



УДК: 616.13.002.2-004.6

<http://dx.doi.org/10.26787/nydha-2686-6838-2019-21-8-10-16>

## СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ОЦЕНКЕ СОСУДИСТОГО ВОЗРАСТА

**Туктаров<sup>1,2</sup> А.М., Филиппов<sup>1,2</sup> А.Е., Обрезан<sup>1</sup> А.А.**

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный университет,  
г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>2</sup> ООО «Международный медицинский центр «СОГАЗ», г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

## MODERN APPROACHES TO EVALUATING VASCULAR AGE

**Tuktarov<sup>1,2</sup> A.M., Filippov<sup>1,2</sup> A.E., Obrezan<sup>1</sup> A.A.**

<sup>1</sup> St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russian Federation

<sup>2</sup> LLC International Medical Center SOGAZ, St. Petersburg, Russian Federation

**Аннотация.** На сегодняшний день, в связи с развитием концепции сосудистого возраста, как нового метода оценки сердечно-сосудистого риска, растет потребность в способах его определения. Целью данного обзора является освещение современных подходов к оценке «сосудистого возраста». Обсуждены косвенные (по циркулирующим биомаркерам) и прямые (по тканевым маркерам) методы оценки сосудистого возраста, рассмотрена их диагностическая и прогностическая значимость. Есть основания полагать, что артериальные тканевые маркеры (амплитудные характеристики контурного анализа пульсовой волны, толщина комплекса «интима-медиа сонных артерий», маркеры диастолической функции левого желудочка сердца и др.), возможно, более специфичны и значимы, так как они отражают суммарное влияние как хорошо известных «контролируемых», так и не контролируемых факторов риска. Кроме того, с помощью сосудистого возраста врач может объяснить пациенту о долгосрочных последствиях его образа жизни и связанных с ним факторов риска, а также о существенном снижении риска сердечно-сосудистых заболеваний, которое может быть достигнуто при ранних изменениях образа жизни и, где это уместно, с помощью лекарственной терапии.

**Ключевые слова:** факторы риска, сосудистый возраст, сосудистое старение, жесткость сосудов, скорость распространения пульсовой волны

**Annotation.** Nowadays, due to the development of the blood vessels' age conception as a new cardio-vascular risk evaluation tool, demand of methods determining the age of blood vessels' is growing. The purpose of this review is to present modern approaches to "the vessels' age evaluation". Indirect (by circulating biomarkers) and direct (by tissue's markers) methods of blood vessels' evaluation are discussed, their diagnostic and prognostic significance is reviewed. There is a reason to believe that artery tissue's markers (amplitude characteristics of contour analysis of a pulse wave, the thickness of "Intimae - media carotid arteries complex" are markers of the diastolic function of left heart ventricle, etc) are perhaps more specific and meaningful because they show total impact of well known "controlled" and "uncontrolled" risk factors. In addition, with vessels' age doctor is able to explain patient about long-term consequences of his life style and related risk factors as well as significant risk decrease of cardio-vascular disease development that can be achieved by early changes of life style, and where appropriate, by pharmacological treatment.

**Key words:** risk factors, vascular age, vascular aging, vascular stiffness, pulse wave velocity

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

## REFERENCES

- [1] Cardiovascular disease in Europe: Epidemiological update 2016 / N. Townsend, L. Wilson, P. Bhatnagar [et al.] // Eur. Heart J. 2016. 37(42). P. 3232–3245.
- [2] Arterial ageing: from endothelial dysfunction to vascular calcification / M. Tesaro, A. Mauriello, V. Rovella [et al.] // J. Intern. Med. 2017. 281(5). P. 471–482.
- [3] General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study / R.B. Sr D'Agostino, R.S. Vasan [et al.] // Circulation. 2008. 117(6). P. 743–753.



