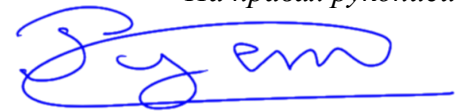


На правах рукописи



Шихмагомедов Рустам Абдуллаевич

**Клинико-ориентированный алгоритм выявления раннего поражения сосудистой
стенки у лиц молодого и среднего возраста**

3.1.20. Кардиология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2025

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Брагина Анна Евгеньевна

Официальные оппоненты:

Мамедов Мехман Ниязи оглы - доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины Министерства здравоохранения Российской Федерации», отдел вторичной профилактики хронических неинфекционных заболеваний, руководитель отдела

Орлова Яна Артуровна - доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», медицинский научно-образовательный центр, ученый секретарь, отдел возраст-ассоциированных заболеваний, заведующий отделом

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «13» мая 2025 года на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.21 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет) по адресу 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

С диссертацией можно ознакомиться в Фундаментальной учебной библиотеке ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д.37/1) и на сайте организации: <https://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан « » _____ 2025 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, доцент

Брагина Анна Евгеньевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

За последние 20 лет отмечается удвоение распространенности артериальной гипертензии (АГ) среди лиц в возрасте 30-79 лет [NCD Risk, 2021]. По данным российского многоцентрового эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ2 частота АГ в возрастной группе 25-34 года составляет 25,5% у мужчин и 11,3% у женщин, дислипидемии/ожирения – 32,9/14,3% и 38,8/10,7% соответственно, с существенным ростом в последующие декады жизни [Balanova, Y.A., 2018, Balanova, Y.A., 2019]. Столь высокая распространенность традиционных сердечно-сосудистых факторов риска среди пациентов без сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) позволяет спрогнозировать рост их распространенности в будущем. Это подтверждается данными Global Burden of Disease, Injuries, and Risk Factors Study (GBD), в соответствии с которыми в период с 1990 по 2019гг. в возрастной группе 15-39 лет отмечен прирост распространенности и заболеваемости ССЗ за счет АГ и ишемической болезни сердца (ИБС) [Nagayama D., 2018, Sun, J., 2023].

Подобная ситуация диктует необходимость предикции ССЗ на ранних доклинических стадиях. Для определения риска фатальных и нефатальных ССЗ широко используются шкалы для определения 10-летнего риска их развития, в том числе SCORE2 (Systematic Coronary Risk Evaluation 2) и Framingham Risk Score [D'Agostino RB., 2008, Visseren FLJ., 2021]. Однако у этих шкал имеются ограничения: 2008 Framingham Risk Score валидирован только на популяции США, преимущественно European Americans and African Americans в возрасте 30-79 лет [Visseren FLJ., 2021], а SCORE2 позволяет оценить риск развития ССЗ только у лиц в возрасте 40-69 лет [Visseren FLJ., 2021]. Таким образом, более молодые категории людей оказываются вне действия данных прогностических шкал.

Одним из важнейших предикторов и патогенетических механизмов развития ССЗ является повышенная артериальная жесткость [Boutouyrie P., 2021]. Результаты исследования ENIGMA (Enhancing Neuro imaging Genetics through Meta-Analysis) с участием 1028 здоровых студентов в возрасте 17-27 лет показали, что артериальная жесткость представляет собой важнейшее состояние, лежащее в основе АГ [McEniery CM., 2005]. В связи с этим раннее выявление повышенной артериальной жесткости, вероятно, может позволить спрогнозировать развитие АГ и последующие сердечно-сосудистые события.

Известно, что с увеличением возраста отмечается повышение артериальной жесткости, так называемое здоровое старение сосудов (HVA-healthy vascular aging) [Nilsson PM., 2020]. Помимо этого, выделяют паттерны сверхнормального сосудистого старения (SUPERNOVA-super normal vascular aging), при котором у пациентов отмечаются низкие показатели артериальной

жесткости даже в старших возрастных группах и преждевременного сосудистого старения (EVA-early vascular aging) с ранним формированием повышенной артериальной жесткости [Nilsson PM., 2020, Laurent S., 2019].

Перечень традиционных факторов риска ССЗ в последние годы существенно расширился за счет новых, среди которых указывают ряд эпигенетических факторов, в том числе, связанных с беременностью, состоянием здоровья в младенчестве, окружающей средой и стилем жизни пациента [Mancia G., 2023, Kreutz R., 2024]. Одним из наиболее современных генетических маркеров старения предложено считать длину теломер. Однако, оценка связи этих факторов с состоянием сосудистой стенки практически не проводилась.

Степень разработанности темы исследования

Попытки разработки алгоритма для прогнозирования повышенной артериальной жесткости предпринимались как в нашей стране, так и за рубежом. Предложено несколько калькуляторов сосудистого возраста, включающих в расчет результаты инструментальных исследований, в том числе толщину комплекса интима-медиа (ТИМ) в онлайн-калькуляторе QUIPU, показатели амбулаторного суточного мониторинга артериального давления (АД) в мобильном калькуляторе Antza C. с соавт. 2018, что ограничивает их применение в качестве скрининговых методов выявления групп повышенного риска.

Таким образом, весьма актуальной задачей по-прежнему является разработка скринингового калькулятора для выявления среди лиц молодого и среднего возраста без ССЗ группы с повышенной артериальной жесткостью, что может позволить в дальнейшем формировать персонализированную превентивную траекторию.

Цель и задачи исследования

Цель исследования разработать алгоритм выявления поражения сосудистой стенки у лиц молодого и среднего возраста на основании комплекса анамнестических и клинико-лабораторных маркеров.

Задачи исследования:

1. Оценить длину теломер у лиц молодого и среднего возраста и ее взаимосвязь с показателями артериальной жесткости.
2. Изучить взаимосвязь веса при рождении с показателями артериальной жесткости.
3. Оценить взаимосвязь интегральных метаболических индексов с показателями артериальной жесткости.
4. Изучить возраст-специфичные различия в предикции повышенной артериальной жесткости у здоровых лиц молодого и среднего возраста.
5. Разработать математическую модель выявления сосудистого поражения у лиц молодого и среднего возраста без ССЗ.

Научная новизна

Впервые в российской популяции выявлена связь артериальной жесткости у здоровых людей молодого возраста с малым весом при рождении (<2450 г). Выявлено, что малая длина теломер лейкоцитов, являющаяся генетическим маркером старения, связана с кардиометаболическими факторами риска и более высокой артериальной жесткостью. Выделен наиболее значимый интегральный метаболический индекс (LAP-индекс), ассоциированный с повышенной артериальной жесткостью. Определены различия значимости скрининговых предикторов повышенной артериальной жесткости в возрастных группах < 50 и ≥ 50 лет. Разработана формула и калькулятор с использованием скрининговых параметров для выявления лиц молодого и среднего возраста без ССЗ с повышенной артериальной жесткостью.

Теоретическая и практическая значимость работы

На основании полученных данных расширены современные представления о формировании артериальной жесткости с учетом новых маркеров, в том числе длины теломер лейкоцитов и низкой массы тела при рождении. Определена пороговая масса тела при рождении (<2450 г), ниже которой у лиц в молодом возрасте выявляется более высокая артериальная жесткость, что требует более детального наблюдения данных пациентов в дальнейшем для формирования индивидуальной профилактической траектории. Рассчитано пороговое значение интегрального метаболического индекса LAP (>39), свыше которого регистрируется повышенная артериальная жесткость, что упрощает выявление пациентов, у которых целесообразно проводить обследование сосудистой стенки. Созданный «калькулятор сосудистого старения» может использоваться в первичном звене здравоохранения для выявления поражения сосудистой стенки среди лиц молодого и среднего возраста без ССЗ для последующего тщательного обследования и проведения профилактических вмешательств.

Методология и методы исследования

Проведено одномоментное одноцентровое, кросс-секционное исследование. Обследовано 600 человек без ССЗ. Используются современные методы диагностики, включающие анкетирование, антропометрическое исследование с расчетом интегральных метаболических индексов, лабораторные исследования, в том числе генетические, и инструментальные методики для оценки состояния сосудистой стенки. Статистический анализ проведен с использованием стандартных статистических методик и методов машинного обучения.

