


ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи


Шихмагомедов Рустам Абдуллаевич

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

3.1.20. Кардиология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, доцент
Брагина Анна Евгеньевна

Москва – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	12
1.1. Сосудистое старение: терминология и история	12
1.2. Патофизиологические аспекты формирования артериальной жесткости	13
1.3. Методы выявления артериальной жесткости	15
1.4. Прогностическая значимость артериальной жесткости	18
1.5. Факторы риска повышения артериальной жесткости.....	21
1.5.1. Связь артериальной жесткости с артериальной гипертензией	22
1.5.2. Связь артериальной жесткости с ожирением	23
1.5.3. Связь артериальной жесткости с дислипидемией.....	25
1.5.4. Связь артериальной жесткости с сахарным диабетом.....	26
1.5.5. Связь артериальной жесткости с курением	28
1.5.6. Связь генетических маркеров с артериальной жесткостью	29
1.5.7. Связь низкого веса при рождении (маловесности) с артериальной жесткостью	31
1.6. Способы предикции повышенной артериальной жесткости.....	33
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....	38
2.1. Клиническая характеристика пациентов.....	38
2.2. Методы обследования пациентов	41
2.2.1. Анкетирование пациентов	41
2.2.2. Антропометрическое и физикальное обследование пациентов.....	42
2.2.3. Лабораторные методы обследования пациентов.....	43
2.2.4. Генетическое исследование, оценка длины теломер	44
2.3. Исследование жесткости сосудистой стенки.....	46
2.4. Статистическая обработка результатов.....	47
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	49
3.1. Связь длины теломер с сердечно-сосудистыми факторами риска с артериальной жесткостью.....	49

3.2. Связь артериальной жесткости в молодом возрасте с массой тела при рождении	54
3.3. Интегральные метаболические индексы как маркеры повышенной артериальной жесткости у лиц молодого и среднего возраста	58
3.4. Возраст-специфичный подход к предикции повышенной артериальной жесткости у здоровых лиц молодого и среднего возраста.....	62
3.5. Математическая модель прогнозирования риска повышенной артериальной жесткости у людей молодого и среднего возраста	70
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	74
ВЫВОДЫ	89
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	90
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	91
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	94

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

За последние 20 лет отмечается удвоение распространенности артериальной гипертензии (АГ) среди лиц в возрасте 30–79 лет [196]. По данным российского многоцентрового эпидемиологического исследования «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации. Второе исследование» (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 [25, 33]. 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, в соответствии с которыми в период с 1990 по 2019 гг. в возрастной группе 15–39 лет отмечен прирост распространенности и заболеваемости ССЗ за счет АГ и ишемической болезни сердца (ИБС) [27, 45, 122, 141, 185].

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) и Framingham Risk Score [55, 121]. 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, а SCORE2 позволяет оценить риск развития ССЗ только у лиц в возрасте 40–69 лет [55]. 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 [47, 68]. Результаты исследования ENIGMA (Enhancing Neuro imaging Genetics through Meta-Analysis) с

участием 1 028 здоровых студентов в возрасте 17–27 лет показали, что артериальная жесткость представляет собой важнейшее состояние, лежащее в основе АГ [129]. 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) [149]. 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 [101, 149].

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 [58, 159]. 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. Так, 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 мониторирования артериального давления (АД) в мобильном калькуляторе С. Antza et al. (2018) [110], что ограничивает их

применение в качестве скрининговых методов выявления групп повышенного риска. В отечественной литературе предложен метод выявления раннего сосудистого старения при метаболическом синдроме у лиц старше 35 лет [39], что также не соответствует требованиям к скрининговой методике.

Таким образом, по прежнему актуальной задачей 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 сердечно-сосудистых заболеваний.

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), выше 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 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, выносимые на защиту

1. Выявлена связь повышенной артериальной жесткости с новыми факторами: маловесностью при рождении (< 2450 г) 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

Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 3.1.20. Кардиология, пунктам 5, 11, 12, 13 направлений исследований.

Степень достоверности и апробация 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.

Результаты исследования, изложенные в диссертации, были представлены и обсуждены на следующих конференциях:

- Российский национальный конгресс кардиологов (21–23 сентября 2023 г., Москва);
- Межрегиональная междисциплинарная научно-практическая конференция «Артериальная гипертензия: проблемы в Сибири» (11 октября 2023 г., Новосибирск; онлайн);
- 32 Европейский конгресс по артериальной гипертензии (23–26 июня 2023 г., Милан, Италия; онлайн);
- 33 Европейский конгресс по артериальной гипертензии (31 мая – 3 июня 2024 г., Берлин, Германия; онлайн).

Апробация диссертационной работы проведена на заседании кафедры факультетской терапии № 2 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (г. Москва, 28.01.2025 г., протокол № 7).

Внедрение результатов исследования 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 исследования 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 исследования, оформлена заявка на изобретение и регистрацию программы для 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

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, состоит из введения, 3 глав (обзор литературы; материалы и методы; результаты исследования), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы. Диссертация содержит 16 таблиц и 27 рисунков. Список литературы состоит из 197 научных публикаций, в том числе 48 отечественных и 149 зарубежных источников.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Сосудистое старение: терминология и история

С давних времен врачи отмечали раннее поражение сосудистой стенки при различных заболеваниях и в процессе старения. Еще в XVII веке была произнесена крылатая фраза: «Man is as old as his arteries» – «Человек так же стар, как и его артерии». Она принадлежит «английскому Гиппократу» Томасу Сиденхему (Thomas Sydenham) [194].

Современная концепция раннего сосудистого старения была выдвинута шведским кардиологом P. Nilsson в 2008 г. [148]. В ней приводится противопоставление нормальному сосудистому старению, термину, впервые прозвучавшему в выступлении G. Edward et al. на форуме в Валенсии в 2002 г. Под ним сейчас понимается постепенное снижение эластичности и повышение жесткости артериальной стенки с одновременным изменением ее структуры и функциональных возможностей сосудов [112]. Основным фактором, определяющим нормальное или здоровое сосудистое старение, является возраст. Раннее или преждевременное сосудистое старение (EVA) представляет собой патологический процесс ускоренного формирования избыточной артериальной жесткости, эндотелиальной дисфункции, утолщения сосудистой стенки, что сопровождается нарастанием воспалительных и оксидативных реакций, гиперкоагуляции, разрежением капиллярной сети, укорочением теломер/более низкой активностью теломеразы, нарушением метаболизма глюкозы, липидов и инсулинорезистентностью [9, 151]. Все эти процессы развиваются, предположительно, у предрасположенных лиц как результат взаимодействия генетических и этиогенетических факторов риска. Результатом изучения феномена «сосудистого возраста» как фактора риска развития ССЗ, стала публикация фундаментального труда P. Nilsson в 2015 г. под эгидой European Society of Hypertension (ESH) [108], второе издание которого вышло в свет в 2024 г. [109].

В противовес ускоренному сосудистому старению в 2019 г. предложена концепция супернормального старения артериальной стенки (SUPERNOVA), при которой у ряда лиц сохраняются исключительно низкие показатели жесткости для их возраста и пола [101].

Значимость проблемы артериальной жесткости подчеркивают опубликованные согласительные документы по оценке и значимости артериальной жесткости: Европейской рабочей группы ESH 2006 г. [116] и 2012 г. [117], Американской ассоциации кардиологов 2015 г. [165] и 2022 г. [100], российской группы экспертов в 2016 г. [40].

1.2. Патофизиологические аспекты формирования артериальной жесткости

Сосудистая система в организме человека и, в первую очередь, ее артериальная часть имеют ряд функций, наиболее важными из которых являются транспортная и, так называемая, демпфирующая.

Транспортная, или проводящая функция, заключается в обеспечении органов и тканей кислородом и нутриентами. Адекватность реализации данной функции зависит от нескольких факторов, в том числе диаметра артерий различных калибров, который может уменьшаться при стенозах и спазме, а также вязкости самой крови.

Демпфирующая или амортизирующая функция артерий обеспечивается растяжимостью (жесткостью) и эластичностью (упругостью) стенки [7]. При этом происходит сглаживание перепадов давления в просвете сосудов, которые возникают вследствие насосной функции левого желудочка. Благодаря этому пульсирующий кровоток в артериальном русле трансформируется в необходимый для кровоснабжения периферических тканей непрерывный кровоток [40]. Вследствие этого происходит снижение систолического артериального давления (САД) и повышение диастолического артериального давления (ДАД). Подобная амортизация пульсовой волны обеспечивает защиту от пульсового удара органов-мишеней с одновременным улучшением их кровоснабжения.

Наравне с артериальной жесткостью широко используется термин сосудистого старения (vascular aging), которое представляет собой широкий спектр патологических процессов, затрагивающих функциональные и структурные характеристики стенок артерий различного размера, в том числе атеросклеротического и артериосклеротического генеза. Артериосклероз в первую очередь затрагивает среднюю оболочку и связан с замещением эластиновых волокон более жестким коллагеном, разрушением мышечных волокон и образованием отложений кальция в средней оболочке. Изменения стенки сосудов реализуются в повышении артериальной жесткости и, как следствие, увеличении скорости и силы прямой и отраженной пульсовой волны и снижении демпфирующей способности артериальной части сосудистой системы [40]. Все эти явления приводят к неблагоприятным сердечно-сосудистым последствиям в виде высокого пульсового давления и развития изолированной систолической гипертензии, повышения систолической постнагрузки на левый желудочек с развитием его ремоделирования/гипертрофии, диастолической дисфункции и повышением риска хронической сердечной недостаточности, снижения ДАД и коронарной перфузии с увеличением риска коронарных событий, повышения пульсовой нагрузки на микроциркуляторное русло органов-мишеней. Особенно чувствительными для этой гемодинамической нагрузки являются органы с наибольшей потребностью в эффективном кровотоке и соответственно с наименьшим сопротивлением давлению, а именно головной мозг и почки. Клинически эти гемодинамические нарушения проявляются ремоделированием мелких артерий и церебральными нарушениями (лейкоареозом и когнитивными нарушениями/деменцией) и развитием/прогрессированием хронической болезни почек (ХБП) [188].

1.3. Методы выявления артериальной жесткости

Разработаны различные подходы к оценке артериальной жесткости и связанного с ней сосудистого возраста, что позволяет предположить наличие синдрома раннего сосудистого старения [40, 187]. При этом артериальная жесткость рассматривается в качестве интегрального маркера структурно-функционального ремоделирования сосудистой стенки, обусловленной комплексом воздействующих факторов [107].

В качестве «золотого стандарта» оценки артериальной жесткости, согласно рекомендациям ведущих научных обществ (Европейское общество кардиологов, 2013 г.; Американская ассоциация кардиологов, 2015 г.; Согласованное мнение российских экспертов 2016 г.), указывается скорость пульсовой волны (СПВ), измеряемая на каротидно-феморальном сегменте [40, 159, 165].

Повышенная СПВ в настоящее время признана не только признаком артериальной жесткости, но и одним из лучших биомаркеров в расчетах индивидуального проспективного сердечно-сосудистого риска и риска смертности [38, 67, 192]. При этом, данный показатель может быть как измеренным непосредственно при обследовании пациента, так и получен расчетным путем. В работе S.V. Greve et al. (2016) на примере 2 366 пациентов из Danish MONICA10 cohort показана сопоставимая предиктивная ценность расчетной СПВ по сравнению с измеренной традиционным методом [114].

