этот показатель также можно применять для определения жесткости артериальной стенки и долгосрочной оценки сердечно-сосудистого риска у детей с ожирением, сахарным диабетом 1-го и 2-го типов [58], семейной гиперхолестеринемией и хроническими болезнями почек [59], а также рожденных недоношенными или маловесными для гестационного возраста [60]). Так, в исследовании Л.Ф. Галимовой и соавт. СПВ в аорте у детей с семейной гетерозиготной гиперхолестеринемией в среднем составила 6,8 (5,8–8,6) против 4,3 (3,7–5,1) м/с у здоровых детей ($p < 0,001$). Авторы обосновали применение этого показателя в качестве дополнительного метода определения сердечно-сосудистого риска и оценки прогрессирования семейной гетерозиготной гиперхолестеринемии у детей [53].

Несмотря на то что СПВ — важный маркер жесткости артериальной стенки, его использование в повседневной педиатрической практике ограничено в связи с требованием к пациенту довольно долго оставаться неподвижным во время измерения, что для ребенка младше 10 лет затруднительно, а в среднем одно полное измерение занимает не менее 10 мин с участием двух опытных исследователей [61]. Важно отметить, что оценка в педиатрической практике СПВ на основе стандартных алгоритмов, разработанных для взрослых, может существенно повлиять на результат [62]. Кроме того, следует проявлять осторожность при интерпретации «повышенной» СПВ как чистого маркера сосудистой жесткости, так как было доказано на животных моделях, что СПВ тесно связана с показателями артериального давления [63].

Визуализация дисфункции эндотелия

Дебютом возникновения субклинического атеросклероза считают появление дисфункции артериального эндотелия [64]. Одним из стандартных методов определения функционирования эндотелия служит поток-опосредованная дилатация (flow-mediated dilatation). Она позволяет измерить реакцию эндотелия на неблагоприятный стимул (в общепринятой методике — ишемию, вызванную раздутой манжетой для измерения артериального давления). Во время ишемии нормально функционирующий эндотелий увеличивает выработку оксида азота, и после прекращения давления манжетой должна происходить вазодилатация, в результате накопления оксида азота в сосудистой стенке. Таким образом, у здоровых субъектов, в отличие от показателей у пациентов с эндотелиальной дисфункцией, поток-опосредованная дилатация должна быть больше [65]. В одном из первых исследований связи неблагоприятных факторов ранней жизни и эндотелиальной функции у детей, опубликованном в 1997 г., масса тела при рождении показала значительную градуированную

положительную связь с поток-опосредованной дилатацией у детей 9–11 лет. Кроме того, увеличение массы тела при рождении на 1 кг было связано с изменением поток-опосредованной дилатации на 0,027 мм, что относительно больше, чем изменение систолического артериального давления на 1,5 мм рт. ст., поэтому вклад эндотелиальной дисфункции в формирование артериальной гипертензии у детей с неблагоприятным акушерским анамнезом должен быть изучен в проспективных исследованиях [27]. Парадоксально, но дети препубертатного возраста с ожирением могут демонстрировать лучшую функциональную способность своего эндотелия, чем их нормотензивные сверстники с нормальным весом [66], развивая, по-видимому, раннюю адаптационную реакцию сосудов на увеличение потребности в кровотоке [64], однако это подтверждают не все исследователи [67]. J.R. Ryder и соавт. в 2015 г. установили у детей с ожирением (2–5 стадий по шкале Таннера, возраста $15,1 \pm 2,4$ года) более высокую поток-опосредованную дилатацию сосудов (адаптацию сосудов при ожирении?), чем их здоровые сверстники, даже несмотря на уже состоявшееся увеличение ТКИМ [41]. По-видимому, данный феномен адаптации может происходить только в условиях нормальной резистентности к инсулину [68]. В недавнем метаанализе исследований поток-опосредованной дилатации у детей с сахарным диабетом 1-го типа установлено, что вне зависимости от возраста у детей, страдающих этим заболеванием, были худшие показатели поток-опосредованной дилатации, чем у их здоровых сверстников, что имеет значение для понимания важности оценки эндотелиальной функции у детей этой категории [69]. Методика оценки поток-опосредованной дилатации сложна в исполнении и неприменима в рутинной практике для оценки сердечно-сосудистого риска у детей. Кроме того, до настоящего времени опубликовано мало литературы, показывающей, как меняется реакция периферических артерий по мере физиологического взросления сосудистой системы здоровых детей [70].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Клинические проявления атеросклероза как ведущей причины всех сердечно-сосудистых заболеваний становятся очевидными в среднем и пожилом возрасте, тогда как атеросклеротические изменения в сосудах берут свое начало в детстве, а ранние стадии этого заболевания могут стартовать уже во время внутриутробного периода. Эффективное раннее выявление лиц с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний в будущем имеет решающее значение для профилактики этих заболеваний, что особенно важно для детей с ожирением, нарушением липидного обмена, артериальной гипертензией, неблагоприятным акушерским анамнезом, сахарным диабетом и др. Однако широко используемые алгоритмы оценки риска или стадии сердечно-сосудистых заболеваний,

основанные на «традиционных» («взрослых») факторах риска, часто не позволяют точно предсказать наличие атеросклероза в молодом возрасте и неприменимы в педиатрии. Эти данные подтверждают необходимость альтернативных методов стратификации риска у молодых бессимптомных лиц с помощью различных методик.