- [4] Cuende J.I., Cuende N., Calaveras-Lagartos J. How to calculate vascular age with the SCORE project scales: a new method of cardiovascular risk evaluation // *Eur. Heart J.* 2010. 31(19). P. 2351–2358.
- [5] 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR) / M.F. Piepoli, A.W. Hoes, S. Agewall [et al.] // *Eur Heart J.* 2016. 37(29). P. 2315–2381.
- [6] ASCORE: an up-to-date cardiovascular risk score for hypertensive patients reflecting contemporary clinical practice developed using the (ASCOT-BPLA) trial data / D. Prieto-Merino, J. Dobson, A.K. Gupta [et al.] // *J Hum Hypertens.* 2013. 27(8). P. 492–496.
- [7] Joint British Societies' consensus recommendations for the prevention of cardiovascular disease (JBS3) // *Heart.* 2014. 100. ii1-ii67. URL: <http://dx.doi.org/10.1136/heartjnl-2014-305693> (дата обращения: 12.04.2019)
- [8] The role of vascular biomarkers for primary and secondary prevention. A position paper from the European Society of Cardiology Working Group on peripheral circulation: Endorsed by the Association for Research into Arterial Structure and Physiology (ARTERY) Society / C. Vlachopoulos, P. Xaplanteris, V. Aboyans [et al.] // *Atherosclerosis.* 2015. 241(2). P. 507–532.
- [9] Stein J.H., Korcarz C.E., Post W.S. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: summary and discussion of the American Society of Echocardiography consensus statement // *Prev Cardiol.* 2009. 12(1). P. 34–38.
- [10] Carotid intima-media thickness progression to predict cardiovascular events in the general population (the PROG-IMT collaborative project): a meta-analysis of individual participant data / M.W. Lorenz, J.F. Polak, M. Kavousi [et al.] // *Lancet.* 2012. - 379(9831). - P.2053–2062.
- [11] Vascular age: integrating carotid intima-media thickness measurements with global coronary risk assessment / J. Stein, M. Fraizer, S. Aeschlimann [et al.] // *Clin Cardiol.* 2004. 27(7). P. 388–392.
- [12] Vascular age to determine cardiovascular disease risk: A systematic review of its concepts, definitions, and clinical applications / K.A. Groenewegen, H.M. den Ruijter, G. Pasterkamp [et al.] // *Eur J Prev Cardiol.* 2016. 23(3). P. 264–274.
- [13] Relationship of Arterial Stiffness Index and Pulse Pressure With Cardiovascular Disease and Mortality / M.A. Said, R.N. Eppinga, E. Lipsic [et al.] // *J Am Heart Assoc.* 2018. 7(2). URL: <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.007621> (дата обращения: 02.03.2019)
- [14] Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with brachial-ankle elasticity index: a systematic review and meta-analysis / C. Vlachopoulos, K. Aznaouridis, D. Terentes-Printzios [et al.] // *Hypertension.* 2012. 60. P. 556–562.
- [15] 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). P. 2338–2350.
- [16] Longitudinal trajectories of arterial stiffness and the role of blood pressure: the Baltimore Longitudinal Study of Aging / M. AlGhatrif, J.B. Strait, C.H. Morrell [et al.] // *Hypertension.* 2013. 62(5). P. 934–941.
- [17] Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham Heart Study / G.F. Mitchell, S.J. Hwang, R.S. Vasan [et al.] // *Circulation.* 2010. - 121(4). - P. 505–511.
- [18] Hong K.S., Park K.T., Ahn J.M. Aging Index using Photoplethysmography for a Healthcare Device: Comparison with Brachial-Ankle Pulse Wave Velocity // *Healthc Inform Res.* 2015. 21(1). P. 30–34.
- [19] Paradkar N., Chowdhury S.R. Coronary artery disease detection using photoplethysmography // 2017 39th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC); July 2017; Jeju Island, Republic of Korea. P. 100–103.
- [20] Normal vascular aging: differential effects on wave reflection and aortic pulse wave velocity: the Anglo-Cardiff Collaborative Trial (ACCT) / C.M. McEniery, I.R. Hall, A. Qasem [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* 2005. - 46(9). P. 1753–1760.
- [21] Interplay between arterial stiffness and diastolic function: a marker of ventricular-vascular coupling / C. Zito [et al.] // *J Cardiovasc Med.* 2014. 15(11). P. 788–796.
- [22] Effect of age and sex on echocardiographic left ventricular diastolic function parameters in patients with preserved ejection fraction and normal valvular function / J.C. Carvalho, P. Farand, H.D. Do [et al.] // *Cardiol J.* 2013. 20(5). P. 513–518.
- [23] Left Ventricular Diastolic Dysfunction in the Community: Impact of Diagnostic Criteria on the Burden, Correlates, and Prognosis / M. Nayor, L.L. Cooper, D.M. Enserro [et al.] // *J Am Heart Assoc.* 2018. 7(11): e008291 URL: <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.008291> (дата обращения: 02.03.2019)