Положения диссертации, выносимые на защиту

1. Выявлена связь повышенной артериальной жесткости с новыми факторами: маловесностью при рождении (<2450г) и уровнем интегрального метаболического параметра (LAP индекс) ≥39.

2. Описана различная значимость кардиометаболических факторов риска для формирования повышенной артериальной жесткости у пациентов до и старше 50 лет. У пациентов в возрасте < 50 лет для определения наличия артериальной жесткости более значимы возраст-специфичные пороговые значения кардио-лодыжечного индекса, в то время как у пациентов ≥ 50 лет – универсальное пороговое значение $CAVI \geq 9,0$

3. Разработана многофакторная математическая модель прогнозирования и калькулятор для выявления повышенной артериальной жесткости у лиц молодого и среднего возраста без ССЗ на основании скрининговых параметров: возраст, пол, вес пациента, стаж АГ, наличие нарушения толерантности к глюкозе, уровень общего холестерина, глюкозы и креатинина.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация по поставленной цели, задачам и полученным результатам соответствует паспорту научной специальности 3.1.20. Кардиология. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно – пунктам 5, 11, 12 и 13 паспорта кардиологии.

Степень достоверности и апробации результатов

Для построения математической модели включено 600 человек, использованы современные методы обследования для выявления факторов риска ССЗ и поражения сосудистой стенки, генетические исследования для определения длины теломер лейкоцитов, адекватные статистические методики, в том числе машинного обучения.

Материалы диссертации были представлены на Российском национальном конгрессе кардиологов (21-23 сентября 2023г., Москва), Межрегиональной междисциплинарной научно-практической конференции «Артериальная гипертензия: проблемы в Сибири» (11 октября 2023г., онлайн), 32 Европейском конгрессе по артериальной гипертензии (24 июня 2023 г., онлайн), 33 Европейском конгрессе по артериальной гипертензии (31 мая-3 июня 2024 г., онлайн).

Апробация диссертационной работы состоялась на совместном заседании кафедры факультетской терапии №2 и кафедры факультетской терапии №1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (г. Москва, 18.02.2025г., протокол №7).

Внедрение результатов в практику

Основные положения диссертационного исследования внедрены в практическую работу терапевтического отделения Университетской клинической больницы №4 ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Основные научные положения, выводы и рекомендации диссертационной работы включены в учебную программу кафедры факультетской терапии № 2 Института клинической медицины имени Н.В.

Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Личный вклад автора

Автор самостоятельно провел поиск и анализ литературы по теме научно-квалификационной работы, на основании чего были сформулированы цель и задачи исследования и разработан его дизайн. Автором лично проведено обследование 600 пациентов, в том числе анкетирование, забор крови с проведением биохимического исследование с помощью экспресс-анализатора, антропометрические исследования, сфигмоманометрия, анализ медицинской документации, создана и зарегистрирована база данных, проведена статистическая обработка и обобщение данных, подготовлены публикации по теме, оформлена заявка на изобретение и регистрацию программы ЭВМ, написаны разделы диссертационной работы.

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования автором опубликовано 11 печатных работ, в том числе 4 научные статьи в изданиях, индексируемых в международных базах 11 данных Scopus, PubMed; 1 свидетельство о регистрации базы данных; 6 публикаций в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 117 страницах компьютерного текста, и состоит из введения, 3 глав (обзор литературы; материалы и методы; результаты исследования), заключения, выводов, практические рекомендации, списка сокращений и условных обозначения. Диссертация содержит 16 таблиц и 27 рисунков. Список литературы состоит из 197 научных публикаций, в том числе 48 отечественных и 149 зарубежных.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Диссертационное исследование выполнено на кафедре факультетской терапии №2 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского (заведующий кафедрой – заслуженный врач РФ, заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор В.И. Подзолков) на клинической базе УКБ №4 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (ректор – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор Глыбочко П.В.)

Одномоментное кросс-секционное исследование проведено в соответствии с этическими принципами и стандартами надлежащей клинической практики и требованиями, определенными в Хельсинкской декларации, и одобрено Локальным этическим комитетом от 08.12.2022 г.

(протокол №25-22). Все пациенты дали письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.



Рисунок 1 – Дизайн исследования

Критериями включения в исследование были: возраст от 18; подписанное добровольное информированное согласие на участие в исследовании; психическая и физическая способность участвовать в исследовании. Критериями невключения были: наличие АГ III стадии (клинические проявления атеросклероза, в том числе ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярная болезнь, скорость клубочковой фильтрации < 30 мл/мин/1,73м², протеинурия ≥ 300 мг/сут), клинико-лабораторные проявления хронических заболеваний печени, сахарный диабет 1 и 2 типов, воспалительные заболевания любой локализации, беременность, а также состояния ограничивающие возможность проведения сфигмоманометрии (отсутствие конечности) или достоверность оценки артериальной жесткости методом сфигмоманометрии (фибрилляция предсердий, пороки сердца, сопровождающиеся шумами при аускультации, варикозная болезнь вен нижних конечностей, обострение бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких).

С учетом критериев включения и невключения была сформирована общая выборка, составившая 600 испытуемых, средний возраст которых составил $39,8 \pm 18,3$ лет, 258 (43%) мужчин и 342 (57%) женщин (Таблица 1).

Таблица 1 – Клиническая характеристика общей выборки

Параметры	Общая выборка (n=600)
Возраст, лет	39,8 ± 18,3
Мужской пол, %	43,2
Вес, кг	77,1 ± 19,1
ИМТ, кг/м ²	29,3 ± 7,3
ОТ, см	80,8 ± 15,5
Ожирение (ИМТ≥30кг/м ²), %	25,0
АГ, %	32,0
САД, мм рт.ст.	128,4 ± 15,3
ДАД, мм рт.ст.	79,2 ± 9,3
Курение, %	28,4
ОХ, ммоль/л	4,8 ± 1,2
ХС-ЛПНП, ммоль/л	2,8 ± 1,3
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,4 ± 0,4
ТГ, ммоль/л	1,8 ± 1,2
Глюкоза, ммоль/л	5,3 ± 1,9
Креатинин, мкмоль/л	84,1 ± 18,1
СКФ, мл/мин/1,73м ²	97,5 ± 22,8

Частота традиционных факторов риска таких, как АГ, ожирение и курение представлена на рисунке 2 и была сопоставима с общепопуляционной [Драпкина О.М., 2023, Баланова Ю.А., 2023]. Достоверные межполовые различия маркеров сердечно-сосудистого риска касались более частой гипертриглицеридемии ($p=0,01$) и табакокурения ($p<0,001$) среди мужчин, что также характерно для популяции в целом.