Помимо стандартной методики измерения СПВ существуют альтернативные. Во французской системе Complior System используется механодатчик [74], а скорость прохождения пульсовой волны рассчитывается с помощью алгоритма на трех участках артериального русла: carotid–femoral, carotid–brachial и femoral–dorsalis pedis [36]. Еще одним подходом к измерению артериальной жесткости является аппланационная тонометрия (SphygmoCor, Австралия), в котором используется пьезоэлектрический «тонометр» и две точки снятия данных, что позволяет осуществлять оценку центрального АД, индекса аугментации и СПВ. Осциллометрические устройства (Omron, Япония) оборудованы

осциллометрическими манжетами, которые располагаются на четырех конечностях для расчета плече-лодыжечной СПВ и лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ), который представляет собой соотношение САД на уровне лодыжек и плеч. Данный показатель входит в спектр маркеров артериальной жесткости и поражений органов-мишеней, представленных в национальных и международных рекомендациях [3, 57].

Сердечно-лодыжечный индекс (cardio-ankle vascular index – CAVI) представляет собой еще один манжеточный способ определения жесткости сосудистой стенки, основанный на скорости прохождения пульсовой волны от уровня сердца к лодыжке. В качестве порогового значения CAVI разработчиками метода предложен уровень 9,0, а диапазон значений от 8,0 до 9,0 рассматривается в качестве «серой зоны». В более поздних работах японских исследователей в крупной когорте 2 933 человек с длительностью наблюдения около 5 лет была предложена новая точка отсечения для CAVI – 9,5, выше которой отмечалось увеличение сердечно-сосудистого риска [160]. Однако следует принимать во внимание этнические и расовые антропометрические особенности, которые не позволяют в полной мере экстраполировать данные, полученные в Японии на российскую популяцию. В связи с этим отечественными авторами предприняты попытки определения пороговых значений CAVI для различных возрастных групп в российской популяции [28, 40, 41].

Следует отметить ряд преимуществ CAVI перед каротидно-фemorальной СПВ. В частности, СПВ, будучи маркером артериальной жесткости, зависит от уровня среднего АД, а также вазомоторного тонуса и частоты сердечных сокращений (ЧСС). Напротив, CAVI позволяет оценить истинную жесткость сосудистой стенки вне зависимости от уровня АД [9, 40]. В ходе отечественного эпидемиологического исследования «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации» (ЭССЕ-РФ) показано, что применение CAVI обладает наиболее высокой чувствительностью в выявлении артериальной жесткости у пациентов среднего возраста по сравнению с аппланационной тонометрией [42].

Индекс аугментации, или индекс прироста, представляет собой еще один метод оценки артериальной жесткости. Он рассчитывается как отношение отраженной волны к первоначальной волне, которая возникает во время систолы левого желудочка. Этот показатель положительно коррелирует с жесткостью аорты и нарастает с прогрессированием атеросклероза [46]. Однако в отличие от СПВ или САVI индекс аугментации представляет собой косвенный маркер жесткости сосудистой стенки. В связи с этим его следует рассматривать как дополнительную характеристику отраженной волны в совокупности с другими параметрами, характеризующими состояние артерий.

Таким образом, на сегодняшний день имеется достаточный арсенал методик для оценки артериальной жесткости. Каждая из разработанных и валидированных методик имеет свои преимущества и недостатки, которые представлены в Таблице 1.

Таблица 1 – Сравнительная характеристика методов оценки артериальной жесткости

Метод/параметр	Преимущества	Недостатки
Скорость пульсовой волны (СПВ)	Простой, неинвазивный, воспроизводимый метод. Рекомендован для оценки артериальной жесткости на каротидно-феморальном сегменте – «золотой стандарт». Простота и воспроизводимость метода достигается при использовании механодатчиков. Используется в эпидемиологических исследованиях (CRIC, PARTAGE). Универсальные референсные значения.	Использование сфигмограммы в одной точке не рекомендовано. Качество регистрации СПВ ухудшается при ожирении, СД и заболеваниях периферических артерий, при использовании аппаратов без механодатчиков. Референсные значения зависят от выбранного отрезка оценки СПВ. Нет возраст-специфических референсных значений. Зависит от уровня АД. Невозможно выполнение при наличии заболеваний, ограничивающих проведение сфигмоманометрии
Лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ)	Простой, неинвазивный, воспроизводимый метод. Используется для скрининга заболеваний периферических артерий.	Невозможно выполнение при наличии заболеваний, ограничивающих проведение сфигмоманометрии. Нет возраст-специфических референсных значений. Зависит от уровня АД.

Продолжение Таблицы 1

Метод/параметр	Преимущества	Недостатки
Сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (CAVI)	Простой, неинвазивный, воспроизводимый метод. Разработаны возраст-специфические и универсальные референсные значения. Возможно применение, как при диагностике заболеваний периферических артерий, так и при пограничных значениях ЛПИ в крупных популяционных исследованиях. Рассматривается как маркер «истинной артериальной жесткости». Не зависит от уровня АД.	Невозможно выполнение при наличии заболеваний, ограничивающих проведение сфигмоманометрии.
Индекс аугментации	Простой, неинвазивный, воспроизводимый метод. Возможно использование в популяционных исследованиях.	Нет универсальных и возраст-специфических референсных значений. Зависит от уровня ЧСС.
Инвазивные методы определения центрального артериального давления	Высокая точность измерения.	Сложность, инвазивность, оператор-зависимость методик, низкая воспроизводимость. Дорогостоящая методика.
Ультразвуковое определение артериальной жесткости	Неинвазивность, высокая точность измерения.	Оператор-зависимость методик, низкая воспроизводимость.
Магнитно-резонансная томография	Неинвазивность, высокая точность измерения	Дорогостоящая методика, требующая специальной подготовки. Оператор-зависимость методики, низкая воспроизводимость.
Примечание: СД – сахарный диабет		

1.4. Прогностическая значимость артериальной жесткости

Взаимосвязь между артериальной жесткостью и ССЗ зачастую имеет двунаправленный характер, то есть повышение жесткости может как способствовать формированию и прогрессированию ССЗ, так и быть их следствием. В связи с прогностической значимостью артериальной жесткости ее маркеры могут использоваться для скрининга доклинического поражения

сосудистой стенки и выделения групп высокого сердечно-сосудистого риска с синдромом EVA.

Прогностическая значимость маркеров артериальной жесткости была продемонстрирована в исследовании INVEST на примере пульсового давления (ПД) у 22 576 пожилых пациентов с ИБС и АГ (средний возраст 66 лет). Период наблюдения составил 2,7 лет, в качестве первичной конечной точки рассматривалась комбинация общей смертности, развития нефатального инфаркта миокарда и инсульта. Уровень ПД оказался достоверным предиктором первичной конечной точки, независимо от уровня САД, ДАД и среднего АД [161].

Значимость сосудистого возраста и артериальной жесткости подтверждается результатами ряда мета-анализов, продемонстрировавших связь маркера артериальной жесткости СПВ с риском развития ССЗ [65, 97, 192].

В 2022 г. опубликованы очередные результаты субанализа Framingham Heart Study, в котором под наблюдением находились 7 283 участника (средний возраст 50 лет, 53% женщин). В нем подтверждена связь СПВ со всеми конечными точками при медиане наблюдения 15 лет. В многофакторной модели показано, что увеличение СПВ на каждое стандартное отклонение было связано с приростом риска АГ отношение рисков (ОР) 1,32 (95% доверительный интервал (ДИ) 1,21–1,44), СД ОР 1,32 (95% ДИ 1,11–1,58), хронической болезни почек ОР 1,19 (95% ДИ 1,05–1,34), деменции ОР 1,27 (95% ДИ 1,06–1,53), ССЗ ОР 1,20 (95% ДИ 1,06–1,36), ИБС ОР 1,37 (95% ДИ 1,13–1,65), транзиторной ишемической атаки/инсульта ОР 1,24 (95% ДИ 1,00–1,53) и смертельного исхода ОР 1,29 (95% ДИ 1,17–1,43) [71].

За последние годы накоплена информация о предиктивной значимости САVI в отношении сердечно-сосудистых событий, которая была продемонстрирована как в проспективных исследованиях при сравнении общей группы пациентов и когорты пациентов с сердечно-сосудистым риском, так и в мета-анализе.

Предиктивная значимость САVI продемонстрирована в крупном японском когортном проспективном исследовании САVI-J, описанном выше [160]. В этом многоцентровом исследовании с 5-летним периодом наблюдения участвовало

2 932 пациента в возрасте 40–74 лет с факторами риска ССЗ. В качестве первичной конечной точки рассматривалась комбинация сердечно-сосудистой смерти, нефатального инсульта и нефатального инфаркта миокарда. При многофакторном анализе верхний квинтиль САVI ($\geq 9,50$) был связан с более высоким риском наступления первичной конечной точки по сравнению с нижним квинтилем САVI ($\leq 7,55$). После поправки на все значимые факторы риска отношение шансов (ОШ) составило 3,31 (95% ДИ 1,26–8,71; $p=0,016$). При этом каждое повышение уровня САVI на единицу сопровождалось достоверным увеличением риска ОШ 1,38 (95% ДИ 1,16–1,65; $p<0,001$) [160].

В работе T. Yasuharu et al. (2021) участвовала общая популяция 7 249 пациентов, в которой на протяжении 8,53 лет регистрировались случаи инфаркта миокарда и инсульта. Результаты подтвердили предиктивную значимость САVI в отношении развития сердечно-сосудистых осложнений ОШ 1,26 (95% ДИ: 1,07–1,48) [89]. В систематическом обзоре и мета-анализе K. Matsushita et al. (2019) проанализированы данные 9 проспективных исследований, в которых оценивалось наступление комбинированной конечной точки, и 17 поперечных исследований, в которых проводилось сопоставление САVI у пациентов с/без ССЗ. В мета-анализе четырех проспективных исследований получена умеренная связь САVI с риском развития конечной точки: ОР 1,20 на каждую единицу увеличения САVI (95% ДИ: 1,05–1,36; $p = 0,006$). Уровень САVI в 13 поперечных исследованиях оказался достоверно выше среди пациентов с ССЗ в среднем на 1,28 (0,86–1,70), $p<0,001$ [90].

Следует подчеркнуть, что все включенные в работу исследования были выполнены на азиатской популяции. Ответом на этот вопрос могут служить результаты европейского исследования TRIPLE-A-Stiffness.

В международном, многоцентровом, проспективном исследовании TRIPLE-A-Stiffness приняли участие $> 2\,000$ человек в возрасте ≥ 40 лет из 32 центров и 18 стран Европы. Из них 1 250 участников (55% женщин) находились под наблюдением в среднем 3,82 (2,81–4,69) лет. После поправки на возраст, пол и сердечно-сосудистые факторы риска была выявлена связь САVI с

сердечно-сосудистой смертностью и заболеваемостью (ОР 1,25 на 1 единицу прироста САVI 95% ДИ 1,03–1,51) и общей смертностью (ОР 1,37 на 1 единицу прироста САVI 95% ДИ 1,10–1,70) у лиц ≥ 60 лет. При этом оптимальными пороговыми значениями САVI для предикции сердечно-сосудистой смертности и заболеваемости предложено считать 9,25 у лиц ≥ 60 лет и 8,30 у лиц < 60 лет [91].

Прогностическая значимость САVI в отношении сердечно-сосудистых событий продемонстрирована и на российской популяции в рамках исследования ЭССЕ-РФ. Оценка артериальной жесткости путем определения САVI при первичном обследовании была проведена у 1 342 человек в возрасте 25–64 ($47,3 \pm 11,6$) лет. Длительность наблюдения в среднем составила 4,7 года. В качестве первичной комбинированной конечной точки рассматривались сердечно-сосудистая смертность, развитие нефатального инфаркта миокарда или нефатального инсульта, в качестве вторичной комбинированной точки – все сердечно-сосудистые события. Авторами показано, что при САVI $> 7,8$ ОР развития сердечно-сосудистых событий после поправки на традиционные факторы риска составляет 3,13 (95% ДИ 1,2–7,75; $p=0,014$). Для вторичной конечной точки ОР был 2,16 (95% ДИ 1,18–3,98; $p=0,013$). Таким образом, авторами был сделан вывод о необходимости проведения объемной сфигмографии с определением САVI при профилактических и диспансерных осмотрах мужчинам начиная с 35 и женщинам с 45 лет [13].