- [24] New index of "cardiac age" derived from echocardiography: Influence of hypertension and comparison with pulse wave velocity / H. Masugata, S. Shoichi, G. Fuminori [et al.] // *Hypertens Res.* 2008. 31(8). P. 1573 - 1581.
- [25] Nilsson P.M., Tufvesson H., Leosdottir M., Melander O. Telomeres and cardiovascular disease risk: an update 2013 // *Transl Res.* 2013. 162(6). P. 371–380.
- [26] Sequence variation in telomerase reverse transcriptase (TERT) as a determinant of risk of cardiovascular disease: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study / J. Bressler, N. Franceschini, E.W. Demerath [et al.] // *BMC Med Genet.* 2015. 16. P. 52.
- [27] The association of telomere attrition with first-onset stroke in Southern Chinese: a case-control study and meta-analysis / J. Li, ... L. Li [et al.] // *Sci Rep.* 2018. 8(1). P. 2290.
- [28] Obesity, cigarette smoking, and telomere length in women / A.M.Valdes, T. Andrew, J.P. Gardner [et al.] // *Lancet.* 2005. 366(9486). P. 662-664.

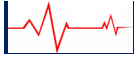
**Введение.** Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смерти во всем мире. По оценкам, в 2016 году от ССЗ умерло 17,9 миллионов человек, что составило 31% всех случаев смерти в мире, при этом 85% из них произошло в результате сердечного приступа и инсульта [1]. Прогнозирование возникновения ССЗ в будущем у практически бессимптомных субъектов остается серьезной проблемой в современной кардиологии. Возраст является высокопрогнозирующим фактором риска развития ССЗ. В основе их развития лежит сосудистое старение, которое характеризуется постепенным изменением структуры и функции сосудов. Патоморфологическим субстратом артериального старения является артериосклероз - возраст-зависимый процесс, характеризующийся постепенным уменьшением в сосудистой стенке содержания эластина и повышением содержания коллагена [2]. Данный процесс охватывает два различных поражения: 1) фиброзно-мышечную пролиферацию интимы, «гиперпластический тип» и 2) осаждение аморфного материала в стенке артериол, «гиалиновый тип». В результате подобных преобразований, связанных с изменением структуры и функции сосудов, происходит снижение артериального комплаенса и повышение артериальной жесткости. Несмотря на растущий интерес к оценке сосудистого возраста (СВ), нет единого мнения относительно его определения.

Первый подход заключается в косвенной оценке по циркулирующим биомаркерам.

В публикации D'Agostino была предложена методика оценки СВ на основе Фрамингемской шкалы риска для пациентов в возрасте от 30 до 74 лет, включающая традиционные факторы риска ССЗ, такие как пол, возраст, общий холестерин (ОХС) и холестерин липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), систолическое артериальное давление (САД), лечение гипертонии, курение и диабетический статус. С помощью разработанных авторами таблиц, балл, полученный при оценке Фрамингемской шкалы, трансформируется в уровень риска, которому соответствует определенный возраст [3].

В 2010 году опубликованы результаты исследования, в котором для определения СВ был разработан алгоритм на основе шкалы SCORE у пациентов моложе 65 лет, используя классические ФР (возраст, пол, курение, ОХС, САД) [4]. Данные о сосудистом возрасте представлены в виде таблиц, чтобы их можно было использовать в сочетании с таблицами риска сердечно-сосудистых заболеваний. Алгоритм был включен в рекомендации ЕОК по профилактике ССЗ в качестве инструмента, позволяющего пациентам лучше понимать риск развития ССЗ даже при невысоких значениях абсолютного риска [5].