Целесообразно проводить крупные лонгитюдные проспективные клинические исследования с последующим наблюдением за пациентами для фиксации возникновения сердечно-сосудистых событий, что поможет выявить клиническую значимость отдельных маркеров раннего атеросклероза для прогноза развития сердечно-сосудистых заболеваний. Такие исследования трудоемки, могут занимать несколько десятилетий и должны задействовать не одно поколение исследователей, однако являются одним из самых точных методов изучения развития неинфекционных заболеваний. Появляются доказательства наличия субклинического атеросклероза и возможности его использования как клинически значимой суррогатной конечной точки. Таким образом, его тщательная оценка может создать условия для дальнейшей оптимизации протоколов лечения детей с хроническими неинфекционными заболеваниями.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Публикация подготовлена без финансового обеспечения или спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Наибольший вклад распределен следующим образом: *Т.А. Рязанова, Т.О. Бродовская* — анализ полученных данных, сбор и обработка материалов, написание текста; *М.А. Устюжанина* — анализ полученных данных; сбор и обработка материалов, написание текста, внесение окончательной правки; *О.П. Ковтун* — концепция и дизайн исследования, внесение окончательной правки.

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. The preparation of the publication had no financial support or sponsorship.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Author contribution. All the authors have made a significant contribution to the development of the concept, research, and preparation of the article as well as read and approved the final version before its publication.

Personal contribution of the authors: *T.A. Ryazanova, T.O. Brodovskaya* — analysis of the received data, collection and processing of materials, text writing; *M.A. Ustyuzhanina* — analysis of the received data, collection and processing of materials, text writing, making final edits; *O.P. Kovtun* — concept and design of the study, making final edits.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Skilton M.R., Celermajer D.S., Cosmi E., et al. Natural history of atherosclerosis and abdominal aortic intima-media thickness: rationale, evidence, and best practice for detection of atherosclerosis in the young // *JCM*. 2019. Vol. 8, N 8. P. 1201–1207. doi: 10.3390/jcm8081201
- Skilton M.R. Intrauterine risk factors for precocious atherosclerosis // *Pediatrics*. 2008. Vol. 121, N 3. P. 570–574. doi: 10.1542/peds.2007-1801
- Sary H.C., Chandler A.B., Dinsmore R.E., et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis: a report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association // *Circulation*. 1995. Vol. 92, N 5. P. 1355–1374. doi: 10.1161/01.CIR.92.5.1355
- Sary H.C., Blankenhorn D.H., Chandler A.B., et al. 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, American Heart Association // *Circulation*. 1992. Vol. 85, N 1. P. 391–405. doi: 10.1161/01.CIR.85.1.391
- Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report // *Pediatrics*. 2011. Vol. 128 Suppl 5. P. S213–S256. doi: 10.1542/peds.2009-2107C
- Устюжанина М.А., Ковтун О.П. Новая парадигма детского ожирения: роль в формировании сердечно-сосудистой патологии, подходы к профилактике и лечению с позиций доказательной медицины // *Уральский медицинский журнал*. 2015. Т. 4, № 127. С. 84–92. EDN: UMBKJH
- Кожевникова О.В., Намазова-Баранова Л.С., Абашидзе Э.А., и др. О развитии сердечно-сосудистых заболеваний при нарушениях сна у детей // *Вопросы современной педиатрии*. 2016. Т. 6, № 14. С. 638–644. EDN: VGREPV doi: 10.15690/vsp.v14i6.1471
- Кожевникова О.В., Намазова-Баранова Л.С., Маргиева Т.В., и др. Факторы риска и маркеры ночной гемодинамики для персонализированной профилактики сердечно-сосудистых болезней у детей // *Педиатрическая фармакология*. 2017. Т. 3, № 14. С. 156–164. EDN: ZBMUPB doi: 10.15690/pf.v14i3.1739
- Nakashima Y., Chen Y.X., Kinukawa N., Sueishi K. Distributions of diffuse intimal thickening in human arteries: preferential expression in atherosclerosis-prone arteries from an early age // *Virchows Arch*. 2002. Vol. 441, N 3. P. 279–288. doi: 10.1007/s00428-002-0605-1
- Nakashima Y., Wight T.N., Sueishi K. Early atherosclerosis in humans: role of diffuse intimal thickening and extracellular matrix proteoglycans // *Cardiovasc Res*. 2008. Vol. 79, N 1. P. 14–23. doi: 10.1093/cvr/cvn099
- Fukuchi M., Watanabe J., Kumagai K., et al. Normal and oxidized low density lipoproteins accumulate deep in physiologically thickened intima of human coronary arteries // *Lab Invest*. 2002. Vol. 82, N 10. P. 1437–1447. doi: 10.1097/01.lab.0000032546.01658.5d
- Napoli C., Glass C.K., Witztum J.L., et al. Influence of maternal hypercholesterolaemia during pregnancy on progression of early atherosclerotic lesions in childhood: Fate of Early Lesions in Children (FELIC) study // *Lancet*. 1999. Vol. 354, N 9186. P. 1234–1241. doi: 10.1016/S0140-6736(99)02131-5