1.5. Факторы риска повышения артериальной жесткости

В новых рекомендациях Европейского общества по АГ 2023 г. список сердечно-сосудистых факторов риска был существенно расширен за счет так называемых «новых» факторов [56]. К ним отнесены патология беременности, малый вес при рождении, социоэкономические и психосоциальные факторы, в том числе миграция, воздействие загрязненного воздуха и шума.

Несмотря на доказанную связь этих факторов с развитием АГ и ССЗ, механизмы формирования этой связи мало изучены и требуют дальнейших

исследований. Тем не менее, не теряют своей актуальности традиционные факторы риска гемодинамического, метаболического характера и связанные с образом жизни. Рассмотрим ниже их связь с артериальной жесткостью.

1.5.1. Связь артериальной жесткости с артериальной гипертензией

Повышенное АД и возраст являются важнейшими факторами увеличения артериальной жесткости [51, 139]. Повышение СПВ являются типичным явлением для АГ и признанным независимым предиктором сердечно-сосудистого риска у пациентов пожилого возраста [72].

Эти закономерности нашли подтверждение и на популяционном уровне. В работе, выполненной в 8 странах Европы с включением 16 867 здоровых лиц и пациентов с ССЗ, была доказана тесная связь СПВ с этими факторами. Увеличение возраста на каждый год и уровня САД на каждые 10 мм рт. ст. сопровождалось нарастанием уровня СПВ на 8 единиц [104].

Выявленные связи легли в основу включения сосудистой стенки в перечень органов-мишеней АГ, а жесткость сосудистой стенки – в перечень субклинических поражений органов-мишеней [66, 93, 95, 96, 153, 182]. Впервые поражение сосудистой стенки в виде атеросклеротической бляшки появилось в рекомендациях Всемирной организации здравоохранения / Международного общества АГ (WHO/ISH) в 1993–1999 гг. [49]. Позднее в дополнение к бляшке в европейских рекомендациях European Society of Cardiology (ESC) / ESH 2003 г. было включено увеличение ТИМ $\geq 0,9$ мм [50], в 2007 г. увеличение СПВ >12 м/сек и снижение ЛПИ $< 0,9$ [121], в 2013 г. увеличение пульсового АД > 60 мм рт. ст. у пожилых, а пороговое значение СПВ было снижено > 10 м/сек [52]. В последующих рекомендациях ESC/ESH 2018 г., 2023 г. критерии поражения сосудистой стенки также подвергались пересмотру, в том числе увеличение ТИМ было удалено из критериев ввиду недостаточной воспроизводимости, менялась прогностическая значимость наличия атеросклеротической бляшки [53, 56].

Распространенность повышенной артериальной жесткости в Российской Федерации оценена в ходе эпидемиологической программы ЭССЕ-РФ. Так, в выборке в г. Санкт-Петербург (1 592 человека) она составила 2,3% при оценке ЛПИ, 11,2% при измерении СПВ и 12,4% – САVI [21]. В данной работе, а также на примере выборки из г. Томск (1 379 человек), показана связь маркеров жесткости сосудистой стенки с возрастным фактором, уровнем САД и наличием АГ [41].

1.5.2. Связь артериальной жесткости с ожирением

Ожирение и избыточная масса тела представляют собой традиционные факторы риска развития ССЗ, в том числе атеросклеротического генеза, в основе которых лежит поражение сосудистой стенки. Связь ожирения с повышением жесткости сосудистой стенки хорошо известна [4, 43, 124, 125, 154, 157, 162, 170]. При этом показано, что коррекция массы тела может приводить к улучшению функциональных возможностей артериальной стенки [155]. В ряде популяционных исследований подтверждена связь ожирения с артериальной жесткостью. Так, в турецком исследовании выявлена связь толщины кожной складки над трицепсом с артериальной жесткостью (СПВ и индексом аугментации) у пациентов с АГ, что подтверждает связь ожирения и состояния сосудистой стенки [174]. В относительно небольшом исследовании, выполненном в Словении, с участием 133 пациентов также выявлена связь индекса массы тела (ИМТ) со СПВ ($r = 0,417$; $p < 0,001$) [126].

Так, например, имеются данные о сочетанном росте ИМТ и артериальной жесткости на протяжении жизни. В исследовании Y. Wang et al. (2023) на протяжении 30 лет оценивались основные сердечно-сосудистые факторы риска такие, как АД, ЧСС и ИМТ, а также СПВ. Обследовано 2 180 человек, которым на момент включения было от 6 до 18 лет. За время наблюдения было проведено 6 визитов, в результате чего было показано, что более выраженный прирост СПВ на протяжении 30 лет сопровождался более выраженным ростом ИМТ, ЧСС и среднего АД [111].

Широко используемыми маркерами ожирения в клинической практике являются различные антропометрические индексы, из которых наиболее изучен и применим ИМТ. Помимо него к надежным критериям висцерального ожирения относят окружность талии (ОТ) и произвольные от нее индексы: ОТ / окружность бедер (ОБ), ОТ/рост, индекс висцерального ожирения (Visceral Adiposity Index, VAI), сагиттальный абдоминальный диаметр (Sagittal Abdominal Diameter, SAD). Значимость этих индексов для выявления ожирения и его висцеральных форм представляет собой задачу многих современных исследований. Рядом авторов показано, что ИМТ не имеет такой чувствительности и специфичности, как индексы, основанные на ОТ, для выявления висцерального ожирения [48].

Аналогично этому в ряде работ выявлено несоответствие связей разных антропометрических индексов с артериальной жесткостью. В крупномасштабном исследовании MESA (The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) с участием 6 177 пациентов проведена оценка связей ИМТ и ОТ/ОБ с индексом аугментации и степенью эластичности артерий крупного и мелкого калибра. Выявлено, что только индекс ОТ/ОБ был связан с индексом аугментации и эластичностью мелких артерий, в то время как для ИМТ подобные связи отсутствовали [82].

Сходные результаты получены в корейском исследовании, в котором проанализированы данные 3 758 человек (средний возраст $53,4 \pm 8,8$ лет; 36,3% женщин). Проводилась оценка связи ИМТ, ОТ, ОТ/ОБ и площади висцеральной жировой ткани со СПВ. При многофакторном анализе ИМТ и ОТ были не связаны со СПВ. Однако после поправок высокая СПВ оказалась связана с высоким индексом ОТ/ОБ (ОШ 1,23; 95% ДИ 1,06–1,42; $p = 0,005$) и с более высокой площадью висцеральной жировой ткани (ОШ 1,77; 95% ДИ 1,48–2,12; $p < 0,001$) [75]. Связь артериальной жесткости с ОТ также подтверждена на примере когорты больных СД 2 типа без ССЗ и ХБП [103].

Связь артериальной жесткости с эктопической жировой тканью продемонстрирована в ряде работ, выполненных в Сеченовском Университете, в том числе взаимосвязь объема периваскулярной и перикардиальной жировой ткани с САVI. Показано, что увеличение объема периваскулярной жировой ткани,

окружающей грудную аорту, связано с наличием повышенной артериальной жесткости, что реализуется через активность провоспалительного цитокина эктопической жировой ткани – моноцитарного хемоаттрактанта 1 – и дисфункции системы матриксных металлопротеиназ [6].

1.5.3. Связь артериальной жесткости с дислипидемией

Нарушения липидного обмена являются важнейшим модифицируемым фактором риска ССЗ. Их распространенность крайне высока, и по данным одного из наиболее современных эпидемиологических исследований ЭССЕ-РФ2 составляет в России 49,2% среди мужчин и 66,6% среди женщин [34]. Связь дислипидемии и различных ее биохимических маркеров с артериальной жесткостью изучалась в нескольких исследованиях, однако их результаты неоднозначны, вероятно, из-за различий анализируемых выборок. Так, в когорте 785 пациентов среднего возраста показаны достоверно более высокие уровни САVI у лиц с дислипидемией по сравнению с контрольной группой [128]. Так, в разных исследованиях выявлены связи артериальной жесткости с различными липидными параметрами. Связь артериальной жесткости с холестерином липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) выявлена у пациентов без сердечно-сосудистых и почечных осложнений в работе M. Staef et al. (2023) [103]. В ретроспективном поперечном исследовании 23 257 здоровых японцев среднего возраста без ожирения была выявлена связь САVI со всеми липидными показателями, однако, наиболее сильная с гипертриглицеридемией. ROC-анализ позволил определить точки отсечения липидных концентраций, свыше которых можно предсказать повышенный САVI: 93 мг/дл для триглицеридов (ТГ) (Area Under the Curve (AUC) = 0,735), 114 мг/дл для ХС-ЛПНП (AUC = 0,614) и 63 мг/дл для холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП) (AUC = 0,728) [141]. Еще в одном крупном европейском исследовании 2 106 пациентов с метаболическим синдромом среднего возраста также продемонстрирована связь артериальной жесткости с дислипидемией. У лиц с повышенным САVI контроль липидных показателей был

хуже: регистрировались более высокие показатели общего холестерина (ОХ), ХС-ЛПНП, более низкие ХС-ЛПВП [79]. При анализе данных 71 326 добровольцев из Биобанка Великобритании выявлена связь только одного показателя – отношения ТГ/ХС-ЛПВП с наличием артериальной жесткости, ОР 1,15 (1,13–1,17), $p < 0,001$ [184]. В китайском проспективном исследовании Beijing Health Management Cohort (4 362 пациента) выявлена обратная связь развития дислипидемии в течение 5,9 лет наблюдения у лиц с исходно повышенной артериальной жесткостью ОР 1,194 (95% ДИ 1,050–1,358). При этом у пациентов с увеличившейся в течение исследования или исходно высокой СПВ риск развития дислипидемии был соответственно на 51,2% и 37,1% выше по сравнению с лицами с исходно нормальной СПВ [77]. Подобные результаты могут свидетельствовать о двусторонних связях артериальной жесткости и дислипидемии и возможности использования высокой СПВ в качестве потенциального фактора риска развития нарушений липидного обмена.

В России в рамках исследования ЭССЕ-РФ также проведена оценка связи дислипидемии с маркером артериальной жесткости – САVI. В репрезентативной выборке 1 365 человек 25–64 лет выявлена прямая связь САVI лишь с уровнем триглицеридов [21].

1.5.4. Связь артериальной жесткости с сахарным диабетом

Несомненным фактом является развитие диабетической ангиопатии в результате метаболических нарушений, отложения в сосудистом матриксе конечных продуктов ускоренного гликозилирования белков в виде артериосклероза, диффузного фиброза интимы. Эти процессы сопровождаются увеличением артериальной жесткости и повышением САД на лодыжечном уровне, что реализуется в росте ЛПИ и приводит к снижению его диагностической ценности при обследовании диабетиков с заболеваниями периферических артерий [163].

Появляются новые доказательства в пользу двунаправленной связи артериальной жесткости и развития СД 2 типа. В исследовании KaiLuan было доказано влияние повышенной артериальной жесткости на риск развития СД 2 типа: на протяжении 7 лет наблюдения дважды оценивалась связь между уровнем глюкозы натощак и каротидно-лодыжечной СПВ. Из 14 159 лиц у 979 развился СД 2 типа: ОШ 1,59 (95% ДИ 1,34–1,88) для группы лиц с пограничными значениями артериальной жесткости и 2,11 (95% ДИ 1,71–2,61) для лиц с повышенной артериальной жесткостью по сравнению с лицами с нормальными показателями [73]. В 2022 г. опубликованы результаты крупного исследования влияния повышенной артериальной жесткости на риск развития СД 2 типа по данным Framingham Heart Study. У 5 676 участников без СД были измерены каротидно-фemorальная СПВ, плечевое и центральное ПД. Был использован регрессионный анализ для оценки ассоциации СПВ, ПД и риска развития СД 2 типа. На протяжении последующих 7 лет наблюдения СПВ и центральное ПД оказались связаны с повышенным риском развития СД 2 типа: для СПВ ОШ составил 1,36 (95% ДИ 1,03–1,76; $p=0,030$); для центрального ПД 1,26 (95% ДИ 1,08–1,48; $p=0,004$) [69].