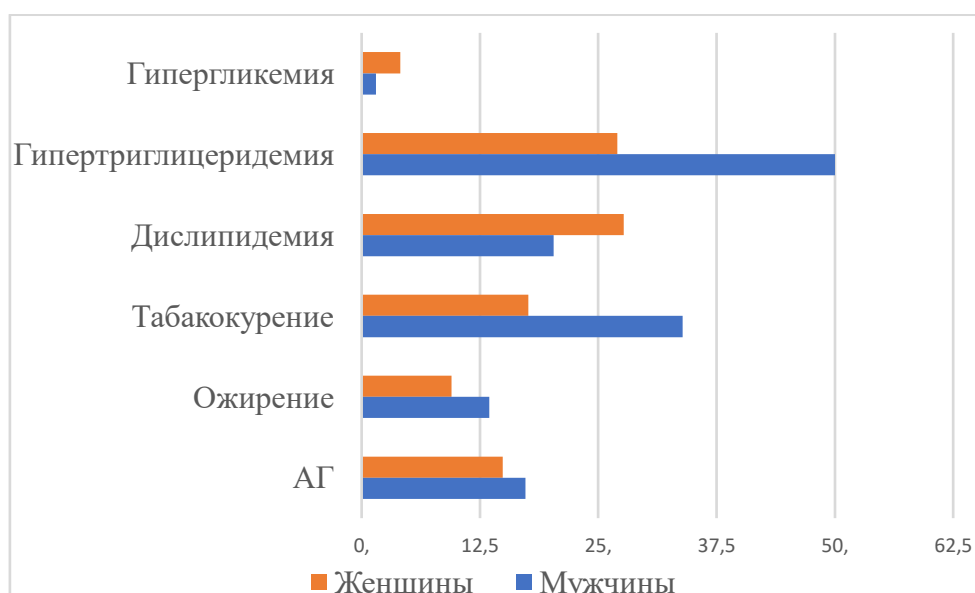


Рисунок 2 – Частота факторов риска в обследованной когорте лиц молодого и среднего возраста без ССЗ

У 192 пациентов (32%) имелась АГ, лечение которой проводилось в соответствии с действовавшими на момент исследования рекомендациями. Большинство пациентов с АГ

(62,5%) получали комбинированную антигипертензивную терапию, монотерапию – 10,4% пациентов преимущественно молодого и среднего возраста, не получали лечение – 27,1% лиц.

Все включенные в исследование пациенты прошли анкетирование, и комплексное обследование, включавшее в себя антропометрическое обследование с измерением окружности талии (ОТ), бедер (ОБ) и шеи (ОкрШ), расчетом ИМТ и интегральных метаболических индексов VAI, BAI, BFP, LAP. Определение биохимических показателей, в том числе общего холестерина (ОХ), триглицеридов (ТГ), липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП), липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП), глюкозы и креатинина проводилось с помощью экспресс-анализатора CardioChek PA, входящего в список рекомендованных для лечебно-профилактических учреждений.

Исследование длины теломер проводилось в лейкоцитах однократно замороженной цельной крови. ДНК выделяли с образцов крови с помощью набора для выделения ДНК из крови и биологических жидкостей QIAamp DNA Blood Mini Kit, Qiagen, (German 2022). Концентрацию ДНК измеряли с помощью флуориметра Qubit (Singapore 2020).

Исследование жесткости сосудистой стенки оценивалось методом сфигмоманометрии на аппарате VaSera-1000 FUCUDA DENSHI (Япония, 2010 г) с расчетом кардиолодыжечного (CAVI) и лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ).

Статистический анализ результатов проводился программой Statistica 10.0 (“StatSoftInc.”, США). При нормальном распределении величин параметра рассчитывали среднее значение и стандартное отклонение ($M \pm SD$), при непараметрическом – медиану и интерквартильный размах ($Me [Q25\%-Q75\%]$). При сравнении частотных показателей использовали критерий χ^2 по Пирсону ($p(\chi^2)$), двух независимых выборок – непараметрический U-критерий Манна-Уитни, для изучения корреляции – непараметрический метод Спирмена, для оценки статистически значимой связи между показателями и зависимой переменной – множественный линейный регрессионный анализ, для оценки диагностической значимости показателей – логистический регрессионный анализ с построением ROC (receiver operator characteristic)-кривых. Для выявления значимости факторов риска использовали метод машинного обучения Random Forest. Разработка алгоритма прогнозирования риска, включающая анализ данных и предварительную статистическую обработку, выполнялась с использованием пакетов языка программирования Python. Непрерывные переменные представлены в виде медиан \pm стандартные отклонения, категориальные переменные представлены в виде значений 0 или 1, соответствующих отсутствию и наличию конкретного признака, соответственно. Обучение модели происходило 100 раз на 70% пациентах, каждый раз выбранных случайным образом. Статистически значимыми считали результат при вероятности ошибки $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Связь длины теломер с сердечно-сосудистыми факторами риска с артериальной жесткостью

Отбор в группу оценки длины теломер производился путем рандомизации «методом случайных конвертов». Таким образом, были отобраны 45 пациентов, клиническая характеристика (возрастной и половой состав, антропометрические показатели, частота АГ, ожирения и курения) которых была сопоставима с общей группой. Среди отобранных пациентов максимальная длина теломер составила: 10,5 пн, минимальная 6,5 пн, медиана 8,59 [7,53; 8,85] пн. Для оценки взаимосвязи длины теломер с традиционными сердечно-сосудистыми факторами риска (пол, возраст, курение, уровни АД) и метаболическими факторами был проведен корреляционный анализ, представлены в таблице 2. Помимо этого, была выявлена достоверная обратная связь между уровнями САVI и длиной теломер ($r = -0,395$ $p = 0,007$).

Таблица 2 – Корреляционные связи длины теломер с сердечно-сосудистыми факторами риска

Параметр	Сила и достоверность взаимосвязи
возраст	$r = -0,26$; $p < 0,05$
курение	$r = -0,35$; $p < 0,05$
наличие ожирения	$r = -0,27$; $p < 0,05$
уровень ДАД	$r = -0,31$; $p < 0,05$
окружность талии	$r = -0,3$; $p < 0,05$
окружность бедер	$r = -0,35$; $p < 0,05$
окружность шеи	$r = -0,53$; $p < 0,05$
уровень ОХ	$r = -0,64$; $p < 0,05$
уровень ХС-ЛПВП	$r = 0,59$; $p < 0,05$
уровень ТГ	$r = -0,46$; $p < 0,05$
уровень ХС-ЛПНП	$r = -0,52$; $p < 0,05$
наличие дислипидемии	$r = -0,76$; $p < 0,05$
уровень глюкозы	$r = -0,33$; $p < 0,05$

Для оценки независимости влияния различных факторов на длину теломер было построено несколько моделей линейного многофакторного регрессионного анализа, результаты которых представлены в таблице 3. В первую модель были включены традиционные неметаболические факторы риска такие, как пол, возраст, курение, наличие АГ, уровень САД и ДАД. Во вторую модель включались антропометрические параметры, характеризующие наличие избыточной массы тела/ожирения. В третью – лабораторные параметры – маркеры кардиометаболического риска. Среди традиционных факторов риска (1 модель) наиболее значимое влияние на длину теломер оказывали возраст и курение (таблица 3). Из антропометрических маркеров ожирения (2 модель) только ОкрШ достоверно влияла на длину теломер лейкоцитов. При оценке влияния лабораторных метаболических маркеров (3 модель)

значимое влияние на длину теломер лейкоцитов оказывали уровни общего холестерина и ХС-ЛПВП (таблица 3).

Таблица 3 – Результаты многофакторного линейного регрессионного анализа влияния сердечно-сосудистых факторов риска на длину теломер

Параметр	Результаты регрессионного анализа
Значимость модели 1	B = 12,08, Std. ErrofB = 1,15, p<0,001
Пол	p>0,05
Возраст	B = -0,04, Std. ErrofB = 0,02, p=0,03
Курение	B = -0,87, Std. ErrofB = 0,26, p=0,001
Наличие АГ	p>0,05
САД	p>0,05
ДАД	p>0,05
Значимость модели 2	B = 15,6, Std. ErrofB = 1,7, p<0,001
Вес	p>0,05
ИМТ	p>0,05
ОТ	p>0,05
ОБ	p>0,05
ОкрШ	B = -0,23, Std. ErrofB = 0,07, p=0,001
Значимость модели 3	B = 10,7, Std. ErrofB = 0,87, p<0,001
Глюкоза	p>0,05
ОХ	B = -0,37, Std. ErrofB = 0,87, p<0,001
ХС-ЛПНП	p>0,05
ХС-ЛПВП	B = 0,59, Std. ErrofB = 0,24, p=0,018
ТГ	p>0,05

С учетом отсутствия общепринятых референсных значений длины теломер и невозможности таким образом разделить группу на лиц с нормальной и малой длиной теломер, для выявления взаимосвязи длины теломер с артериальной жесткостью пациенты были разделены на квартили длины теломер: в 1-ом квартиле длина теломер составила 7,11 [6,96;7,4], во 2-ом квартиле – 8,4 [8,35;8,5], в 3-ем – 8,7 [8,6;8,76], в 4-ом – 9,4[8,96;9,73]. В каждой квартильной группе были рассчитаны медианные величины САVI (рисунок 3). У пациентов первого квартиля с самыми короткими теломерами был выявлен достоверно более высокий уровень САVI при сравнении с пациентами четвертого квартиля.