- 13.** Napoli C., D'Armiento F.P., Mancini F.P., et al. Fatty streak formation occurs in human fetal aortas and is greatly enhanced by maternal hypercholesterolemia. Intimal accumulation of low density lipoprotein and its oxidation precede monocyte recruitment into early atherosclerotic lesions // *J Clin Invest.* 1997. Vol. 100, N 11. P. 2680–2690. doi: 10.1172/JCI119813
- 14.** Berenson G.S., Srinivasan S.R., Bao W., et al. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults // *N Engl J Med.* 1998. Vol. 338, N 23. P. 1650–1656. doi: 10.1056/NEJM199806043382302
- 15.** Bland J., Skordalaki A., Emery J.L. Early intimal lesions in the common carotid artery // *Cardiovasc Res.* 1986. Vol. 20, N 11. P. 863–868. doi: 10.1093/cvr/20.11.863
- 16.** Solberg L.A., Eggen D.A. Localization and sequence of development of atherosclerotic lesions in the carotid and vertebral arteries // *Circulation.* 1971. Vol. 43, N 5. P. 711–724. doi: 10.1161/01.CIR.43.5.711
- 17.** McGill H.C., McMahan C.A., Herderick E.E., et al. Origin of atherosclerosis in childhood and adolescence // *Am J Clin Nutr.* 2000. Vol. 72, N 5 Suppl. P. 1307S–1315S. doi: 10.1093/ajcn/72.5.1307s
- 18.** McMahan C.A. Risk scores predict atherosclerotic lesions in young people // *Arch Intern Med.* 2005. Vol. 165, N 8. P. 883–840. doi: 10.1001/archinte.165.8.883
- 19.** Maroules C.D., Rosero E., Ayers C., et al. Abdominal aortic atherosclerosis at mr imaging is associated with cardiovascular events: The Dallas Heart Study // *Radiology.* 2013. Vol. 269, N 1. P. 84–91. doi: 10.1148/radiol.13122707
- 20.** Critchley J.A., Capewell S. Mortality risk reduction associated with smoking cessation in patients with coronary heart disease: a systematic review // *JAMA.* 2003. Vol. 290, N 1. P. 86–90. doi: 10.1001/jama.290.1.86
- 21.** Gunnell D., Frankel S., Nanchahal K., et al. Childhood obesity and adult cardiovascular mortality: a 57-y follow-up study based on the Boyd Orr cohort // *Am J Clin Nutr.* 1998. Vol. 67, N 6. P. 1111–1118. doi: 10.1093/ajcn/67.6.1111
- 22.** Must A., Jacques P.F., Dallal G.E., et al. Long-term morbidity and mortality of overweight adolescents: a follow-up of the Harvard Growth Study of 1922 to 1935 // *N Engl J Med.* 1992. Vol. 327, N 19. P. 1350–1355. doi: 10.1056/NEJM199211053271904
- 23.** Barker D.J.P., Osmond C., Forsén T.J., et al. Trajectories of growth among children who have coronary events as adults // *N Engl J Med.* 2005. Vol. 353, N 17. P. 1802–1809. doi: 10.1056/NEJMoa044160
- 24.** Rich-Edwards J.W., Kleinman K., Michels K.B., et al. Longitudinal study of birth weight and adult body mass index in predicting risk of coronary heart disease and stroke in women // *BMJ.* 2005. Vol. 330, N 7500. P. 1115–1120. doi: 10.1136/bmj.38434.629630.E0
- 25.** Mansfield R., Cecula P., Pedraz C.T., et al. Impact of perinatal factors on biomarkers of cardiovascular disease risk in preadolescent children // *J Hypertens.* 2023. Vol. 41, N 7. P. 1059–1067. doi: 10.1097/HJH.0000000000003452
- 26.** Macmahon S. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias // *Lancet.* 1990. Vol. 335, N 8692. P. 765–774. doi: 10.1016/0140-6736(90)90878-9
- 27.** Leeson C.P.M., Whincup P.H., Cook D.G., et al. Flow-mediated dilation in 9- to 11-year-old children: the influence of intrauterine and childhood factors // *Circulation.* 1997. Vol. 96, N 7. P. 2233–2238. doi: 10.1161/01.CIR.96.7.2233