Имеются данные о связи качества контроля гликемии при СД 1 типа с повышением артериальной жесткости. Так, в исследовании финских ученых в когорте 673 пациентов с СД 1 типа в возрасте $47,1 \pm 12,0$ лет были изучена связь вариабельности гликированного гемоглобина (HbA1c) на протяжении 10 лет с динамикой маркеров артериальной жесткости. Была подтверждена многофакторная линейная регрессионная связь вариабельности HbA1c с увеличением СПВ и индекса аугментации [103].

Связь характеристик СД 2 типа со СПВ и ПД у 266 пациентов без сердечно-сосудистых и почечных осложнений изучена в работе M. Staef et al. (2023). Обнаружена достоверная связь длительности СД 2 типа с обоими маркерами артериальной жесткости [127].

1.5.5. Связь артериальной жесткости с курением

Курение представляет собой важнейший модифицируемый фактор риска АГ и ССЗ. Неблагоприятные эффекты курения реализуются посредством развития эндотелиальной дисфункции, оксидативного стресса с прогрессированием перекисного окисления липидов с формированием избыточной жесткости и атеросклеротического поражения артериальной стенки. Существенным является стимуляция симпатической нервной системы с развитием гемодинамических нарушений и АГ.

В систематическом обзоре 39 исследований 2010 г. продемонстрирована связь артериальной жесткости (СПВ и индекса аугментации) с острым и пассивным курением. Хроническое курение продемонстрировало связь с маркерами артериальной жесткости не во всех исследованиях. Тем не менее, было показано, что хроническое курение повышает чувствительность сосудистой стенки к воздействию курения в остром тесте [180].

Повышение распространенности альтернативных форм курения поднимает вопрос о связи с поражением сосудистой стенки электронного курения. В ряде работ продемонстрирована связь индекса аугментации, как маркера артериальной жесткости, с курением электронных сигарет и дозой ингалируемого никотина [19, 164].

Связь САVI с табакокурением проанализирована в ряде работ японских ученых. Так, в работе Т. Kubozono et al. (2011) выявлено повышение СПВ и САVI сразу после выкуривания 1 сигареты в остром тесте. При хроническом курении регистрировалась связь между СПВ и САVI с индексом курильщика [61]. В крупномасштабном исследовании К. Nata et al. (2012), включившем 4 729 человек, выявлены достоверные различия САVI между курильщиками, бывшими курильщиками и никогда не курившими участниками. Помимо этого, в ходе регрессионного анализа авторами была обнаружена связь САVI с количеством выкуриваемых в день сигарет [166].

1.5.6. Связь генетических маркеров с артериальной жесткостью

Сама концепция раннего сосудистого старения с выделением паттернов со сверхнормальным, здоровым и ранним старением сосудистой стенки позволяет задуматься о генетической основе подобных различий. Обсуждается роль ряда генов-кандидатов для ускоренного формирования артериальной жесткости. К подобным генетическим маркерам относят однонуклеотидные полиморфизмы генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) (ангиотензиногена, ангиотензин-превращающего фермента), ряда факторов свертывания крови, аполипопротеинов, синтазы оксида азота [168]. Изучалась взаимосвязь между склеростином (гликопротеин, вовлеченный в метаболизм костной ткани) и СПВ в общей популяции. Проспективное когортное исследование включило 522 участника. СПВ измерялась исходно и спустя 8 лет наблюдения, с межиндивидуальной скоростью изменения СПВ/год. Этот показатель увеличивался по квинтилям склеростина, но в целом, зависел от возраста. Тем не менее, выраженная независимая положительная связь между склеростином и величиной изменения СПВ в год отмечена у носителей аллеля C rs5186 полиморфизма для ангиотензин II рецептора ($n = 246$). Таким образом, сделан вывод об ассоциации концентрации склеростина и ускоренного формирования артериальной жесткости под воздействием РААС [175].

Мультилокусная генетическая шкала рисков артериальной жесткости протестирована в исследовании CARE NORTH у 730 пациентов с АГ. Была показана связь шкалы из 13 однонуклеотидных полиморфизмов с повышенной артериальной жесткостью при АГ [60].

Моделью для изучения ускоренного старения, в том числе сосудов, может считаться заболевание прогерия, связанное с генетически обусловленным укорочением теломер. Уменьшение длины теломер и снижение активности теломеразы включены в компоненты синдрома раннего сосудистого старения [151].

Теломеры являются концевыми фрагментами хромосом линейных эукариотических с повторяющейся последовательностью TTAGGG олигомеров, которые обеспечивают геномную стабильность и целостность за счет защиты концевых участков во время слияния хромосом [147]. Однако с каждым последующим делением клетки происходит их постепенное укорочение [87, 142].

Чрезмерное уменьшение длины теломер может происходить под воздействием оксидативного стресса и системного воспаления, каждый из которых является важным фактором биологического старения. При критическом укорочении теломер активируются процессы репликативного старения, приводящего к повреждению генома и апоптозу [105, 142]. Это, в свою очередь, сопровождается формированием аномалий и приводит к истощению стволовых клеток и клеток-предшественников, нарушению их структурной целостности и функциональной активности [142].

В исследовании K. Demanelis et al. (2020) при измерении длины теломер в 24 типах тканей показаны темпы их укорочения в зависимости от вида ткани [105]. Существует согласованное мнение о том, что наиболее доступным и репрезентативным методом является измерение длины теломер лейкоцитов [81, 105], которая коррелирует с длинами теломер большинства изученных тканей [105] и рассматривается в качестве генетического маркера старения.

Укорочение теломер ассоциировано с множеством факторов риска развития ССЗ [197]. Процесс старения наряду с генетической нестабильностью, истощением стволовых клеток, эпигенетическим повреждением, митохондриальной дисфункцией характеризуется укорочением теломер [105].

В ряде работ показана связь длины теломер с распространенностью ССЗ. Так, в работе Y. Deng et al. (2022) при большей длине теломер отмечался более низкий уровень риска коронарного атеросклероза (ОР 0,85; 95% ДИ 0,75–0,95), инфаркта миокарда (ОР 0,72; 95% ДИ 0,63–0,83), ишемической болезни сердца (ОР 0,87; 95% ДИ 0,78–0,97) и инсульта (ОР 0,87; 95% ДИ 0,79–0,95) [177].

Описана взаимосвязь длины теломер с кардиометаболическими факторами риска [178]. Так, в рамках субанализа данных National Health and Nutrition

Examination Survey была выявлена достоверная связь с такими метаболическими факторами, как концентрация ХС-ЛПВП, HbA1c, С-реактивного белка (СРБ), масса жировой ткани. Помимо этого, у мужчин имелась обратная связь между длиной теломер и наличием метаболического синдрома [178].

Однако, клинических исследований, посвященных изучению связи сосудистого старения и его маркеров с длиной теломер, крайне мало. Популяционное перекрестное исследование К.М. Wai et al. (2021) было направлено на определение взаимосвязи длины теломер с артериальной жесткостью, определяемой по плече-лодыжечной СПВ. Данное исследование включило в себя 1 065 индивидуумов в районе Иваки, Япония. Общая длина теломер и длина G-хвоста была измерена анализом защиты от гибридизации. Зависимость между теломерами и СПВ оценивалась методом множественной линейной регрессии. Было показано, что G-хвост и общая длина теломер были обратно связаны с СПВ, что позволяло сделать вывод о связи укорочения теломер с повышением риска ССЗ посредством развития артериальной жесткости [176].

Таким образом, дальнейшее изучение связи длины теломер с артериальной жесткостью, в том числе в российской популяции[^] представляет собой актуальную задачу.

1.5.7. Связь низкого веса при рождении (маловесности) с артериальной жесткостью

В рекомендациях Европейского общества по АГ 2023 г. малый вес при рождении введен как фактор риска АГ и ССЗ [56]. В практике врачей акушеров-гинекологов используются термины «малый для гестационного возраста» или «маловесный к сроку беременности» плод (small-for-gestation-age fetus). Под этим подразумевают отставание фетометрических параметров плода, а именно его предполагаемой массы, вычисленной при ультразвуковом исследовании в интервале от 3-го до 9-го перцентиля нормы для гестационного возраста при отсутствии других признаков плацентарной недостаточности, в том

числе нарушений гемодинамики в сосудах фетоплацентарного комплекса. Наличие малого гестационного веса расценивается как низкий риск возникновения перинатальных осложнений и рассматривается как конституциональная особенность внутриутробного пациента [18].

Однако рост (размер) плода определяется не только конституциональными особенностями, но и такими факторами, как маточно-плацентарная функция, заболевания сердечно-сосудистой системы матери и наличие осложнений беременности (преэклампсия, перинатальные инфекции). По данным Международного консорциума по вопросам роста плода и новорожденных в XXI веке (International Fetal and Newborn Growth Consortium for the 21st Century), распространенность малого веса при рождении составляет более 23 млн новорожденных в год в странах с низким и средним уровнем дохода [181]. В развитых странах этот показатель не превышает 4%, в то время как в развивающихся странах он выше в 6 раз [138].

Нарушение роста плода связано с повышенным риском перинатальной смертности и заболеваемости, а также с долгосрочными неблагоприятными исходами для новорожденных [144]. Имеются убедительные доказательства того, что антропометрические данные новорожденного являются важным показателем здоровья и благополучия человека на протяжении последующей жизни. Факт маловесности при рождении предопределяет более высокий риск неинфекционных заболеваний во взрослом возрасте, таких как АГ, метаболический синдром, СД 2 типа, ИБС и инсульт, а также ХБП [132, 143, 146]. Аналогичные результаты получены в масштабном мета-анализе, объединившем данные 7 646 267 участников 135 исследований [87]. Высказывается мнение, что возможным патогенетическим механизмом формирования и прогрессирования поражения сердечно-сосудистой системы у лиц с низкой массой тела при рождении является раннее старение сосудов, проявляющееся повышением артериальной жесткости [87].

В эпидемиологических исследованиях внутриутробного происхождения АГ взрослых была отмечена связь между изменениями артериальной структуры и

эластичности как проявление связи между низким весом при рождении и последующей АГ [85], а также ранее была продемонстрирована заболеваемость и смертность, связанные с ССЗ среди взрослых с низким весом при рождении [123]. Ограничение развития плода определено как неспособность плода достичь своего генетически определенного потенциала роста, наблюдается у 6–9% беременных, и причиной его является маточно-плацентарная недостаточность, при которой в ранние сроки развития нарушается физиология и метаболизм плода из-за недостаточного снабжения кислородом и питательными веществами. Экспериментальные и клинические данные подтверждают, что ограничение развития плода специфично программирует АГ с повышенным сосудистым возрастом, в котором активация РААС занимает ключевые позиции [130].

1.6. Способы предикции повышенной артериальной жесткости

Повышенная артериальной жесткость представляет собой бессимптомное поражение сосудистой стенки, задолго предшествующее развитию клинически значимых ССЗ, в том числе атеросклеротического генеза. Своевременное выявление маркеров нарастания артериальной жесткости может позволить стратифицировать пациентов с целью выделения групп с ускоренным сосудистым старением с целью проведения превентивных вмешательств.