Таким образом, выявлена связь длины теломер с величиной САVI и зависимость её от возраста, факта курения и ряда метаболических параметров, характеризующих кардиометаболический риск.

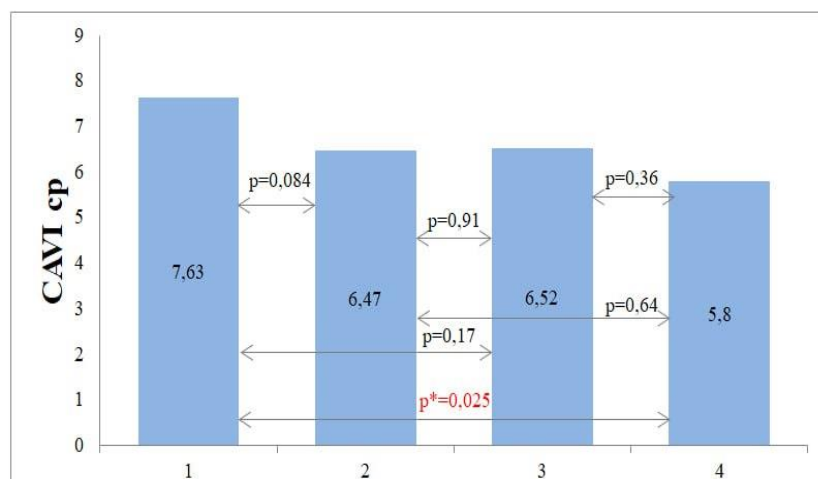


Рисунок 3 – Уровень CAVI у лиц с различными квантилями длины теломер

Связь артериальной жесткости в молодом возрасте с массой тела при рождении

Информация о массе тела при рождении (МТР) по данным анкетирования была получена у 265 участников исследования преимущественно молодого возраста. Исходя из этого они были разделены на лиц с маловесностью при МТР ≤ 2499 г (n 36, 13,6%) и нормальной массой тела от 2500 до 5000г (n 229, 86,4%). Клиническая характеристика сформированных подгрупп в зависимости от МТР представлена в таблице 4.

Таблица 4 – Клиническая характеристика групп в зависимости от МТР

	Лица с маловесностью	Лица с нормальной МТР	p
Возраст, лет	21,0 [20,0; 21,0]	21,0 [20,0; 21,0]	>0,05
Пол (муж/жен, %)	39,0/61,0	37,5/62,5	>0,05
Масса тела при рождении, г	2300,0 [2200,0; 2400,0]	3500,0 [3350,0; 3800,0]	<0,05
САД, мм рт.ст.	125,0 [110,0; 139,0]	110,0 [110,0; 120,0]	>0,05
ДАД, мм рт.ст.	70,0 [70,0; 80,0]	70,0 [70,0; 80,0]	>0,05
Индекс массы тела, кг/м ²	23,6 [20,0; 29,8]	21,6 [19,8; 23,8]	>0,05
Избыточная масса тела, %	13,9	14,0	>0,05
Ожирение, %	25,0	3,5	<0,05
ОХ, ммоль/л	4,1 [3,8; 4,2]	4,2 [3,8; 5,0]	>0,05
Курение, %	64,0	26,0	<0,05

При оценке артериальной жесткости выявлены достоверно более низкие значения ЛПИ в группе с низкой МТР (p=0,0000) (рисунок 4).

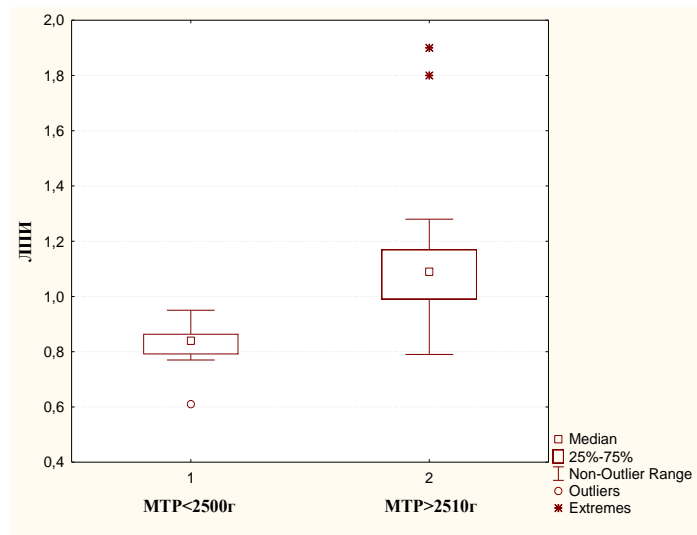


Рисунок 4 – Маркер артериальной жесткости – ЛПИИ в зависимости от МТР

При корреляционном анализе выявлены корреляционные связи МТР с рядом показателей, в том числе с уровнем САД ($rs=-0,2$, $p < 0,05$), массой тела во взрослом состоянии ($rs=-0,14$, $p < 0,05$), ИМТ ($rs=-0,2$, $p < 0,05$) и ЛПИИ ($rs=0,26$, $p < 0,05$). С учетом полученных результатов был проведен многофакторный регрессионный анализ для выявления связей различных факторов и МТР с ЛПИИ, как маркера сосудистой жесткости. По результатам данного анализа значимая связь с ЛПИИ имели курение ($Beta=-0,21$, $Std.Err. of Beta=0,02$, $p=0,00001$) и МТР ($Beta=0,01$, $Std.Err. of Beta=0,0001$, $p=0,0000$) (таблица 4). При ROC-анализе было выявлено, что МТР $< 2450g$ позволяет предсказать наличие повышенной жесткости сосудистой стенки (ЛПИИ $< 0,9$) во взрослом состоянии с чувствительностью и специфичностью равными 86,6% (рисунок 5).

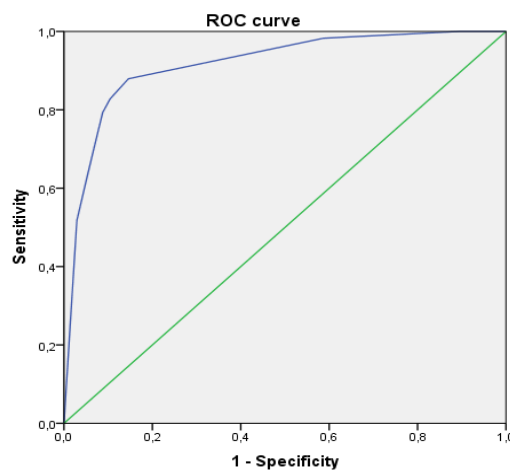


Рисунок 5 – ROC-кривая для модели прогнозирования наличия раннего сосудистого старения (ЛПИИ $< 0,9$) в зависимости от МТР

Таким образом, в группе пациентов с МТР <2450г вероятность выявления повышенной артериальной жесткости в 5,3 раза выше (95% ДИ 3,55-7,14; $p < 0,0001$) по сравнению с лицами с нормальной МТР.

Интегральные метаболические индексы как маркеры повышенной артериальной жесткости у лиц молодого и среднего возраста

В обследованной группе рассчитаны следующие интегральные метаболические индексы: LAP, VAI, BFP, BAI, которые составили 27,9[12,4;46,2], 1,0[0,75;1,47], 25,6[20,0;30,3] и 27,2[24,6;30,0], соответственно. Для оценки взаимосвязи уровня САVI с антропометрическими, лабораторными и интегральными метаболическими маркерами был проведен однофакторный корреляционный анализ, результаты которого представлены в таблице 7. Достоверных взаимосвязей САVI с антропометрическими метаболическими маркерами (вес, ИМТ, ОТ, ОБ, ОШ) получено не было. Были выявлены статистически значимые прямые корреляционные взаимосвязи САVI с лабораторными показателями (ОХ, ЛПНП) и интегральными метаболическими индексами (LAP, VAI и BFP). Наиболее сильная корреляционная взаимосвязь была получена между САVI и такими индексами, как LAP и BFP.