В 2013 году на основании результатов 5-летнего наблюдения за участниками исследования ASCOT-BPLA (n=15955) без анамнеза предшествующих ССЗ был разработан алгоритм оценки СВ у пациентов с артериальной гипертензией, получающих антигипертензивную терапию (АГТ), который получил название ASCORE [6]. Модель конечного риска (ASCORE) включала как классические ФР, так и диабет, АГТ, показатели глюкозы и креатинина натощак. Также была создана упрощенная модель (ASCORE-S), исключая лабораторные переменные.



В 2014 году Объединенные британские общества по профилактике ССЗ опубликовали рекомендации (JBS3), которые ввели новый калькулятор риска с использованием алгоритма QRisk. Новый калькулятор JBS3 был разработан для определения «возраста сердца», отображаемого вместе с 10-летним риском развития ССЗ [7]. Калькулятор риска JBS3 должен помочь людям понять, почему они должны начать изменять образ жизни, когда они должны начать и что они должны делать. Это также поможет врачам участвовать в этом важном диалоге со своими пациентами разной возрастной группы.

Таким образом, с позиции современных представлений о риске стратификации, хронологический возраст «идеального пациента» совпадает с сосудистым возрастом при отсутствии у него модифицируемых ФР и не совпадает при их наличии, что расценивается как раннее артериальное старение. Трансформация абстрактной величины абсолютного риска в более понятный для восприятия параметр – возраст, может стать важным инструментом коммуникации для повышения приверженности пациента к рекомендациям по изменению образа жизни и терапии.

Однако данный подход имеет свои ограничения. Во-первых, его можно применить в ограниченной возрастной категории лиц, в результате не все пациенты могут быть стратифицированы по факторам риска. Во-вторых, не все шкалы могут быть использованы для оценки СВ, если у пациента в анамнезе инфаркт миокарда, инсульт, сосудистые вмешательства. В-третьих, при разной методике могут быть получены неоднозначные результаты, что будет способствовать неверной интерпретации сердечно-сосудистого риска. В связи с чем разрабатываются новые методы оценки СВ, способных более точно оценить состояние сердечно-сосудистой системы и определить дальнейшую тактику ведения.

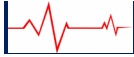
Второй путь – оценка артериального возраста по тканевым маркерам (толщина комплекса «интима-медиа» сонных артерий, скорость распространения пульсовой волны, дистолическая функция левого желудочка и некоторые другие). В этом варианте тканевые маркеры рассматриваются как функция накопления повреждающего действия как хорошо известных «контролируемых», так и не контролируемых ФР. Эти маркеры должны иметь естественную возрастную динамику: градация тканевого маркера (ФР) должна изменяться с возрастом.

Толщина комплекса интима медиа (ТКИМ) измеряется с помощью ультразвукового исследования в В-режиме с цветным доплеровским картированием потока на общей сонной артерии (ОСА) как расстояние от интимы до адвентициального слоя. ТКИМ легче всего измеряется в дистальном сегменте ОСА, но прогноз риска должен основываться на тщательном сканировании сонных артерий для выявления наличия бляшек и на измерении ТКИМ ОСА. В последнее время все больше внимания уделяется разработке протоколов для точной оценки показателя ТКИМ, которые являются шагами к стандартизации и, в результате, более правильной интерпретации полученных результатов [8].

В 2009 году американским обществом эхокардиографии было предложено оценивать ТКИМ в перцентилях. Достоверно высокими, изменяющими категорию риска пациента, считаются значения ТКИМ  $\geq 75$ -го перцентиля с коррекцией по возрасту и полу [9].

ТКИМ ОСА широко используется в качестве суррогатного маркера атеросклероза, учитывая его прогностическую связь с ССЗ. Мета-анализ 16 исследований с 36 984 участниками показал увеличение риска возникновения сердечно-сосудистых событий на 16% при увеличении ТКИМ на 0,1 мм [10].