- 28.** Leeson C.P.M., Kattenhorn M., Morley R., et al. Impact of low birth weight and cardiovascular risk factors on endothelial function in early adult life // *Circulation.* 2001. Vol. 103, N 9. P. 1264–1268. doi: 10.1161/01.CIR.103.9.1264
- 29.** Skilton M.R., Evans N., Griffiths K.A., et al. Aortic wall thickness in newborns with intrauterine growth restriction // *Lancet.* 2005. Vol. 365, N 9469. P. 1484–1486. doi: 10.1016/S0140-6736(05)66419-7
- 30.** O'Leary D.H., Polak J.F., Kronmal R.A., et al. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults // *N Engl J Med.* 1999. Vol. 340, N 1. P. 14–22. doi: 10.1056/NEJM199901073400103
- 31.** Aggoun Y., Szezepanski I., Bonnet D. Noninvasive assessment of arterial stiffness and risk of atherosclerotic events in children // *Pediatr Res.* 2005. Vol. 58, N 2. P. 173–178. doi: 10.1203/01.PDR.0000170900.35571.CB
- 32.** Groner J.A., Joshi M., Bauer J.A. Pediatric precursors of adult cardiovascular disease: noninvasive assessment of early vascular changes in children and adolescents // *Pediatrics.* 2006. Vol. 118, N 4. P. 1683–1691. doi: 10.1542/peds.2005-2992
- 33.** Lundberg C., Hansen T., Ahlström H., et al. The relationship between carotid intima-media thickness and global atherosclerosis // *Clin Physiol Funct Imaging.* 2014. Vol. 34, N 6. P. 457–462. doi: 10.1111/cpf.12116
- 34.** Drole Torkar A., Plesnik E., Groselj U., et al. Carotid intima-media thickness in healthy children and adolescents: normative data and systematic literature review // *Front Cardiovasc Med.* 2020. Vol. 7, N 597768. doi: 10.3389/fcvm.2020.597768
- 35.** Urbina E.M., Williams R.V., Alpert B.S., et al. noninvasive assessment of subclinical atherosclerosis in children and adolescents: recommendations for standard assessment for clinical research: a scientific statement from the American Heart Association // *Hypertension.* 2009. Vol. 54, N 5. P. 919–950. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.192639
- 36.** Kusters D.M., Avis H.J., de Groot E., et al. Ten-year follow-up after initiation of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia // *JAMA.* 2014. Vol. 312, N 10. P. 1055. doi: 10.1001/jama.2014.8892
- 37.** Bots M.L., Evans G.W., Riley W.A., Grobbee D.E. Carotid intima-media thickness measurements in intervention studies: design options, progression rates, and sample size considerations: a point of view // *Stroke.* 2003. Vol. 34, N 12. P. 2985–2994. doi: 10.1161/01.STR.0000102044.27905.B5
- 38.** Moretti J.B., Michael R., Gervais S., et al. Normal pediatric values of carotid artery intima-media thickness measured by B-mode ultrasound and radiofrequency echo tracking respecting the consensus: a systematic review // *Eur Radiol.* 2024. Vol. 34, N 1. P. 654–666. doi: 10.1007/s00330-023-09994-2
- 39.** Baroncini L.A., Sylvestre Lde C., Pecoits Filho R. Assessment of intima-media thickness in healthy children aged 1 to 15 years // *Arq Bras Cardiol.* 2016. Vol. 106, N 4. P. 327–332. doi: 10.5935/abc.20160030
- 40.** Juonala M., Magnussen C.G., Venn A., et al. Influence of age on associations between childhood risk factors and carotid intima-media thickness in adulthood: the cardiovascular risk in young Finns study, the childhood determinants of adult health study, the Bogalusa heart study, and the Muscatine study for the international childhood cardiovascular Cohort (i3C) consortium // *Circulation.* 2010. Vol. 122, N 24. P. 2514–2520. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.966465
- 41.** Ryder J.R., Dengel D.R., Jacobs D.R., et al. Relations among adiposity and insulin resistance with flow-mediated dilation, carotid