Таблица 7 – Результаты корреляционного анализа связей метаболических параметров с САVI

Параметры	Коэффициент корреляции Пирсона r	p-значение
ОХ	0,267	<0,001
ХС-ЛПНП	0,401	<0,001
LAP	0,469	<0,001
VAI	0,420	0,002
BFP	0,501	<0,001
BAI	0,139	0,146

Для оценки независимости взаимосвязи САVI с интегральными метаболическими индексами был проведен многофакторный анализ, по результатам которого независимая взаимосвязь с САVI выявлена только у LAP и VAI (таблица 8).

Таблица 8 – Результаты многофакторного логистического регрессионного анализа связи интегральных метаболических индексов и САVI

Предикторы	Коэффициент регрессии, B	Стандартная ошибка, Std. Err. of B	P
LAP	0,024	0,006	<0,001
VAI	0,673	0,214	0,004
BFP	0,034	0,024	0,158
BAI	-0,062	0,005	0,201

Для оценки характера взаимосвязи индексов LAR и VAI с индексом САVI выборка была разделена на квартильные группы по величинам данных индексов с расчетом в них медиан уровня САVI (рисунок 6). Выявлены достоверно более высокие уровни САVI в третьем и четверном квартилях LAR при сравнении с первым и вторым. Нарастание величины САVI в квартильных группах по VAI носило волнообразный характер и достоверно более высокие показатели были получены только в четверном квартиле при сравнении с первым.

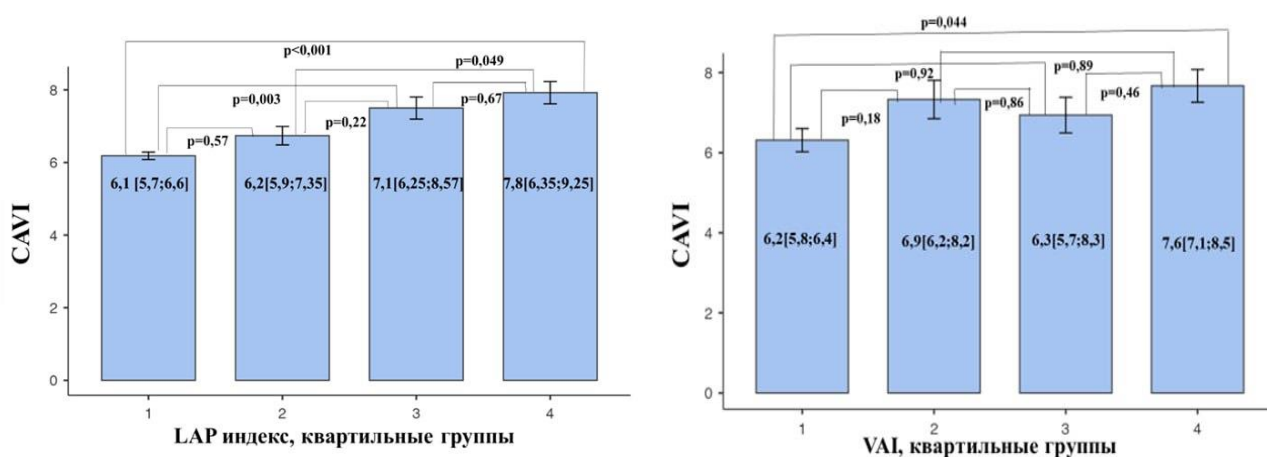


Рисунок 6 - Медианы САVI в квартильных группах в зависимости от величин LAR и VAI

Для оценки диагностической значимости LAR и VAI в отношении повышенной артериальной жесткости был проведен ROC-анализ (рисунок 7).

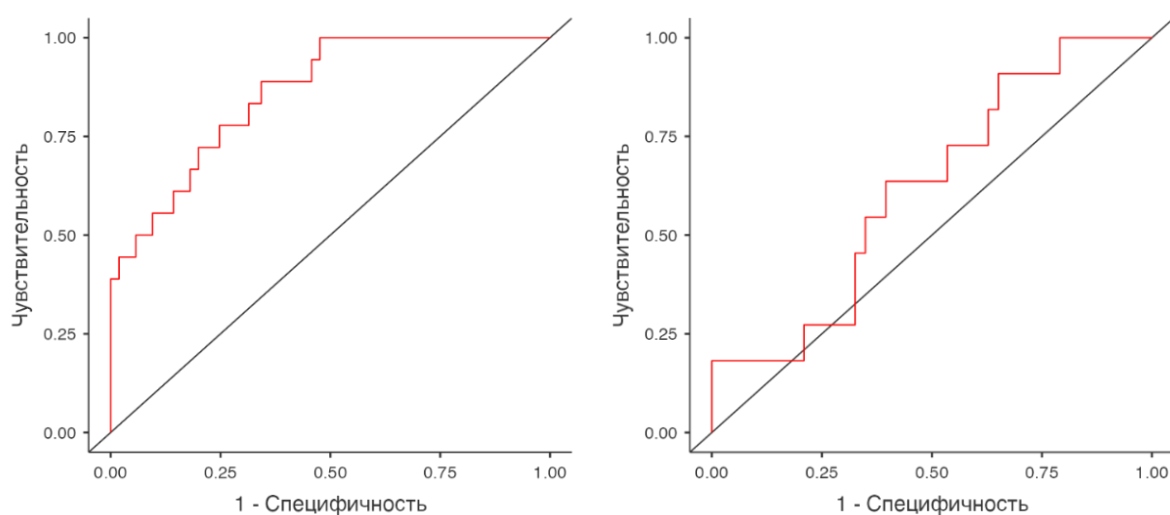


Рисунок 7 – ROC-кривая выявления повышенной артериальной жесткости для LAR и VAI индекса

При увеличении LAR индекса > 39 с чувствительностью 75,2% и специфичностью 77,7% (AUC 0,859), можно ожидать наличие повышенной артериальной жесткости (рисунок 10). При построении ROC-кривой вероятности наличия повышенной артериальной жесткости для VAI

была получена высокая специфичность 100%, но низкая чувствительность 18,2% (AUC 0,617). Таким образом, дальнейшие расчеты для VAI не проводились.

Возраст-специфичный подход к предикции повышенной артериальной жесткости у здоровых лиц молодого и среднего возраста

В Согласованном мнении российских экспертов по оценке артериальной жесткости приводятся возрастные нормы CAVI (CAVI^{Age}) [Васюк Ю.А., 2016]: $\geq 7,2$ в возрасте 21-30 лет, $\geq 7,4$ в 31-40 лет, $\geq 7,55$ в 41-50 лет, $\geq 8,0$ в 51-60 лет, $\geq 8,5$ в 61-70 и $\geq 9,8$ в возрасте > 70 лет. С другой стороны, общепринятой отрезной точкой для выявления повышенной артериальной жесткости является уровень $CAVI \geq 9$ (CAVI ^{≥ 9}) [Tanaka A., 2018]. В связи с этим нами проведено тестирование этих нормативов для уточнения их диагностической значимости. С этой целью обследованная группа (N 600) была разделена по возрастному принципу: < 50 (n=378) и ≥ 50 лет (n=222) (таблица 9).