В ряде работ предприняты усилия по прогнозированию сосудистого возраста. Так, в исследовании Е.В. Аносовой и К.И. Прощаева (2013) проведена попытка расчета сосудистого возраста на основании формулы S. Noma et al. с использованием ТИМ с использованием формулы $СВ_{тим} = (ТИМ - 0,116) \div 0,009$ [1]. Еще одним сходным подходом к расчету сосудистого возраста на основе ТИМ является онлайн-калькулятор QUIPU, в котором учитываются пол, возраст и ТИМ [186]. Однако следует подчеркнуть, что определение ТИМ является оператор-зависимым с низкой воспроизводимостью результатов, в связи с чем данный критерий удален из перечня в рекомендациях по АГ ESH 2018 г. [53].

В работе D. Agostino R. et al. (2008) показатель сосудистого возраста рассчитывался с использованием простых скрининговых данных, которые включены в шкалу риска Framingham risk score [121]. Авторами были разработаны два калькулятора расчета сосудистого возраста. В них используются такие параметры, как пол, возраст, уровень САД, текущее лечение АГ, курение, наличие СД и в зависимости от варианта калькулятора ИМТ или концентрации ОХ и ЛПВП. Оба калькулятора находятся в свободном доступе на сайте исследования Framingham Heart Study [92]. В качестве недостатка данного подхода следует отметить, что Framingham risk score 2008 валидирован только на популяции США, преимущественно «European Americans» и «African Americans» в возрасте 30–79 лет, что неприемлемо для российской популяции.

В отечественном исследовании ADVANT'AGE (2015) была разработана шкала расчета сосудистого возраста на основании системы SCORE [17], однако следует подчеркнуть, что SCORE2 позволяет оценить риск развития ССЗ только у лиц в возрасте 40–69 лет [55], в связи с чем использовать такой подход для стратификации лиц более молодого возраста с целью выявления лиц с ранним сосудистым старением не представляется возможным.

Выявление групп с ранним сосудистым старением с помощью приложения для портативных устройств предложено в работе С. Antza et al. (2018). Калькулятор разработан на 282 пациентах и в нем используются такие параметры, как показатели амбулаторного суточного измерения АД (среднесуточное САД, ДАД и ЧСС), пол, возраст, величина ИМТ, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) и наличие СД [110]. Данный калькулятор продемонстрировал достаточно высокие показатели точности 0,82, чувствительности 0,84 и специфичности 0,78. В качестве недостатков следует отметить необходимость проводить трудоемкое исследование (суточное мониторирование АД), относительно небольшой объем выборки, на которой был разработан калькулятор, и включение в обучающую выборку исключительно пациентов с АГ, что ограничивает применение данного метода выявления раннего сосудистого старения у лиц без АГ.

Метод выявления раннего сосудистого старения у пациентов с метаболическим синдромом предложен коллективом отечественных авторов под руководством С.В. Недогоды (2021) [39]. Данная методика разработана на большой когорте из 750 пациентов в возрасте 35–80 лет и учитывает наличие СД 2 типа, клинических маркеров инсулинорезистентности и концентрации мочевой кислоты. Точность методики составила 0,830 (95% ДИ 0,799–0,860). Факт отсутствия или наличия синдрома раннего сосудистого старения определялся как значения СПВ, превышающие ожидаемые для средних по возрасту значений на 2 и более СО [98] на основании европейских популяционных данных [104]. В данной работе использовалась авторская адаптация шкалы оценки сосудистого возраста по SCORE. Среди недостатков методики следует отметить валидацию для лиц старше 35 лет и при наличии метаболического синдрома.

Внедрение программ «искусственного интеллекта» позволило в последние годы разработать новые калькуляторы в оценке артериальной жесткости. Так, в исследовании, проведенном в Китае, анализировали взаимосвязи CAVI с показателями диаметра аорты, рассчитанного с помощью искусственного интеллекта по результатам мультиспиральной компьютерной томографии на 9 уровнях от синусов Вальсальвы до абдоминального отдела. В исследование был включен 801 пациент, разделены были пациенты на 3 группы: с нормальной (среднее значение правой и левой CAVI < 8), пограничной ($8 \leq$ средний CAVI < 9) и повышенной артериальной жесткостью (средний CAVI \geq 9). Показатели диаметра аорты сравнивали между группами, корреляции проводились между возрастом, диаметром аорты, CAVI и CAVI0. Значимое влияние на CAVI оказали диаметр аорты и возраст. Доказана предиктивная значимость прироста диаметра аорты в развитии повышенной артериальной жесткости: увеличение диаметра аорты на 4,37 мм сопровождалось увеличением риска наличия пограничной жесткости на 14% и повышенной жесткости на 13% [183].

В ФГБУ «Федеральный институт промышленной собственности» на 2024 г. зарегистрировано несколько патентов на способы прогнозирования повышенной артериальной жесткости.

Так, в 2016 г. разработан способ прогнозирования повышения артериальной жесткости у пациентов с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском, получающих терапию статинами. Прогнозирование жесткости сосудистой стенки осуществляют на основании повышения уровня секреторной фосфолипазы A2 $\geq 7,69$ нг/мл [32], что не может рассматриваться в качестве скринингового метода в широкой клинической практике.

В патенте 2014 г. предложено математическое моделирование СПВ >12 м/сек на основе определения концентраций ОХ, ХС-ЛПВП, эндотелина-1, гомоцистеина и СРБ посредством нейронной сети – многослойного персептрона [31]. Модель разработана на основе обследования 77 пациентов с метаболическим синдромом и 53 с АГ без ожирения в возрасте 21–75 лет, в связи с чем данная модель не может быть использована для лиц без АГ и ожирения. Кроме этого, в качестве отрезного уровня СПВ использован устаревший норматив, который в настоящее время составляет >10 м/сек [56].

Эффективность прогнозирования повышения артериальной жесткости изучалась у пациентов с ИБС с сопутствующей хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) на основании определения САVI и биомаркеров системного воспаления, а именно СРБ, фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- α) и противовоспалительного интерлейкина 4 (ИЛ-4). С этой целью авторами для прогнозирования повышения САVI было построено дискриминантное уравнение (Д): $D=1,42*(\text{ФНО-}\alpha)+0,78*(\text{СРБ})-0,534*(\text{ИЛ-4})$ [30]. Таким образом, данный способ также описывает узкий контингент пациентов.

Еще один способ прогнозирования сердечно-сосудистого риска предложен авторским коллективом под руководством Ю.Н. Беленкова в 2014 г. Он основан на совместном проведении фотоплетизмографии и капилляроскопии. Разработка метода выполнена при обследовании 160 человек, большая часть из которых представляет собой пациентов с ССЗ, в том числе ИБС, что также препятствует ее применению у относительно здоровых людей с целью стратификации [29].

Таким образом, выявление раннего сосудистого старения, особенно у лиц молодого и среднего возраста без ССЗ, представляет собой важную задачу с целью

своевременного проведения превентивных вмешательств. Тестирование «новых» факторов риска может позволить расширить представления о патогенезе развития артериальной жесткости, а разработка новых более совершенных подходов к ранней диагностике поражения сосудистой стенки на основе скрининговых методов – усовершенствовать подходы к выявлению наиболее уязвимых с точки зрения ССЗ групп населения.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Клиническая характеристика пациентов

Одномоментное кросс-секционное исследование было проведено на базе кафедры факультетской терапии № 2 (заведующий кафедрой – заслуженный деятель науки РФ, заслуженный врач РФ, профессор, доктор медицинских наук В.И. Подзолков) Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) в УКБ № 4.

Исследование проводилось в соответствии с этическими принципами и стандартами надлежащей клинической практики и требованиями, определенными в Хельсинкской декларации. Проведение исследования одобрено на заседании Локального этического комитета от 08.12.2022 г. (протокол заседания №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 лет; 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 ИБС, цереброваскулярная болезнь, снижение уровня скорости клубочковой фильтрации < 30 мл/мин/1,73 м², протеинурия ≥ 300 мг/сут), клинико-лабораторные проявления хронических заболеваний печени, СД 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 (фибриляция предсердий, пороки сердца, сопровождающиеся шумами при аускультации, варикозная болезнь вен нижних конечностей, обострение бронхиальной астмы и ХОБЛ), что указано в инструкции к аппарату Vasera [22].

С учетом критериев включения и невключения была сформирована общая выборка, составившая 600 испытуемых, средний возраст которых составлял $39,8 \pm 18,3$ лет, 258 (43%) мужчин и 342 (57%) женщин. В исследовании участвовали как амбулаторные пациенты поликлинических отделений УКБ №4, обращавшиеся в рамках диспансеризации, и студенты 4–6 курсов, так и пациенты стационара, соответствующие критериям включения и невключения.

Клиническая характеристика общей выборки представлена в Таблице 2.

Таблица 2 – Клиническая характеристика общей выборки

Параметры	Общая выборка (n=600)
Возраст, лет	$39,8 \pm 18,3$
Мужской пол, %	43,2
Вес, кг	$77,1 \pm 19,1$
ИМТ, кг/м ²	$29,3 \pm 7,3$
ОТ, см	$80,8 \pm 15,5$
Ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м ²), %	25,0
АГ, %	32,0
САД, мм рт.ст.	$128,4 \pm 15,3$
ДАД, мм рт.ст.	$79,2 \pm 9,3$
Курение, %	28,4

Средний возраст пациентов основной выборки соответствовал $39,8 \pm 18,3$ годам, процент мужчин составил 43,17%, частота традиционных факторов риска таких, как АГ, ожирение и курение, была схожа с общепопуляционной (Таблица 2, Рисунок 2).

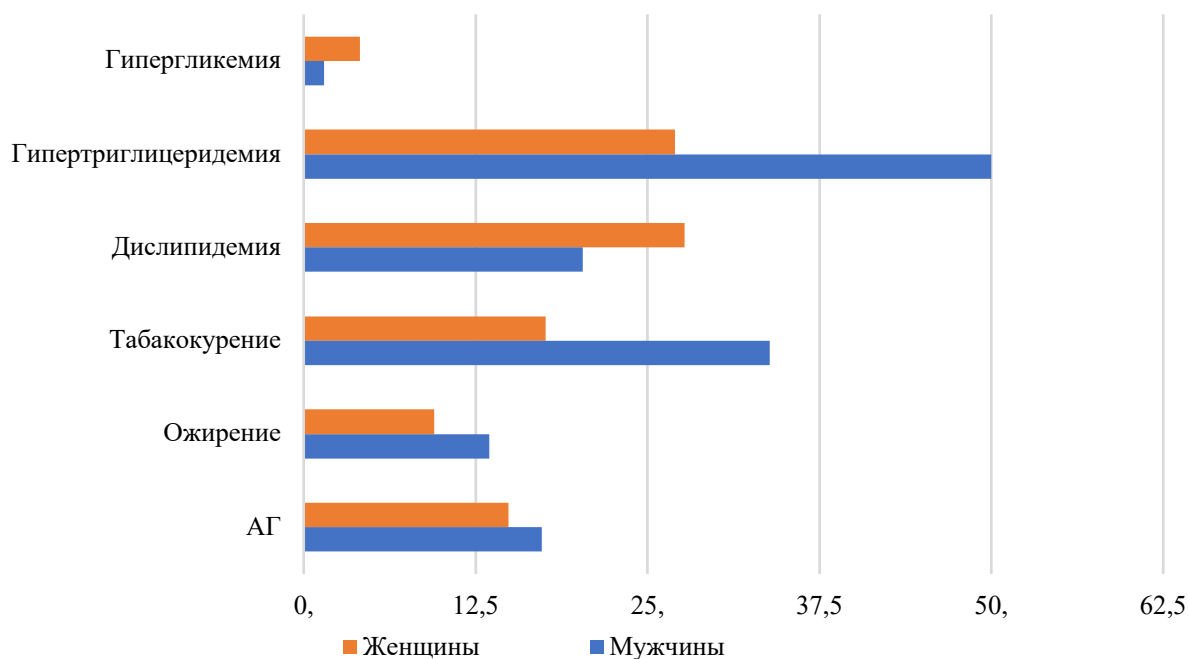


Рисунок 2 – Частота факторов риска в обследованной когорте лиц молодого и среднего возраста без ССЗ

Частота абдоминального ожирения, АГ, дислипидемии и курения соответствовала общепопуляционной [10, 26, 35]. Достоверные межполовые различия маркеров сердечно-сосудистого риска касались более частой гипертриглицеридемии ($p=0,01$) и курения ($p=0,03$), в том числе, табакокурения ($p<0,001$) среди мужчин, что также характерно для популяции в целом.