В 2004 году был разработан первый подход к оценке СВ на основании измерения ТКИМ сонных артерий. Stein J. и его коллеги, используя данные исследования ARIC (the Atherosclerosis Risk in Communities), определили СВ на основе номограмм ТКИМ с учетом пола, возраста и расы. Субъект с ТКИМ выше среднего считается старше, а человек с ТКИМ ниже среднего считается



моложе. Например, ТКИМ равен 0,8 мм у мужчины 45 лет. При проецировании данной величины на ось 50-го перцентиля подобная величина ТКИМ характерна для здорового мужчины 60 лет. Следовательно СВ пациента составляет 60 лет [11]. Данный показатель может использоваться в качестве инструмента коммуникации или в качестве замены хронологического возраста в моделях прогнозирования риска. В ряде исследований эта концепция применялась в различных клинических условиях [12].

«Золотым стандартом» для измерения артериальной жесткости является определение скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) на участке от общей сонной до бедренной артерии. Это самый простой, неинвазивный и воспроизводимый метод. СРПВ обычно измеряется с использованием метода «foot-to-foot», т.е. от основания зарегистрированной в одной точке волны до основания другой.

В ряде исследований было количественно оценено прогностическое значение СРПВ в развитии ССЗ [13]. В частности, обзор мета-анализов показал, что каждое увеличение СРПВ на 1 м/с, скорректированное по возрасту, полу и факторам риска, было связано с увеличением риска развития ССЗ на 14%, сердечно-сосудистой смертностью на 15% и общей смертностью на 15% [14]. Первичным критерием синдрома раннего сосудистого старения считается отклонение СРВ на 2 стандартных отклонения от средних значений, что соответствует значениям СРВ от 10 до 90 перцентиля.

На основании результатов многоцентрового исследования (n=11092) установлены нормальные и референтные значения показателя кФСРПВ для каждого возрастного диапазона лиц без ФР и асимптомных в отношении ССЗ [15]. Большое проспективное когортное исследование (n=775) (the Baltimore Longitudinal Study of Aging) также подтвердило, что СРПВ увеличивается с возрастом у обоих полов. Также было показано, что систолическое артериальное давление является одним из основных детерминант влияющих на скорости пульсовой волны, которое существует даже в предгипертензивном диапазоне [16].

Ряд исследований показал, что пациенты с промежуточным риском могут быть переклассифицированы в категорию высокого или низкого риска ССЗ при измерении артериальной жесткости. В частности, отмеченный подход был использован в исследовании [17]; показавший, что 15,7% пациентов со средним риском по шкале Framingham могут быть переклассифицированы в высокую (14,3%) или низкую (1,4%) категорию риска.

Активно обсуждается диагностическое и прогностическое значение контурного анализа пульсовой волны (ПВ), оцененного посредством фотоплатизмографии (ФПГ). Сигнал формируется благодаря изменению пульсового объема кровотока на измеряемом участке. Форма пульсовой волны объёма, которую регистрирует оптический датчик, определяется сократительной способностью левого желудочка сердца и вязко-эластичными свойствами крупных проводящих артерий. Максимальное влияние на формирование сигнала оказывают эластичные свойства аорты. Основными преимуществами данного метода являются простота и повторяемость исследования. Как показывают недавно завершённые исследования, некоторые фотоплатизмографические показатели второй производной от скорости, а именно возрастной индекс, обладает лучшей воспроизводимостью [18]. Кроме того, возрастной индекс, в отличие от СРВ, мало зависит от уровня АД.

Основные показатели, оцениваемые при данном методе: индекс жесткости и тип пульсовой волны, отражающие артериальную ригидность; возрастной индекс и индекс аугментации, отражающие амплитудные характеристики ПВ (артериальный комплаенс).



Существует много работ, посвященных исследованию взаимосвязи параметров контурного анализа пульсовой волны и ССЗ, подтверждающих диагностическую значимость данного метода.