Таблица 9 – Клинико-демографическая характеристика групп пациентов в зависимости от возраста

Параметры	Возраст < 50 (n=378)	Возраст ≥ 50 (n=222)	p
Возраст	28,78 \pm 10,4	60,9 \pm 7,5	$< 0,001$
Мужчины, %	42,3	40,1	0,88
ИМТ, кг/м ²	28,9 \pm 8,7	29,9 \pm 5,2	0,85
ОТ, см	78,5 \pm 14,0	91,9 \pm 17,2	0,022
АГ, %	11,9	66,7	0,001
САД, мм рт.ст.	125,8 \pm 12,9	132,9 \pm 17,6	$< 0,001$
ДАД, мм рт.ст.	78,08 \pm 8,6	81,5 \pm 10,2	0,032
ОХ, ммоль/л	4,49 \pm 0,9	5,47 \pm 1,5	$< 0,001$
ХС-ЛПНП, ммоль/л	2,46 \pm 1,0	3,64 \pm 1,3	$< 0,001$
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,4 \pm 0,4	1,29 \pm 0,4	0,08
ТГ, ммоль/л	1,8 \pm 1,2	1,9 \pm 1,2	0,28
Глюкоза, ммоль/л	4,85 \pm 1,1	6,2 \pm 2,8	$< 0,001$
Креатинин, мкмоль/л	79,8 \pm 14,9	92,0 \pm 20,4	$< 0,001$
СКФ, мл/мин/1,73м ²	97,6 \pm 18,6	68,1 \pm 16,5	$< 0,001$
CAVI ^{Age} , %	19,04	47,7	$< 0,001$
CAVI ^{≥ 9} , %	3,97	37,4	$< 0,001$

Примечания: CAVI^{Age} – пациенты с высокой артериальной жесткостью, сформированные в соответствии с возраст-специфичными референсными значениями CAVI.

В группе ≥ 50 лет достоверно чаще встречались лица с избыточным весом и более высокими уровнями, ассоциированных с ним метаболических параметров (ОТ, ОХ, ЛПНП, глюкоза), более высокая частота АГ и соответственно уровни САД и ДАД, более высокими концентрациями креатинина и низким уровнем СКФ.

Частота выявления пациентов с повышенной артериальной жесткостью при использовании возрастного порога $CAVI^{Age}$ или универсального порога $CAVI^{\geq 9}$ в декадах возраста представлена на рисунке 8. При использовании $CAVI^{Age}$ артериальная жесткость достоверно чаще выявляется у лиц более молодых возрастных групп ($p < 0,05$) при сравнении с $CAVI^{\geq 9}$. И наоборот, использование $CAVI^{\geq 9}$ чаще выявляет пациентов с артериальной жесткостью у лиц старше 50 лет ($p < 0,05$).

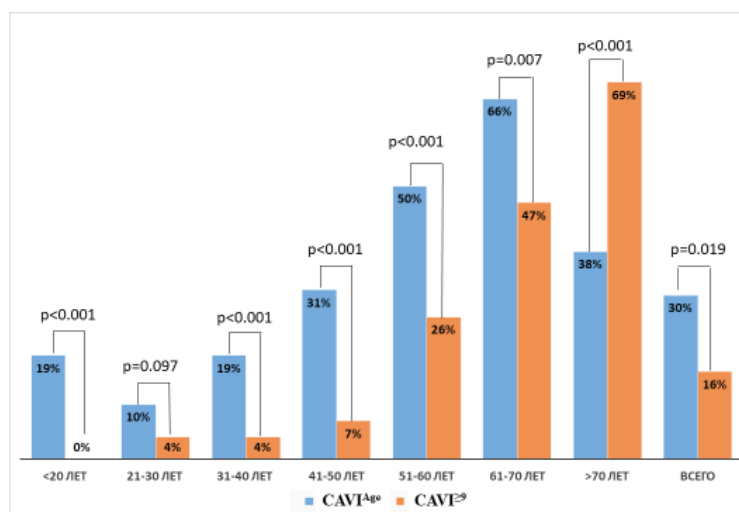


Рисунок 8 – Частота выявления повышенной артериальной жесткости в зависимости от пороговых подходов по декадам жизни

Для выявления взаимосвязей факторов риска с уровнем $CAVI$ был проведен корреляционный анализ в группах < 50 лет и ≥ 50 лет. В группе < 50 лет выявлены достоверные положительные связи разной силы между показателями $CAVI$ и возрастом, уровнями ДАД, ХС-ЛПНП, интегральными метаболическими индексами LAP , VAI и отрицательной с СКФ. В группе ≥ 50 лет были выявлены значимые положительные связи разной силы между показателями $CAVI$ и возрастом, наличием, степенью и стажем АГ, уровнями САД, наличием гиперлипидемии и НТГ, а также концентрациями ОХ и глюкозы.

Следующим этапом оценивалась значимость факторов, наиболее связанных с уровнем $CAVI$ по результатам корреляционного анализа в группах < 50 и ≥ 50 лет, методом машинного обучения «Random Forest» с использованием пороговых значений $CAVI^{Age}$ и $CAVI^{\geq 9}$. Факторы, продемонстрировавшие наибольшую значимость в анализе Random Forest, включались в многофакторный анализ формирования предиктивной модели выявления высокой артериальной жесткости с использованием $CAVI^{Age}$ и $CAVI^{\geq 9}$ в группах < 50 и ≥ 50 лет.

В группе < 50 лет в модели прогнозирования наличия высокой артериальной жесткости ($CAVI^{Age}$ и $CAVI^{\geq 9}$) включались возраст и уровень ХС-ЛПНП. Модель $CAVI^{Age}$, как и $CAVI^{\geq 9}$ оказалась статистически значимой ($CAVI^{Age}$: $b=4,8$, $st.err.b=0,27$, $p < 0,001$; $CAVI^{\geq 9}$: $b=3,2$,

st.err.b=1,6, $p<0,001$). В рамках данных моделей наибольшую независимую связь с величиной САВИ имел возраст (CAVI^{Age}: $b=2,1$, st.err.b=1,04, $p<0,001$; CAVI^{≥9}: $b=0,9$, st.err.b=0,75, $p=0,008$).

Модель CAVI^{Age} продемонстрировала высокую чувствительность и специфичность (>70%) по сравнению с моделью CAVI^{≥9} (чувствительность 62%, специфичность 58%). При анализе ROC кривых для модели CAVI^{Age} величина AUC составила 0,802 и была достоверно выше, чем в модели CAVI^{≥9}: AUC 0,674 ($p<0,05$) (Рисунок 9).

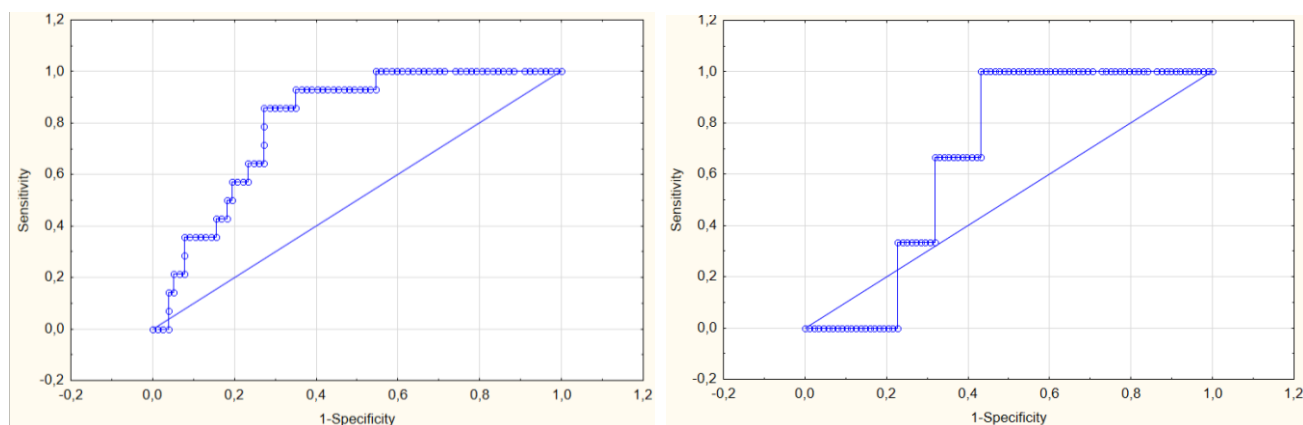


Рисунок 9 – ROC-кривые для моделей логистической регрессии, определяющих артериальную жесткость с использованием CAVI^{Age} (слева) и CAVI^{≥9} (справа), в группе < 50 лет

В группе ≥ 50 лет в модели прогнозирования наличия высокой артериальной жесткости (CAVI^{Age} и CAVI^{≥9}) включались: возраст, уровни САД, ОХ и глюкозы. Обе модели оказались статистически значимы: CAVI^{Age} ($b=2,6$, st.err.b=1,13, $p<0,001$) и CAVI^{≥9} ($b=5,3$, st.err.b=0,94, $p<0,001$). Для модели CAVI^{Age} выявлена независимая связь величины САВИ с уровнем САД ($b=2,1$, st.err.b=1,53, $p<0,001$). Для модели CAVI^{≥9} с величиной САВИ были независимо связаны: возраст ($b=3,46$, st.err.b=2,18, $p<0,001$), уровни САД ($b=2,07$, st.err.b=1,9, $p<0,001$) и глюкозы ($b=1,43$, st.err.b=0,86, $p<0,001$).