Результаты биохимического исследования крови: липидный профиль, гликемия, уровень креатинина и рассчитанная СКФ по формуле Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Formula – представлены в Таблице 3.

Таблица 3 – Биохимические показатели в общей выборке

Параметры	Общая выборка (n=600)
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/1,73 м ²	97,5 ± 22,8

У 192 пациентов (32%) имелась АГ. Лечение АГ проводилось в соответствии с действовавшими на момент исследования международными [53] и национальными рекомендациями [2]. Большинство пациентов с АГ (62,5%) получали комбинированную антигипертензивную терапию из двух и более препаратов, монотерапию получали 10,4% пациентов преимущественно молодого и среднего возраста, и не получали лечение 27,1% лиц, большинство из которых были представлены пациентами в возрасте до 30 лет (Таблица 4).

Таблица 4 – Антигипертензивная терапия в обследованной группе (абс., %)

Проводимая терапия	Количество пациентов с АГ (n=192)
Без терапии	52 (27%)
Монотерапия	14 (8%)
Комбинированная терапия	126 (65%)
Двухкомпонентная	70 (36%)
Трехкомпонентная	56 (29%)

2.2. Методы обследования пациентов

План обследования пациентов, включенных в исследование, состоял из сбора анамнеза, анкетирования, антропометрического обследования, проведения лабораторных и инструментальных методов исследования (Рисунок 1).

2.2.1. Анкетирование пациентов

По данным анкетирования испытуемые предоставляли информацию о возрасте, наличии факторов риска, проводимом лечении, наличии потенциальных

критериев невключения в исследование, а также массе тела при рождении. В соответствии с классификацией возрастов Всемирной организации здравоохранения от 2016 года, молодым возраст считался от 18 до 44 лет, средним от 45 до 59 и пожилым от 60 до 74 лет. Согласно общепринятым в Российской Федерации нормативам, низкой массой тела при рождении считалась масса < 2500 г, нормальной – 2500–5000 г [12].

2.2.2. Антропометрическое и физикальное обследование пациентов

Всем испытуемым проводилось измерение роста с помощью ростомера и массы тела на стандартизованном аппарате медицинского назначения «InBody» (модель InBody-370) с последующим расчетом ИМТ по формуле:

$$\text{ИМТ} = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м}^2\text{)}.$$

Наличие избыточной массы тела, ожирения и его степени устанавливалось в соответствии с критерием Всемирной организации здравоохранения [152, 193]: нормальная масса тела – ИМТ 18,5–24,9 кг/м²; избыточная масса тела – 25,0–29,9 кг/м²; ожирение I степени – 30–34,9 кг/м²; ожирение II степени – 35–39,9 кг/м², ожирение III степени – ≥ 40 кг/м².

У всех испытуемых оценивались следующие антропометрические индексы: ОТ, ОБ, шеи (ОкрШ). Оценка ОТ проводилось с помощью сантиметровой ленты по измерению окружности тела на уровне гребней подвздошных костей, ОБ – на уровне тазобедренных суставов. ОкрШ измеряли ниже выступа гортани перпендикулярно длинной оси шеи в соответствии с протоколом Международного общества развития кинантропометрии [131]. Наличие дислипидемии и абдоминального ожирения оценивали в соответствии с клиническими рекомендациями [2]. Абдоминальный тип ожирения диагностировался при ОТ > 94 см у мужчин и > 80 см у женщин.

Кроме того, рассчитывались интегральные, вычисленные с использованием антропометрических и лабораторных показателей, метаболические индексы: VAI [191], индекс содержания жира в теле (Body Adiposity Index, BAI) [59], процент

жира в организме (Body Fat Percentage, BFP) [106] и индекс накопления липидов (Lipid Accumulation Product, LAP) [135]. Интегральные метаболические индексы (LAP, VAI, BFP, BAI) рассчитывали по формулам, представленным в Таблице 5.

Таблица 5 – Расчет интегральных метаболических индексов [14]

Индекс	Формула
LAP	LAP (мужчины) = $(OT \text{ см} - 65) \times TG \text{ ммоль/л}$; LAP (женщины) = $(OT \text{ см} - 58) \times TG \text{ ммоль/л}$
VAI	VAI (мужчины) = $(OT / (39,68 + (1,88 \times ИМТ))) \times (TG / 1,03) \times (1,31 / OX(ХС-ЛПВП))$ VAI (женщины) = $(OT / (36,58 + (1,89 \times ИМТ))) \times (TG / 0,815) \times (1,52 / OX(ХС-ЛПВП))$
BFP	$(1,2 \times ИМТ) + (0,23 \times \text{возраст}) - (10,8 \times \text{пол}) - 5,4$; где пол (женщины)=0, (мужчины)=1
BAI	$((OB, \text{ см}) / (\text{Рост, м})^{1,5}) - 18$

Офисное измерение АД проводилось непрямым методом Короткова трехкратно с интервалом 1–2 минуты в положении сидя в состоянии покоя после 15-минутного отдыха. Для последующего анализа рассчитывалось среднее значение уровня АД. Диагноз АГ верифицировали с использованием клинико-anamnestических данных, результатов физикального исследования при уровне АД $\geq 140/90$ мм рт. ст., в соответствии с рекомендациями ESC / ESH (2018) [54].

2.2.3. Лабораторные методы обследования пациентов

Биохимические показатели такие, как общий холестерин, ТГ, ХС-ЛПВП, ХС-ЛПНП, глюкоза и креатинин, были определены с помощью тест-системы CardioChek PA (США, 2020), входящий в список рекомендованных экспресс-анализаторов в амбулаторном звене лечебно-профилактических учреждений [24].

Система CardioChek PA, состоящая из анализатора CardioChek PA и тест-полосок PTS Panels, предназначена для количественного определения уровня глюкозы, креатинина и показателей липидного профиля в образцах цельной

капиллярной крови, взятых из пальца. Для исследования крови в этой тест-системе используется технология отражательной фотометрии [44].

Всем пациентам, включенным в исследование, в утренние часы, натощак, как минимум через 12 часов после последнего приема пищи, выполнялся прокол кожи 4 пальца одноразовым скарификатором, с последующим нанесением 1–2 капель крови на 3 одноразовые тест-полоски PTS Panels для оценки уровня глюкозы, креатинина и показателей липидного профиля, результаты исследования выводились на экран и записывались в личную карту пациента.

Наличие дислипидемии оценивалось в соответствии с Российскими национальными рекомендациями по кардиоваскулярной профилактике 2022 года [16].

В соответствии с национальными рекомендациями по диагностике и лечению СД 2 типа у взрослых 2019 года [37], уровень гликемии натощак в цельной капиллярной крови выше 5,6 ммоль/л рассматривался как наличие гипергликемии. В качестве нарушения толерантности к глюкозе (НТГ) рассматривался уровень гликемии натощак $\geq 5,6$, но $< 6,1$ ммоль/л. Пациентов с уровнем гликемии натощак $\geq 6,1$ ммоль/л не включали в исследование [37].

2.2.4. Генетическое исследование, оценка длины теломер

Для исследования длины теломер из общей выборки ($n=600$) испытуемых рандомизировали «методом случайных конвертов» 45 пациентов, которым было проведено генетическое исследование. Суть метода рандомизации заключается в присваивании каждой единице генеральной совокупности уникального номера и помещения их в одинаковые конверты, после чего конверты тщательно перемешиваются в корзине и вынимаются случайным образом [8]. Данный вид рандомизации позволяет создать небольшую выборку для проведения сложных, дорогостоящих исследований, результаты которых можно экстраполировать на основную выборку.

Исследование длины теломер проводилось в лейкоцитах однократно замороженной цельной крови.

Пациентам, включенным в исследование, прошедшим рандомизацию в утренние часы, натошак как минимум через 12 часов после последнего приема пищи проводился забор цельной венозной крови из локтевой вены в пробирки с этилендиаминтетрауксусной кислотой, которые в последующем замораживались и хранились при температуре -70°C .

Дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК) выделяли из образцов крови с помощью набора для выделения ДНК из крови и биологических жидкостей QIAamp DNA Blood Mini Kit, Qiagen (Germany 2022) согласно протоколу производителя. Концентрацию ДНК измеряли с помощью флуориметра Qubit (Singapore, 2020).

Для проведения полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (RT-PCR) использовали две пары праймеров: для теломер (teloF и teloR) и однокопийного гена (36B4F и 36B4R), а также олигомеры стандартов telo и 36B4 (QIAamp Blood Mini Kit, Germany 2022). Последовательности праймеров и стандартов представлены в Таблице 6.

Таблица 6 – Последовательности праймеров и стандартов для RT-PCR

Название	Последовательность 5'-3'	Длина (пн)
teloF	GGTTTGGTTGGGTTTGGGTTTGGGTTTGGGTTTGGGTT	38
teloR	GGCTTGCCTTACCCTTACCCTTACCCTTACCCTTACCCT	39
36B4F	CAGCAAGTGGGAAGGTGTAATCC	23
36B4R	CCCATTCTATCATCAACGGGTACAA	25
telo_st	(TTAGGG) ¹⁴	84
36B4_st	CAGCAAGTGGGAAGGTGTAATCCGTCTCCACAGACAAGGCCAG GACTCGTTTGTACCCGTTGATGATAGAATGGG	75

2.3. Исследование жесткости сосудистой стенки

Состояние сосудистой стенки магистральных артерий оценивалось по уровню CAVI и ЛПИ методом сфигмоманометрии. Уровень CAVI и ЛПИ оценивался на аппарате VaSera-1000 FUCUDA DENSHI (Япония, 2010) и ЛПИ на аппарате «ABPI MD™- MESI» (Словения, 2019).

Исследование проводилось в положении пациента лежа, после 10-минутного отдыха. За 30 минут до начала исследования исключались курение, физическая нагрузка, употребление кофеин-содержащих напитков, алкоголя и психоэмоциональный стресс. Во время проведения измерений пациент не двигался и не разговаривал. При проведении исследования прибор VaSera автоматически определял и рассчитывал основной показатель артериальной жесткости – CAVI в магистральных артериях справа и слева – и ЛПИ магистральных артериях нижних конечностей справа и слева.

Расчет показателя CAVI осуществлялся на основе регистрации плетизмограмм 4-х конечностей, электрокардиограммы и фонокардиограммы с использованием специального алгоритма для расчетов (формула Bramwell-Hill) [83].

Для последующего статистического анализа у каждого пациента рассчитывалось среднее значение CAVI и ЛПИ между двумя значениями (справа и слева). Для выделения пациентов с повышенным уровнем сосудистой жесткости использовалось 2 подхода: универсальный ($CAVI^{>9}$) и возраст-специфический $CAVI^{Age}$. При **универсальном подходе** в качестве нормального учитывался уровень $CAVI < 8,0$, промежуточного $8,0 \leq CAVI < 9,0$, повышенного $\geq 9,0$ [158]. При **возраст-специфическом подходе** использовались индивидуальные возрастные референсные значения: медианы референсных значений $CAVI \geq 7,2$ в возрасте от 21 до 30 лет; $CAVI \geq 7,4$ в возрасте от 31 до 40 лет; $CAVI \geq 7,55$ в возрасте от 41 до 50 лет; $CAVI \geq 8,0$ в возрасте от 51 до 60 лет и $CAVI \geq 9,8$ в возрасте старше 70 лет [40].