- intima-media thickness, and arterial stiffness in children // *J Pediatr*. 2016. Vol. 168. P. 205–211. doi: 10.1016/j.jpeds.2015.08.034
42. Садыкова Д.И., Галимова Л.Ф., Леонтьева И.В., Слестникова Е.С. Оценка толщины комплекса интима-медиа у детей с семейной гиперхолестеринемией // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2018. Т. 5, № 63. С. 152–154. EDN: YMVGGD doi: 10.21508/1027-40652018-63-5-152-154
43. Tragomalou A., Paltoglou G., Manou M., et al. Non-traditional cardiovascular risk factors in adolescents with obesity and metabolic syndrome may predict future cardiovascular disease // *Nutrients*. 2023. Vol. 15, N 20. P. 4342–4350. doi: 10.3390/nu15204342
44. Kwak B.R., Bäck M., Bochaton-Piallat M.L., et al. Biomechanical factors in atherosclerosis: mechanisms and clinical implications // *Eur Heart J*. 2014. Vol. 35, N 43. P. 3013–3020. doi: 10.1093/eurheartj/ehu353
45. Steinberger J., Daniels S.R., Hagberg N., et al. Cardiovascular health promotion in children: challenges and opportunities for 2020 and beyond: a scientific statement from the American Heart Association // *Circulation*. 2016. Vol. 34, N 12. P. e236–e255. doi: 10.1161/CIR.0000000000000441
46. Gidding S.S., Bookstein L.C., Chomka E.V. Usefulness of electron beam tomography in adolescents and young adults with heterozygous familial hypercholesterolemia // *Circulation*. 1998. Vol. 98, N 23. P. 2580–2583. doi: 10.1161/01.CIR.98.23.2580
47. Gupta S., Berry J.D., Ayers C.R., et al. Left ventricular hypertrophy, aortic wall thickness, and lifetime predicted risk of cardiovascular disease // *JACC Cardiovasc Imaging*. 2010. Vol. 3, N 6. P. 605–613. doi: 10.1016/j.jcmg.2010.03.005
48. McCulloch M.A., Mauras N., Canas J.A., et al. Magnetic resonance imaging measures of decreased aortic strain and distensibility are proportionate to insulin resistance in adolescents with type 1 diabetes mellitus: T1DM adolescents and aortic compliance decrease // *Pediatr Diabetes*. 2015. Vol. 16, N 2. P. 90–97. doi: 10.1111/pedi.12241
49. Das S., Zhang S., Mitchell D., Gidding S.S. Metabolic syndrome with early aortic atherosclerosis in a child // *J Cardiometab Syndr*. 2006. Vol. 1, N 4. P. 286–287. doi: 10.1111/j.1559-4564.2006.05879.x
50. Alpert B.S., Collins R.T. Assessment of vascular function: pulse wave velocity // *J Pediatr*. 2007. Vol. 150, N 3. P. 219–220. doi: 10.1016/j.jpeds.2006.12.042
51. Im J.A., Lee J.W., Shim J.Y., et al. Association between brachial-ankle pulse wave velocity and cardiovascular risk factors in healthy adolescents // *J Pediatr*. 2007. Vol. 150, N 3. P. 247–251. doi: 10.1016/j.jpeds.2006.11.038
52. Корнева В.А., Кузнецова Т.Ю. Оценка показателей жесткости артериальной стенки при суточном мониторинге артериального давления // *Терапевтический архив*. 2016. Т. 88, № 9. С. 119–124. EDN: WTDAQJ doi: 10.17116/terarkh2016889119-124
53. Галимова Д.Ф., Садыкова Д.И., Слестникова Е.С., и др. Артериальная жесткость при семейной гиперхолестеринемии: есть ли риски в детском возрасте? // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2022. Т. 101, № 2. С. 44–49. EDN: XEDXUZ doi: 10.24110/0031-403X-2022-101-2-44-49
54. Бродовская Т.О. Влияние синдрома обструктивного апноэ сна, ассоциированного с ожирением на раннее сосудистое старение // *Вестник Дагестанской государственной медицинской академии*. 2018. Т. 4, № 29. С. 8–14. EDN: YSOJET
55. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2024. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/62_2 EDN: GUEWLU doi: 10.15829/1560-4071-2024-6117
56. The Reference Values for Arterial Stiffness' Collaboration. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: 'establishing normal and reference values' // *Eur Heart J*. 2010. Vol. 31, N 19. P. 2338–2350. doi: 10.1093/eurheartj/ehq165
57. Reusz G.S., Cseperekal O., Temmar M., et al. Reference values of pulse wave velocity in healthy children and teenagers // *Hypertension*. 2010. Vol. 56, N 2. P. 217–224. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.152686
58. Urbina E.M., Kimball T.R., Khoury P.R., et al. Increased arterial stiffness is found in adolescents with obesity or obesity-related type 2 diabetes mellitus // *J Hypertens*. 2010. Vol. 28, N 8. P. 1692–1698. doi: 10.1097/HJH.0b013e32833a6132
59. Azukaitis K., Jankauskiene A., Schaefer F., Shroff R. Pathophysiology and consequences of arterial stiffness in children with chronic kidney disease // *Pediatr Nephrol*. 2021. Vol. 36, N 7. P. 1683–1695. doi: 10.1007/s00467-020-04732-y
60. Bayman E., Drake A.J., Piyasena C. Prematurity and programming of cardiovascular disease risk: a future challenge for public health? // *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2014. Vol. 99, N 6. P. F510–F514. doi: 10.1136/archdischild-2014-306742
61. Bichali S., Bruel A., Boivin M., et al. Simplified pulse wave velocity measurement in children: Is the pOpmètre valid? // *PLoS One*. 2020. Vol. 15, N 3. P. e0230817. doi: 10.1371/journal.pone.0230817
62. Cai T.Y., Meroni A., Dissanayake H., et al. Validation of a cuff-based device for measuring carotid-femoral pulse wave velocity in children and adolescents // *J Hum Hypertens*. 2020. Vol. 34, N 4. P. 311–318. doi: 10.1038/s41371-019-0191-1
63. McCallinhardt P.E., Lee Y.U., Lee A., et al. Dissociation of pulse wave velocity and aortic wall stiffness in diabetic db/db mice: The influence of blood pressure // *Front Physiol*. 2023. Vol. 14. P. 1154454. doi: 10.3389/fphys.2023.1154454
64. Bruyndonckx L., Hoymans V.Y., Lemmens K., et al. Childhood obesity-related endothelial dysfunction: an update on pathophysiological mechanisms and diagnostic advancements // *Pediatr Res*. 2016. Vol. 79, N 6. P. 831–837. doi: 10.1038/pr.2016.22
65. Anderson T.J., Uehata A., Gerhard M.D., et al. Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations // *J Am Coll Cardiol*. 1995. Vol. 26, N 5. P. 1235–1241. doi: 10.1016/0735-1097(95)00327-4
66. Charakida M., Jones A., Falaschetti E., et al. Childhood obesity and vascular phenotypes // *J Am Coll Cardiol*. 2012. Vol. 60, N 25. P. 2643–2650. doi: 10.1016/j.jacc.2012.08.1017
67. Alpsy S., Akyuz A., Akkoyun D.C., et al. Is overweight a risk of early atherosclerosis in childhood? // *Angiology*. 2020. Vol. 71, N 5. P. 438–443. doi: 10.1177/0003319713476134
68. Mather K.J., Steinberg H.O., Baron A.D. Insulin resistance in the vasculature // *J Clin Invest*. 2013. Vol. 123, N 3. P. 1003–1004. doi: 10.1172/JCI67166
69. Cao L., Hou M., Zhou W., et al. Decreased flow-mediated dilatation in children with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis // *Angiology*. 2021. Vol. 72, N 10. P. 908–915. doi: 10.1177/00033197211010096
70. Kontos A., Pamula Y., Martin J., et al. Flow-mediated dilatation, using time course data, shows maturation of the brachial artery from young children to mid-adolescents // *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2015. Vol. 42, N 3. P. 240–245. doi: 10.1111/1440-1681.12349