Обе модели продемонстрировали высокую чувствительность и специфичность (>70%). При анализе ROC-кривых для модели CAVI^{Age} величина AUC составила 0,675 и была достоверно ниже при сравнении с моделью CAVI^{≥9}, для которой AUC была 0,787 ($p=0,031$) (рисунок 10).

Таким образом, у лиц молодого и среднего возраста до 50 лет целесообразно использовать возраст-специфичные пороговые значения САВИ, в более старших группах ≥ 50 лет оправдано применять универсальный пороговый уровень CAVI ≥ 9 .

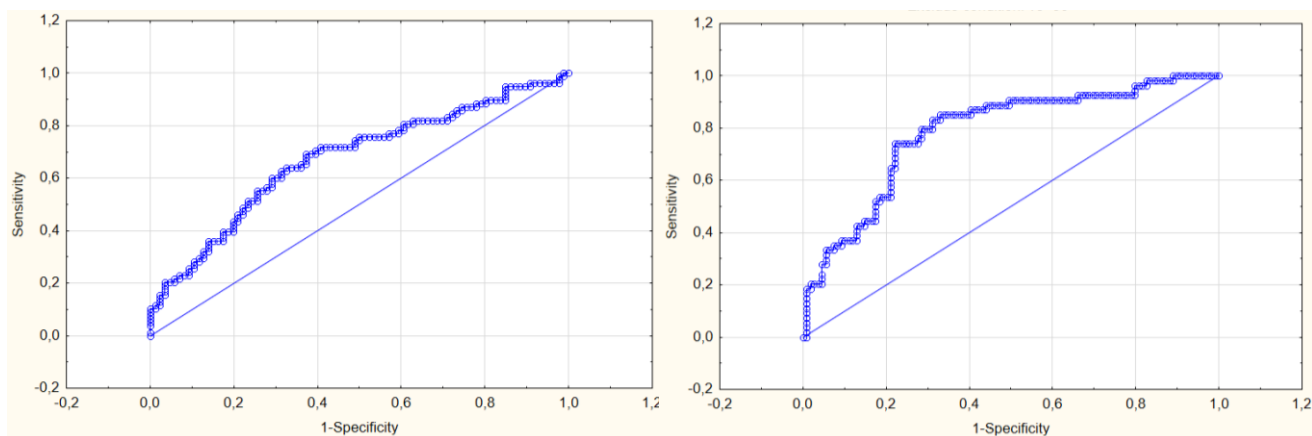


Рисунок 10 – ROC-кривые для моделей логистической регрессии, определяющие артериальную жесткость с использованием $CAVI^{Age}$ (слева) и $CAVI^{\geq 9}$ (справа), в группе ≥ 50 лет

Математическая модель прогнозирования риска повышенной артериальной жесткости у людей молодого и среднего возраста

Финальным этапом нашего исследования стала разработка алгоритма прогнозирования риска повышенного уровня CAVI с учетом простых скрининговых маркеров, продемонстрировавших свою взаимосвязь с величиной CAVI на предшествующих этапах исследования.

Выявление значимых факторов, включенных в предиктивную модель, проводилось методом машинного обучения с использованием пакетов языка программирования python. Непрерывные переменные представлены в виде медиан \pm стандартные отклонения, категориальные переменные представлены в виде значений 0 или 1, соответствующих отсутствию и наличию конкретного признака, соответственно. Обучение модели происходило 100 раз на 70% пациентах, каждый раз выбранных случайным образом. Отобрано 8 параметров для включения в пошаговую многофакторную логистическую регрессию оценки вероятности повышенного CAVI (таблица 10).

Таблица 10 – Результаты регрессионного анализа, использованные в модели прогнозирования наличия повышенной артериальной жесткости у лиц молодого и среднего возраста

i	Описание характеристики x_i	Значение β_i	Единицы измерения	Стандартная ошибка	p-значение
0	-	-0,86386431	-	0,202428	<0,001
1	Возраст	0,05668087	год	0,305197	0,004
2	Пол	0,36457506	1 – муж, 2 – жен	0,222258	0,384
3	Стаж АГ	0,0176793	год	0,234792	0,559
4	НТГ	0,34788669	1 – есть, 0 – нет	0,217079	0,495
5	Вес	-0,01905415	кг	0,255772	0,230
6	ОХ	0,10361634	ммоль/л	0,187401	0,452
7	Глюкоза	0,05716038	ммоль/л	0,218373	0,461
8	Креатинин	-0,00385309	мкмоль/л	0,207095	0,489

На основании полученных результатов построена формула для прогнозирования наличия повышенной артериальной жесткости.

$$\alpha = [1 + \exp(-\beta_0 - \sum_{i=1}^8 \beta_i x_i)]^{-1},$$

Формула рассчитывает вероятность наличия повышенной артериальной жесткости. Коэффициент риска артериальной жесткости α принимает значения от 0 до 1. Значения $\alpha \geq 0,5$ соответствуют повышенной артериальной жесткости, значения $\alpha < 0,5$ соответствуют нормальному уровню артериальной жесткости. Модель имеет чувствительность 78,8% и специфичность 72%, точность 73%. Заявка на получение патента на изобретение подана в Роспатент.

На основании разработанной формулы создан калькулятор, позволяющий оценить наличие сосудистого старения на основании таких скрининговых параметров, как возраст, пол, стаж АГ, наличие НТГ, вес, уровень ОХ (ммоль/л), глюкозы (ммоль/л) и креатинина (мкмоль/л) (рисунке 11). Заявка на получение регистрации программы ЭВМ подана в Роспатент.

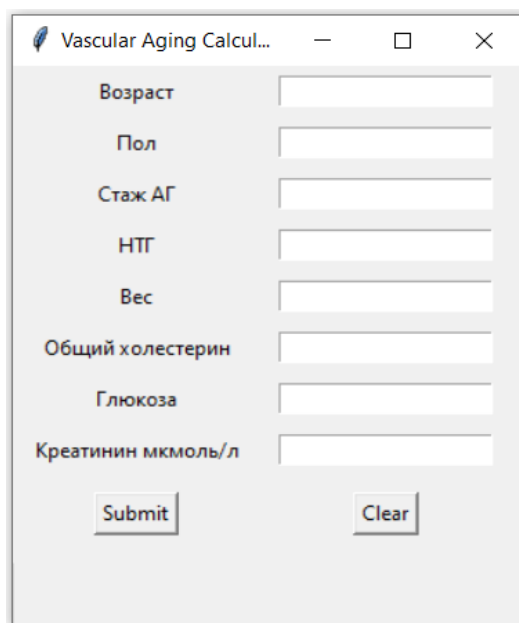


Рисунок 11 – Интерфейс «Калькулятора сосудистого старения»