В соответствии с национальными рекомендациями по диагностике и лечению заболеваний периферических артерий 2019 года [23], нормальным значением ЛПИ считался ≥ 1 , к пограничным значениям относились 0,9–1,0 и низкими значениями, соответствующими наличию повышенной сосудистой жесткости или атеросклеротического поражения артерий нижних конечностей, считались значения $< 0,9$.

2.4. Статистическая обработка результатов

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 распределении данных рассчитывали медиану и интерквартильный размах: 25-й и 75-й процентиль ($Me [Q25\%–Q75\%]$).

При сравнении частотных показателей для оценки достоверности использовали критерий χ^2 по Пирсону ($p(\chi^2)$). Основные характеристики групп сравнивались с использованием критерия χ^2 , при межгрупповом сравнении нескольких независимых выборок количественных показателей использовали критерий Краскела-Уоллиса, при сравнении двух независимых выборок – непараметрический U-критерий Манна-Уитни.

Для изучения корреляции использовался непараметрический метод Спирмена. По величине коэффициента корреляции (R) оценивалась сила связи: $R \geq 0,7$ – сильная, R от 0,3 до 0,7 – средняя и $R \leq 0,3$ – слабая. Для оценки статистически значимой связи между показателями и зависимой переменной использовали множественный линейный регрессионный анализ. Для оценки диагностической значимости показателей проведен логистический регрессионный анализ с последующим построением ROC (receiver operator characteristic) кривых. Прогностическая способность факторов исследовалась с помощью ROC-анализа с расчетом AUC с 95% ДИ, чувствительности, специфичности, негативной и позитивной прогностической значимости. Прогностическая значимость показателя

была статистически значима при условии, если нижняя граница 95% ДИ величины AUC (area under the curve) составляла более 0,5.

Для выявления значимости факторов риска использовали метод машинного обучения Random Forest. Факторы, показавшие свою значимость (Variable Rank ≥ 70 и Importance $\geq 0,7$), были включены в дальнейший статистический анализ. 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 стандартное отклонение, категориальные переменные представлены в виде значений 0 или 1, соответствующих отсутствию и наличию конкретного признака, соответственно. Выявление значимых факторов, включенных в предиктивную модель, проводилось методом машинного обучения. Обучение модели происходило 100 раз на 70% пациентах, каждый раз выбранных случайным образом. Статистически значимыми считали результат при вероятности ошибки $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. 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, случайно были отобраны 45 пациентов, характеристики которых представлены в Таблице 7. Рандомизированные для изучения длины теломер были сопоставимы с общей группой пациентов (n=600) по возрасту, половому составу, антропометрическим показателям, частоте АГ, ожирения и курения [11].

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. В Таблице 7 приведены полученные достоверные корреляционные связи.

Таблица 7 – Корреляционные связи длины теломер с сердечно-сосудистыми факторами риска [11]

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	$r = -0,31; p < 0,05$
ОТ	$r = -0,3; p < 0,05$
ОБ	$r = -0,35; p < 0,05$
ОкрШ	$r = -0,53; p < 0,05$
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	$r = -0,33; p < 0,05$

Наиболее значимые корреляционные связи длины теломер с антропометрическими и метаболическими параметрами представлены на Рисунках 3 и 4.

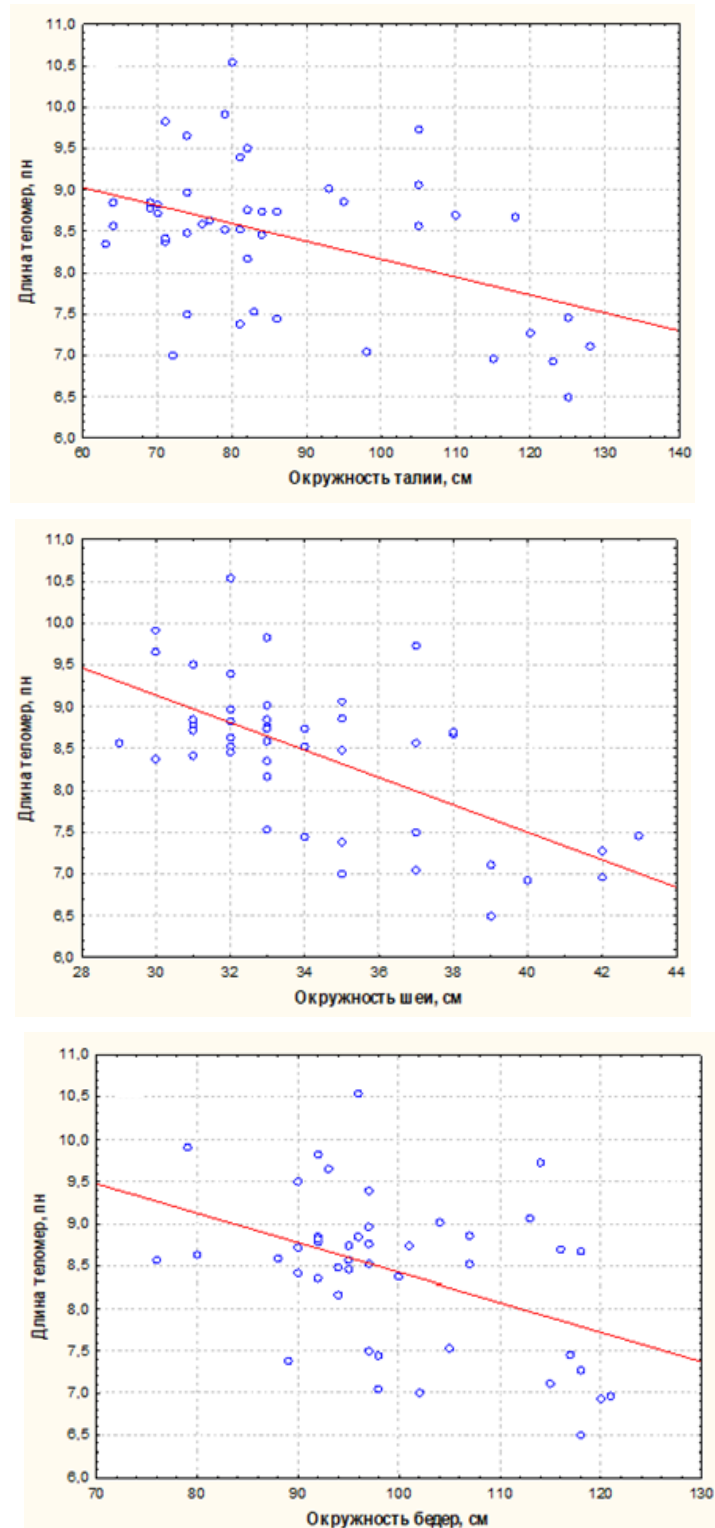


Рисунок 3 – Графики корреляции антропометрических параметров с длиной теломер

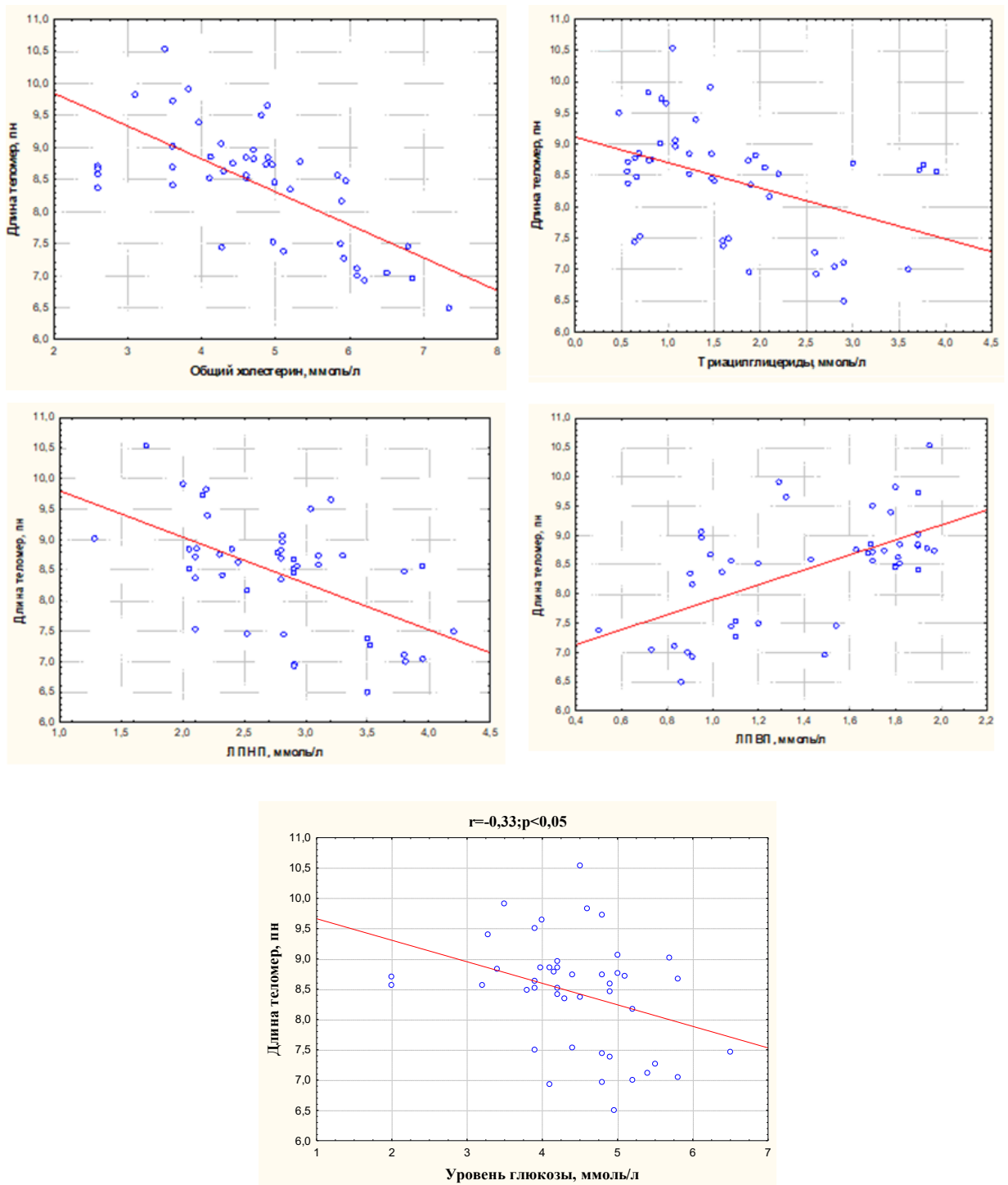


Рисунок 4 – Графики корреляции лабораторных метаболических параметров с длиной теломер

Для оценки независимости влияния различных факторов на длину теломер было построено несколько моделей линейного многофакторного регрессионного анализа, результаты которых представлены в Таблице 8. 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. 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 ОХ и ХС-ЛПВП (Таблица 8).

Таблица 8 – Результаты многофакторного линейного регрессионного анализа влияния сердечно-сосудистых факторов риска на длину теломер [11]

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

Достоверно более высокие значений САVI были выявлены в первом квартиле (с максимальной длиной теломер) по сравнению с четвертым квартилем (с минимальной длиной теломер), а также была выявлена тенденция к более высоким уровням САVI в первом квартиле при сравнении со вторым ($p=0,08$) (Рисунок 5).