REFERENCES

1. Skilton MR, Celermajer DS, Cosmi E, et al. Natural history of atherosclerosis and abdominal aortic intima-media thickness: rationale, evidence, and best practice for detection of atherosclerosis in the young. *JCM*. 2019;8(8):1201. doi: 10.3390/jcm8081201
2. Skilton MR. Intrauterine Risk factors for precocious atherosclerosis. *Pediatrics*. 2008;121(3):570–574. doi: 10.1542/peds.2007-1801
3. Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis: a report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation*. 1995;92(5):1355–1374. doi: 10.1161/01.CIR.92.5.1355
4. Stary HC, Blankenhorn DH, Chandler AB, et al. 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, American Heart Association. *Circulation*. 1992;85(1):391–405. doi: 10.1161/01.CIR.85.1.391
5. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report. *Pediatrics*. 2011;128(Suppl_5):S213–S256. doi: 10.1542/peds.2009-2107C
6. Ustiuzhanina MA, Kovtun OP. The new paradigm of childhood obesity: the role in causing of cardiovascular disease, approaches to prevention and treatment from the standpoint of evidence-based medicine. *Ural Medical Journal*. 2015;(4(127)):84–92. (In Russ.) EDN: UMBKHJ
7. Kozhevnikova OV, Namazova-Baranova LS, Abashidze EA, et al. On the development of cardiovascular diseases in children with sleep disorders. *Current Pediatrics*. 2016;14(6):638–644. EDN: VGREPV doi: 10.15690/vsp.v14i6.1471
8. Kozhevnikova OV, Namazova-Baranova LS, Margieva TV, et al. Night hemodynamic disorder risk factors and markers for patient-specific approach to cardiovascular disease prevention in children. *Pediatric pharmacology*. 2017;14(3):156–164. EDN: ZBMUPB doi: 10.15690/pf.v14i3.1739
9. Nakashima Y, Chen YX, Kinukawa N, Sueishi K. Distributions of diffuse intimal thickening in human arteries: preferential expression in atherosclerosis-prone arteries from an early age. *Virchows Arch*. 2002;441(3):279–288. doi: 10.1007/s00428-002-0605-1
10. Nakashima Y, Wight TN, Sueishi K. Early atherosclerosis in humans: role of diffuse intimal thickening and extracellular matrix proteoglycans. *Cardiovasc Res*. 2008;79(1):14–23. doi: 10.1093/cvr/cvn099
11. Fukuchi M, Watanabe J, Kumagai K, et al. Normal and oxidized low density lipoproteins accumulate deep in physiologically thickened intima of human coronary arteries. *Lab Invest*. 2002;82(10):1437–1447. doi: 10.1097/01.lab.0000032546.01658.5d
12. Napoli C, Glass CK, Witztum JL, et al. Influence of maternal hypercholesterolaemia during pregnancy on progression of early atherosclerotic lesions in childhood: Fate of Early Lesions in Children (FELIC) study. *Lancet*. 1999;354(9186):1234–1241. doi: 10.1016/S0140-6736(99)02131-5
13. Napoli C, D'Armiento FP, Mancini FP, et al. Fatty streak formation occurs in human fetal aortas and is greatly enhanced by maternal hypercholesterolemia. Intimal accumulation of low density lipoprotein and its oxidation precede monocyte recruitment into early atherosclerotic lesions. *J Clin Invest*. 1997;100(11):2680–2690. doi: 10.1172/JCI119813
14. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, et al. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. *N Engl J Med*. 1998;338(23):1650–1656. doi: 10.1056/NEJM199806043382302
15. Bland J, Skordalaki A, Emery JL. Early intimal lesions in the common carotid artery. *Cardiovasc Res*. 1986;20(11):863–868. doi: 10.1093/cvr/20.11.863
16. Solberg LA, Eggen DA. Localization and sequence of development of atherosclerotic lesions in the carotid and vertebral arteries. *Circulation*. 1971;43(5):711–724. doi: 10.1161/01.CIR.43.5.711
17. McGill HC, McMahan CA, Herderick EE, et al. Origin of atherosclerosis in childhood and adolescence. *Am J Clin Nutr*. 2000;72(5 Suppl):1307S–1315S. doi: 10.1093/ajcn/72.5.1307s
18. McMahan CA. Risk scores predict atherosclerotic lesions in young people. *Arch Intern Med*. 2005;165(8):883. doi: 10.1001/archinte.165.8.883
19. Maroules CD, Rosero E, Ayers C, et al. Abdominal aortic atherosclerosis at mr imaging is associated with cardiovascular events: The Dallas Heart Study. *Radiology*. 2013;269(1):84–91. doi: 10.1148/radiol.13122707
20. Critchley JA, Capewell S. Mortality risk reduction associated with smoking cessation in patients with coronary heart disease: a systematic review. *JAMA*. 2003;290(1):86. doi: 10.1001/jama.290.1.86
21. Gunnell D, Frankel S, Nanchahal K, et al. Childhood obesity and adult cardiovascular mortality: a 57-y follow-up study based on the Boyd Orr cohort. *Am J Clin Nutr*. 1998;67(6):1111–1118. doi: 10.1093/ajcn/67.6.1111
22. Must A, Jacques PF, Dallal GE, et al. Long-term morbidity and mortality of overweight adolescents: a follow-up of the Harvard Growth Study of 1922 to 1935. *N Engl J Med*. 1992;327(19):1350–1355. doi: 10.1056/NEJM199211053271904
23. Barker DJP, Osmond C, Forsén TJ, et al. Trajectories of growth among children who have coronary events as adults. *N Engl J Med*. 2005;353(17):1802–1809. doi: 10.1056/NEJMoa044160
24. Rich-Edwards JW, Kleinman K, Michels KB, et al. Longitudinal study of birth weight and adult body mass index in predicting risk of coronary heart disease and stroke in women. *BMJ*. 2005;330(7500):1115. doi: 10.1136/bmj.38434.629630.E0
25. Mansfield R, Cecula P, Pedraz CT, et al. Impact of perinatal factors on biomarkers of cardiovascular disease risk in preadolescent children. *J Hypertens*. 2023;41(7):1059–1067. doi: 10.1097/HJH.0000000000003452
26. Macmahon S. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet*. 1990;335(8692):765–774. doi: 10.1016/0140-6736(90)90878-9
27. Leeson CPM, Whincup PH, Cook DG, et al. Flow-mediated dilation in 9- to 11-year-old children: the influence of intrauterine and childhood factors. *Circulation*. 1997;96(7):2233–2238. doi: 10.1161/01.CIR.96.7.2233
28. Leeson CPM, Kattenhorn M, Morley R, et al. Impact of low birth weight and cardiovascular risk factors on endothelial function in early adult life. *Circulation*. 2001;103(9):1264–1268. doi: 10.1161/01.CIR.103.9.1264
29. Skilton MR, Evans N, Griffiths KA, et al. Aortic wall thickness in newborns with intrauterine growth restriction. *Lancet*. 2005;365(9469):1484–1486. doi: 10.1016/S0140-6736(05)66419-7
30. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, et al. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial

- infarction and stroke in older adults. *N Engl J Med.* 1999;340(1):14–22. doi: 10.1056/NEJM199901073400103
31. Aggoun Y, Szezepanski I, Bonnet D. Noninvasive assessment of arterial stiffness and risk of atherosclerotic events in children. *Pediatr Res.* 2005;58(2):173–178. doi: 10.1203/01.PDR.0000170900.35571.CB
32. Groner JA, Joshi M, Bauer JA. Pediatric precursors of adult cardiovascular disease: noninvasive assessment of early vascular changes in children and adolescents. *Pediatrics.* 2006;118(4):1683–1691. doi: 10.1542/peds.2005-2992
33. Lundberg C, Hansen T, Ahlström H, et al. The relationship between carotid intima-media thickness and global atherosclerosis. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2014;34(6):457–462. doi: 10.1111/cpf.12116
34. Drole Torkar A, Plesnik E, Groselj U, et al. Carotid intima-media thickness in healthy children and adolescents: normative data and systematic literature review. *Front Cardiovasc Med.* 2020;7:597768. doi: 10.3389/fcvm.2020.597768
35. Urbina EM, Williams RV, Alpert BS, et al. Noninvasive assessment of subclinical atherosclerosis in children and adolescents: recommendations for standard assessment for clinical research: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension.* 2009;54(5):919–950. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.192639
36. Kusters DM, Avis HJ, de Groot E, et al. Ten-year follow-up after initiation of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia. *JAMA.* 2014;312(10):1055. doi: 10.1001/jama.2014.8892
37. Bots ML, Evans GW, Riley WA, Grobbee DE. Carotid intima-media thickness measurements in intervention studies: design options, progression rates, and sample size considerations: a point of view. *Stroke.* 2003;34(12):2985–2994. doi: 10.1161/01.STR.0000102044.27905.B5
38. Moretti JB, Michael R, Gervais S, et al. Normal pediatric values of carotid artery intima-media thickness measured by B-mode ultrasound and radiofrequency echo tracking respecting the consensus: a systematic review. *Eur Radiol.* 2024;34(1):654–666. doi: 10.1007/s00330-023-09994-2
39. Baroncini LA, Sylvestre Lde C, Pecoits Filho R. Assessment of intima-media thickness in healthy children aged 1 to 15 years. *Arq Bras Cardiol.* 2016. doi: 10.5935/abc.20160030
40. Juonala M, Magnussen CG, Venn A, et al. Influence of age on associations between childhood risk factors and carotid intima-media thickness in adulthood: the cardiovascular risk in young Finns study, the childhood determinants of adult health study, the Bogalusa heart study, and the Muscatine study for the international childhood cardiovascular cohort (i3c) consortium. *Circulation.* 2010;122(24):2514–2520. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.966465
41. Ryder JR, Dengel DR, Jacobs DR, et al. Relations among adiposity and insulin resistance with flow-mediated dilation, carotid intima-media thickness, and arterial stiffness in children. *J Pediatr.* 2016;168:205–211. doi: 10.1016/j.jpeds.2015.08.034
42. Sadykova DI, Galimova LF, Leontyeva IV, Slastnikova ES. Estimation of the thickness of the intima-media complex in children with familial hypercholesterolemia. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics.* 2018;63(5):152–154. EDN: YMVGGD doi: 10.21508/1027-40652018-63-5-152-154
43. Tragomalou A, Paltoglou G, Manou M, et al. Non-traditional cardiovascular risk factors in adolescents with obesity and metabolic syndrome may predict future cardiovascular disease. *Nutrients.* 2023;15(20):4342. doi: 10.3390/nu15204342
44. Kwak BR, Bäck M, Bochaton-Piallat ML, et al. Biomechanical factors in atherosclerosis: mechanisms and clinical implications. *Eur Heart J.* 2014;35(43):3013–3020. doi: 10.1093/eurheartj/ehu353
45. Steinberger J, Daniels SR, Hagberg N, et al. Cardiovascular health promotion in children: challenges and opportunities for 2020 and beyond: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2016;134(12):e236–e255. doi: 10.1161/CIR.0000000000000441
46. Gidding SS, Bookstein LC, Chomka EV. Usefulness of electron beam tomography in adolescents and young adults with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation.* 1998;98(23):2580–2583. doi: 10.1161/01.CIR.98.23.2580
47. Gupta S, Berry JD, Ayers CR, et al. Left ventricular hypertrophy, aortic wall thickness, and lifetime predicted risk of cardiovascular disease. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2010;3(6):605–613. doi: 10.1016/j.jcmg.2010.03.005
48. McCulloch MA, Mauras N, Canas JA, et al. Magnetic resonance imaging measures of decreased aortic strain and distensibility are proportionate to insulin resistance in adolescents with type 1 diabetes mellitus: T1DM adolescents and aortic compliance decrease. *Pediatr Diabetes.* 2015;16(2):90–97. doi: 10.1111/pedi.12241
49. Das S, Zhang S, Mitchell D, Gidding SS. Metabolic syndrome with early aortic atherosclerosis in a child. *J Cardiometab Syndr.* 2006;1(4):286–287. doi: 10.1111/j.1559-4564.2006.05879.x
50. Alpert BS, Collins RT. Assessment of vascular function: pulse wave velocity. *J Pediatr.* 2007;150(3):219–220. doi: 10.1016/j.jpeds.2006.12.042
51. Im JA, Lee JW, Shim JY, et al. Association between brachial-ankle pulse wave velocity and cardiovascular risk factors in healthy adolescents. *J Pediatr.* 2007;150(3):247–251. doi: 10.1016/j.jpeds.2006.11.038
52. Korneva VA, Kuznetzova TYu. Assessment of arterial wall stiffness by 24-hour blood pressure monitoring. *Terapevticheskie Arkhiv.* 2016;88(9):119–124. EDN: WTDAQJ doi: 10.17116/terarkh2016889119-124
53. Galimova LF, Sadykova DI, Slastnikova ES, et al. Arterial stiffness in familial hypercholesterolemia: are there any risks in childhood? *Pediatrics.* 2022;101(2):44–49. EDN: XEDXUZ doi: 10.24110/0031-403X-2022-101-2-44-49
54. Brodovskaya TO. Obstructive sleep apnea associated with obesity impact in early vascular aging. *Bulletin of the Dagestan State Medical Academy.* 2018;4(29):8–14. EDN: YSOJET
55. 2024 Clinical practice guidelines for Hypertension in adults. Available from: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/62_2 (In Russ.) EDN: GUEWLU doi: 10.15829/1560-4071-2024-6117
56. The Reference Values for Arterial Stiffness' Collaboration. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: 'establishing normal and reference values.' *Eur Heart J.* 2010;31(19):2338–2350. doi: 10.1093/eurheartj/ehq165
57. Reusz GS, Cseperekal O, Temmar M, et al. Reference values of pulse wave velocity in healthy children and teenagers. *Hypertension.* 2010;56(2):217–224. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.152686
58. Urbina EM, Kimball TR, Khoury PR, et al. Increased arterial stiffness is found in adolescents with obesity or obesity-related type 2 diabetes mellitus. *J Hypertens.* 2010;28(8):1692–1698. doi: 10.1097/HJH.0b013e32833a6132
59. Azukaitis K, Jankauskiene A, Schaefer F, Shroff R. Pathophysiology and consequences of arterial stiffness in children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol.* 2021;36(7):1683–1695. doi: 10.1007/s00467-020-04732-y
60. Bayman E, Drake AJ, Piyasena C. Prematurity and programming of cardiovascular disease risk: a future challenge for public health? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2014;99(6):F510–F514. doi: 10.1136/archdischild-2014-306742
61. Bichali S, Bruel A, Boivin M, et al. Simplified pulse wave velocity measurement in children: Is the pOpmètre valid? *PLoS One.* 2020;15(3):e0230817. doi: 10.1371/journal.pone.0230817