ВЫВОДЫ

1. Выявлена связь длины теломер лейкоцитов с величиной кардио-лодыжечного индекса и зависимость её от возраста, факта курения и ряда метаболических параметров, характеризующих кардиометаболический риск, в том числе антропометрических индексов ожирения, уровня общего холестерина и ХС-ЛПВП.
2. У пациентов молодого возраста артериальная жесткость связана с массой тела при рождении: отношение шансов повышенной артериальной жесткости составляет 5,3 (95% ДИ 3,55-7,14; $p < 0,0001$) при массе тела при рождении < 2450 г.
3. Уровень индекса Lipid Accumulation Product ≥ 39 с чувствительностью 75,2% и специфичностью 77,7% свидетельствует о наличии повышенной артериальной жесткости у пациентов без ССЗ.
4. В группе < 50 лет наиболее значимыми маркерами повышенной артериальной жесткости являются, возраст и уровень ХС-ЛПВП, в группе ≥ 50 лет – возраст, уровни САД, ОХ и глюкозы. При проведении ROC анализа у лиц < 50 лет большую предиктивную значимость имеют возраст-специфичные пороговые значения кардио-лодыжечного индекса ($p < 0,05$), у лиц ≥ 50 лет – универсальное пороговое значение кардио-лодыжечного индекса ≥ 9 ($p = 0,031$).
5. Прогностическая модель, позволяющая предсказать наличие повышенной артериальной жесткости у лиц молодого и среднего возраста без ССЗ, включает такие показатели, как возраст, пол, вес пациента, стаж АГ, наличие НТГ, уровень ОХ, глюкозы и креатинина, и обладает чувствительностью 78,8% и специфичностью 72%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для скрининговой оценки вероятности наличия повышенной артериальной жесткости у лиц молодого возраста целесообразно учитывать низкую массу тела при рождении (< 2450 г).
2. У лиц молодого и среднего возраста до 50 лет целесообразно использовать возраст-специфичные пороговые значения САVI, в то время как в более старших группах ≥ 50 лет – универсальный пороговый уровень САVI ≥ 9 .
3. Для скринингового выявления вероятности повышенной артериальной жесткости у пациентов молодого и среднего возраста без ССЗ целесообразно использовать «Калькулятор сосудистого старения», включающий в расчет возраст, пол, вес пациента, стаж АГ, наличие НТГ, уровень ОХ (ммоль/л), глюкозы (ммоль/л) и креатинина (мкмоль/л).

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Влияние метаболического синдрома и его компонентов на длину теломер у пациентов без сердечно-сосудистых нарушений. / Подзолков В.И., Брагина А.Е., Дружинина Н.А., Родионова Ю.Н., Васильева Л.В., Каданина К.К., Аверина Е.М., Леженникова А.И. **Шихмагомедов Р.А.**, / Сборник тезисов Российского национального конгресса кардиологов 2023, 21-23 сентября 2023, Москва, Россия. – 2023. – С.137
2. Взаимосвязь кардиометаболических факторов риска и жесткости сосудистой стенки/ Дружинина Н.А., Леженникова А.И., Макаев И.А., Иотченко М.Ю., Мурадов С.К., Портнягина М.А., **Шихмагомедов Р.А.**, Брагина А.Е. // Сборник тезисов Межрегиональной междисциплинарной научно-практической конференции «Артериальная гипертония: проблемы в Сибири», 11 октября 2023 г., Новосибирск, Россия. – 2023. – С. 216.
3. Взаимосвязь интегрального маркера метаболического статуса LAR-индекса с жесткостью сосудистой стенки / Дружинина Н.А., Родионова Ю.Н., Леженникова А.И., Иотченко М.Ю., Мурадов С.К. Беляева Ю.И., **Шихмагомедов Р.А.**, Брагина А.Е., // Сборник тезисов Межрегиональной междисциплинарной научно-практической конференции «Артериальная гипертония: проблемы в Сибири», 11 октября 2023 г., Новосибирск, Россия. – 2023. – С. 279-280.
4. Маловесность при рождении как фактор риска раннего сосудистого старения / Подзолков В.И., Подзолкова Н.М., Брагина А.Е., Скворцова М.Ю., Дружинина Н.А., Герасимов А.Н., Портнягина М.А., Леженникова А.И., **Шихмагомедов Р.А.** // **Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.** – 2023. – Т. 22. - №4. – С. 17–23. [RSCI, Scopus]
5. База пульсовых волн, полученных методом сфигмометрии, отражающая антропометрические, демографические, коморбидные, клинические, лабораторные и инструментальные данные / Подзолков В.И., Брагина А.Е., Покровская А.Е., Сафронова Т.А., Родионова Ю.Н., Дружинина Н.А., Ванина Д.Д., Новиков К.К., Волков Д.П., Огибенина Е.С., **Шихмагомедов Р.А.** // **Номер свидетельства RU2024622284.** – Дата регистрации 24.05.2024г. – Бюлл. №6
6. Интегральные метаболические индексы как маркеры повышенной артериальной жесткости у лиц молодого и среднего возраста с артериальной гипертонией и другими факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний / Подзолков В.И., Брагина А.Е., Дружинина Н.А., Родионова Ю.Н., Сафронова Т.А., Новиков К.К., **Шихмагомедов Р.А.** // **Кардиоваскулярная терапия и профилактика.** – 2024. – Т.23. - №4. – С. 3948. [RSCI, Scopus]
7. Длина теломер у пациентов молодого и среднего возраста: взаимосвязь с сердечно-сосудистыми факторами риска / Подзолков В.И., Брагина А.Е., Дружинина Н.А., Васильева Л.В., Авериева Е.М., **Шихмагомедов Р.А.** // **Российский кардиологический журнал.** – 2024. – Т.29. - №7. – С.5905. [RSCI, Scopus]

8. Взаимосвязь интегральных маркеров метаболического статуса с жесткостью сосудистой стенки у пациентов без сердечно-сосудистых заболеваний/ Дружинина Н.А., Родионова Ю.Н., Портнягина М.А., Новиков К.К., Мурадов С.К., **Шихмагомедов Р.А.**, // Сборник тезисов Ежегодной Всероссийской научно-практической конференции «Кардиология на марше 2024», 4-6 июня 2024г, Москва, Россия. – 2024. – С. 216.
9. Relationship between integral markers of metabolic status and vascular stiffness in patients without cardiovascular disease/ Novikov, K.; Bragina, A.; **Shikmagomedov, R.**; // Abstract book 33th European meeting on hypertension and cardiovascular protection, 31 May – 03 June 2024, Berlin, Germany. – 2024. – P. e149.
10. Influence of metabolic syndrome and its components on telomere length/ Lezhenikova, A.; Bragina, A.; **Shikmagomedov, R.** // Abstract book 33th European meeting on hypertension and cardiovascular protection, 31 May – 03 June 2024, Berlin, Germany. – 2024. – P. e275-e276.
11. Age-Specific Approach to Arterial Stiffness Prediction in Apparently Healthy Patients/ Bragina, A., Novikov, K., **Shikmagomedov, R.** // **Journal of Clinical Medicine Research.** – 2024. – Vol.16. - №9. – P. 423-435. [Web of Science, Scopus].

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия	ССЗ – сердечно-сосудистых заболеваний
АД – артериальное давление	ТГ – триглицериды
ДАД – диастолическое артериальное давление	ХС-ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности
ДИ – доверительный интервал	ХС-ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности
ИБС – ишемическая болезнь сердца	AUC – Area under curve
ИМТ – индекс массы тела	BAI – Body adiposity index (индекс содержания жира в теле)
ЛПИ – лодыжечно-плечевой индекс	BFP – Body Fat Percentage (процентное содержание жира в организме)
МС – метаболический синдром	CAVI – cardio-ankle vascular stiffness index (кардио-лодыжечный сосудистый индекс)
МТР – масса тела при рождении	LAP – lipid accumulation product (индекс накопления липидов)
НТГ – нарушение толерантности к глюкозе	ROC – receiver operator characteristic
ОБ – окружность бедер	VAI – visceral adiposity index (индекс висцерального ожирения)
ОкрШ – окружность шеи	
ОТ – окружность талии	
ОХ – общий холестерин	
ОШ – отношение шансов	
САД – систолическое артериальное давление	
СД 2 типа – сахарный диабет 2 типа	