В исследовании Paradkar N. и Chowdhury S.R. изучали возможность использования ФПГ в качестве метода скрининга для диагностики ИБС (чувствительность 85%, специфичность 78%) [19]. Said M.A. et al. в 2018 году выявили взаимосвязь индекса артериальной жесткости и пульсового давления с ССЗ и смертностью. Кроме того, данный показатель улучшал реклассификацию риска ССЗ на 2,3% [13].

В 2005 году в популяционном исследовании The Anglo-Cardiff Collaborative Trial (n=4001) была установлена прямая корреляция индекса аугментации с возрастом и определены его нормальные значения для каждой возрастной группы с 10-летним шагом у нормотензивных пациентов [20].

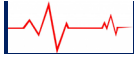
Даже при нормальном процессе старения происходят изменения в миокарде: ремоделирование интерстиция, увеличение содержания коллагена, фиброз и др. Данный феномен старения сердца безусловно влияет на диастолическую функцию левого желудочка (ЛЖ). В исследовании Zito C. et al. была показана значимая связь между диастолической дисфункцией первого типа и артериальной жесткостью. Причем данная связь показана на самой ранней стадии развития сердечной недостаточности. Таким образом, по мнению авторов, оценка сосудистой функции, помимо сердечной функции, должна быть включена в комплексную клиническую оценку у пациентов с сердечно-сосудистыми ФР [21].

В 2013 году были опубликованы результаты ретроспективного исследования (n=14298), которые показали значительное влияние возраста на параметры ДД ЛЖ. Также были определены референтные значения для каждого возрастного диапазона с шагом в 10 лет для таких параметров, как E/A и E/e. Соотношение E/e значительно возрастало с возрастом ( $p < 0,001$ ) и было выше у женщин, чем у мужчин ( $p < 0,001$ ) [22].

Возрастное снижение диастолической функции ЛЖ наблюдалось и в другом исследовании (n=2355) на здоровой выборке, которая состояла из лиц без ССЗ и явных клинических ФР. Обнаружение изменений диастолической функции, связанных с возрастом, при отсутствии явных факторов риска ССЗ, подтверждает гипотезу о том, что само по себе нормальное старение приводит к снижению показателей, обычно используемых для оценки диастолической функции ЛЖ. В частности, скорость E' неуклонно падает даже при здоровом старении [23].

В 2008 году Masugata H. с коллегами провели исследование (n=234) у нормотоников и гипертоников, где использовали показатель «возраст сердца», расчет которого осуществляли на основе показателей, полученных с помощью эхокардиографии. В результате исследования была получена достоверная прямая корреляция между предложенным авторами новым индексом и возрастом, как у нормотензивных пациентов, так и у пациентов с гипертонической болезнью. Индекс также значительно коррелировал с СПВ [24].

Кроме того, интерес ученых направлен на выявление генетических маркеров, которые позволяют оценивать возрастные изменения сердечно-сосудистой системы. Длина теломер была признана маркером биологического старения. Теломеры представляют собой повторяющиеся последовательности ДНК (TTAGGG), расположенные на концах хромосом, которые защищают ДНК от повреждения. Теломеры постепенно сокращаются в соматических клетках с увеличением числа клеточных делений. Когда теломеры становятся критически короткими, клетка больше не может реплицироваться и входит в клеточное старение [25]. Существует ряд исследований, показывающих, что длина теломер у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями короче [26]. В частности, недавний мета-анализ показал увеличение риска ишемического



инсульта на 12% в отношении более коротких теломер [27]. Кроме этого, существует доказанная взаимосвязь длины теломер с кардиоваскулярными ФР [28].

**Заключение.** Оценка сосудистого возраста является важным инструментом коммуникации с пациентом для повышения приверженности к рекомендациям по изменению образа жизни и терапии. Артериальные тканевые биомаркеры, возможно, более специфичны и значимы для оценки сердечно-сосудистого риска, чем циркулирующие биомаркеры. В концепции сосудистого старения они отражают суммарное влияние как известных, так и неконтролируемых ФР.