- 62.** Cai TY, Meroni A, Dissanayake H, et al. Validation of a cuff-based device for measuring carotid-femoral pulse wave velocity in children and adolescents. *J Hum Hypertens.* 2020;34(4):311–318. doi: 10.1038/s41371-019-0191-1
- 63.** McCallinart PE, Lee YU, Lee A, et al. Dissociation of pulse wave velocity and aortic wall stiffness in diabetic db/db mice: The influence of blood pressure. *Front Physiol.* 2023;14:1154454. doi: 10.3389/fphys.2023.1154454
- 64.** Bruyndonckx L, Hoymans VY, Lemmens K, et al. Childhood obesity-related endothelial dysfunction: an update on pathophysiological mechanisms and diagnostic advancements. *Pediatr Res.* 2016;79(6):831–837. doi: 10.1038/pr.2016.22
- 65.** Anderson TJ, Uehata A, Gerhard MD, et al. Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations. *J Am Coll Cardiol.* 1995;26(5):1235–1241. doi: 10.1016/0735-1097(95)00327-4
- 66.** Charakida M, Jones A, Falaschetti E, et al. Childhood obesity and vascular phenotypes. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(25):2643–2650. doi: 10.1016/j.jacc.2012.08.1017
- 67.** Alpsoy S, Akyuz A, Akkoyun DC, et al. Is overweight a risk of early atherosclerosis in childhood? *Angiology.* 2020;71(5):438–443. doi: 10.1177/0003319713476134
- 68.** Mather KJ, Steinberg HO, Baron AD. Insulin resistance in the vasculature. *J Clin Invest.* 2013;123(3):1003–1004. doi: 10.1172/JCI67166
- 69.** Cao L, Hou M, Zhou W, et al. Decreased flow-mediated dilatation in children with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Angiology.* 2021;72(10):908–915. doi: 10.1177/00033197211010096
- 70.** Kontos A, Pamula Y, Martin J, et al. Flow-mediated dilatation, using time course data, shows maturation of the brachial artery from young children to mid-adolescents. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2015;42(3):240–245. doi: 10.1111/1440-1681.12349

ОБ АВТОРАХ

Татьяна Александровна Рязанова;

ORCID: 0000-0002-2332-8602;

e-mail: tatianadgb11@mail.ru

*** Маргарита Александровна Устюжанина,**

канд. мед. наук, доцент;

адрес: Россия, 620028, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3;

ORCID: 0000-0002-4285-6902;

eLibrary SPIN: 5438-4476;

e-mail: ustmargarita@mail.ru

Ольга Петровна Ковтун, д-р мед. наук,

профессор, академик РАН;

ORCID: 0000-0002-5250-7351;

eLibrary SPIN: 9919-9048;

e-mail: usma@usma.ru

Татьяна Олеговна Бродовская,

д-р мед. наук, доцент;

ORCID: 0000-0002-2847-4422;

eLibrary SPIN: 7798-7054;

e-mail: tbrod80@gmail.com

AUTHORS INFO

Tatyana A. Ryazanova, MD;

ORCID: 0000-0002-2332-8602;

e-mail: tatianadgb11@mail.ru

*** Margarita A. Ustyuzhanina,**

MD, Cand. Sci. (Medicine), Assistant Professor;

address: 3 Repina St., Yekaterinburg, 620028, Russia;

ORCID: 0000-0002-4285-6902;

eLibrary SPIN: 5438-4476;

e-mail: ustmargarita@mail.ru

Olga P. Kovtun, MD, Dr. Sci. (Medicine),

Professor, Academician of the RAS;

ORCID: 0000-0002-5250-7351;

eLibrary SPIN: 9919-9048;

e-mail: usma@usma.ru

Tatyana O. Brodovskaya,

MD, Dr. Sci. (Medicine), Assistant Professor;

ORCID: 0000-0002-2847-4422;

eLibrary SPIN: 7798-7054;

e-mail: tbrod80@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author