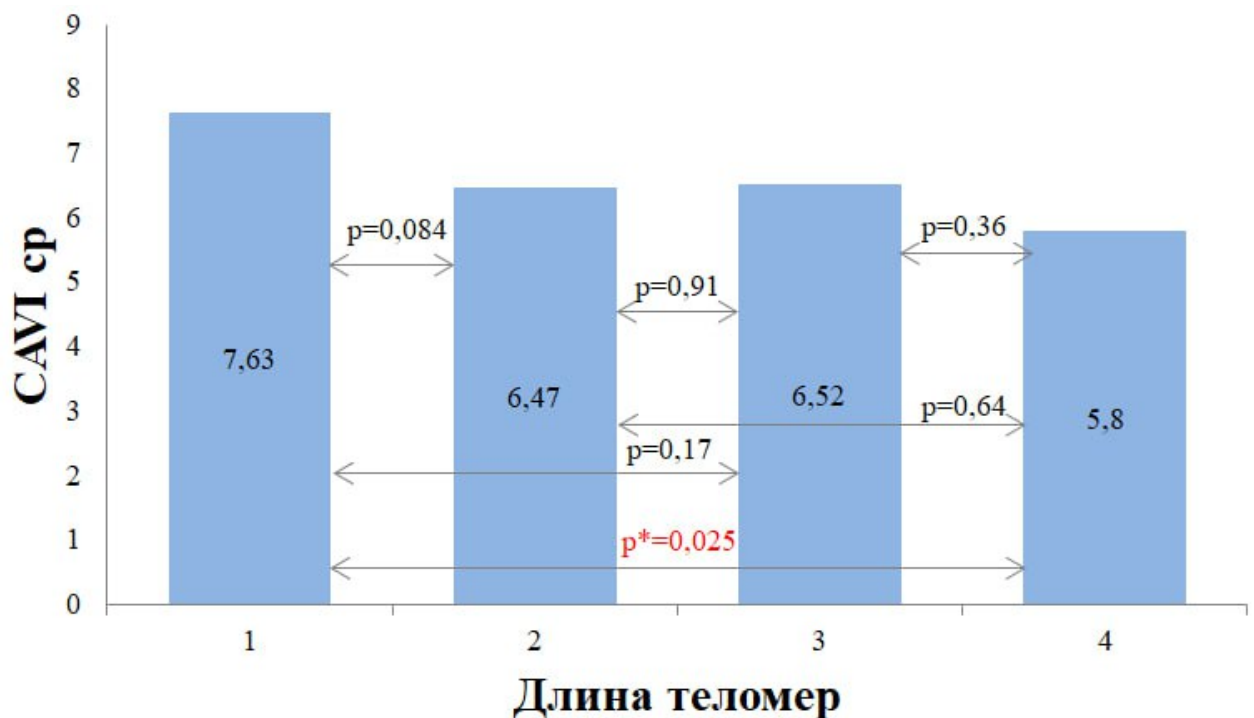


Рисунок 5 – Уровень САVI у лиц с различными квартилями длины теломер

При корреляционном анализе выявлена достоверная обратная связь между уровнями САVI и длиной теломер в обследованной группе ($r= -0,395$ $p = 0,007$) (Рисунок 6).

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

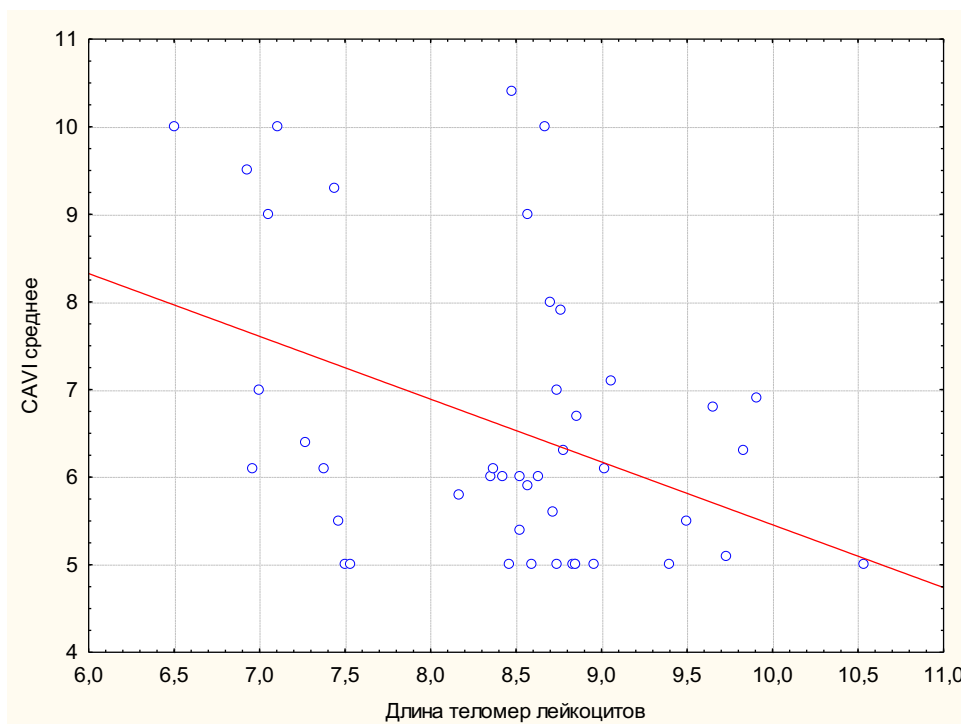


Рисунок 6 – Корреляционная связь величины САVI и длины теломер

3.2. Связь артериальной жесткости в молодом возрасте с массой тела при рождении

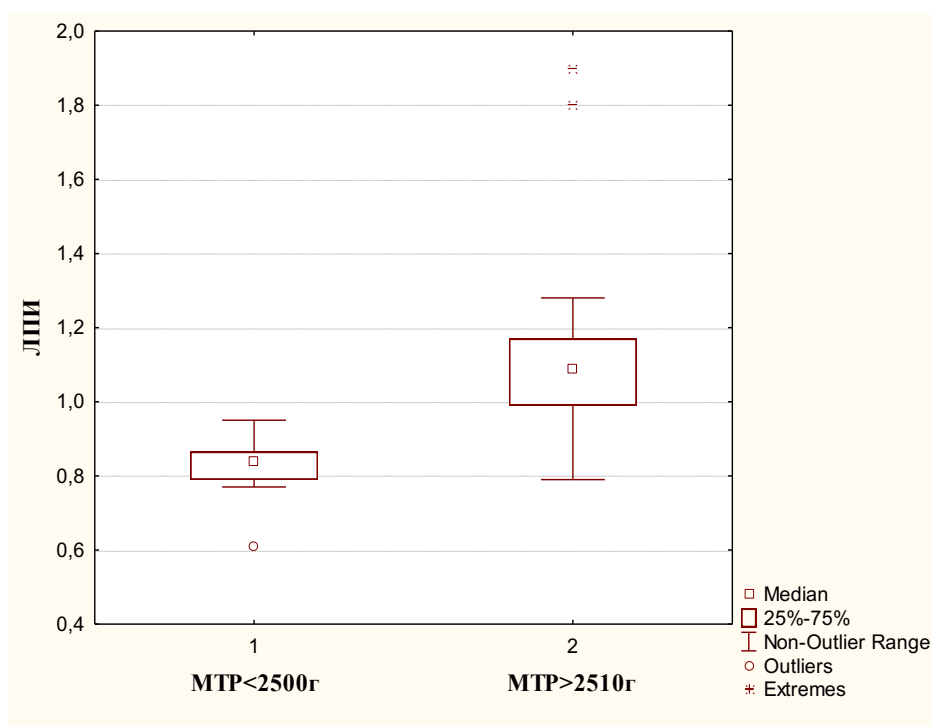
Информация о массе тела при рождении по данным анкетирования была получена у 265 участников исследования преимущественно молодого возраста. Исходя из этого они были разделены на лиц с маловесностью при массе тела при рождении менее 2499 г ($n=36$, 13,6%) и нормальной массой тела от 2500 до 5000 г ($n=229$, 86,4%) [20]. Клиническая характеристика сформированных подгрупп в зависимости от массы тела при рождении представлена в Таблице 9.

Группы имели одинаковые медианы возраста и достоверно не различались по половому составу, уровню ДАД, и ОХ. В группе с маловесностью были выявлены более высокие уровни САД при сравнении со второй группой, однако не достигшие уровня статистической значимости ($p>0,05$). Несмотря на отсутствие достоверных различий по ИМТ и частоте встречаемости избыточной массы тела, в группе маловесных при рождении чаще встречались лица с ожирением при сравнении с группой с нормальным весом при рождении ($p=0,003$) (Таблица 9).

Таблица 9 – Клиническая характеристика групп в зависимости от массы тела при рождении [20]

	Лица с маловесностью (n = 36)	Лица с нормальной массой тела при рождении (n = 229)	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 массой тела при рождении ($p=0,0000$) (Рисунок 7).



Примечание: МТР – масса тела при рождении

Рисунок 7 – Маркер артериальной жесткости – лодыжечно-плечевой индекс в зависимости от массы тела при рождении

При корреляционном анализе выявлены обратные корреляционные связи массы тела при рождении с рядом показателей, в том числе с уровнем САД ($r_s = -0,2$, $p < 0,05$), массой тела во взрослом состоянии ($r_s = -0,14$, $p < 0,05$), ИМТ ($r_s = -0,2$, $p < 0,05$) и ЛПИ ($r_s = 0,26$, $p < 0,05$) (Рисунок 8).

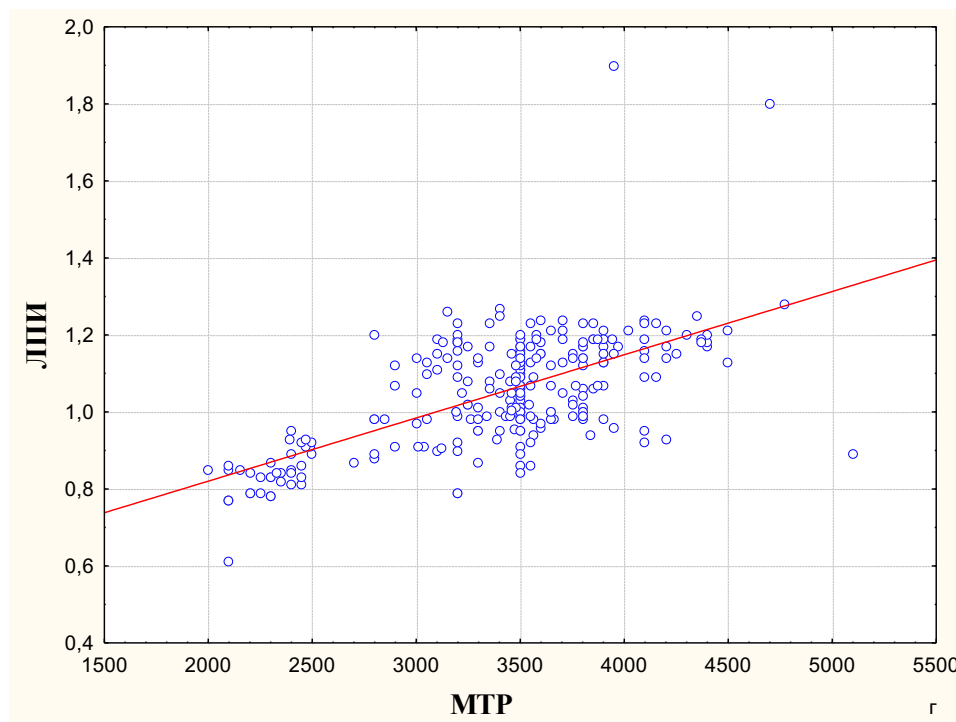


Рисунок 8 – Корреляционная связь ЛПИ с массой тела при рождении в обследованной группе

С учетом полученных результатов описательной статистики, достоверности различий медиан и корреляционного анализа нами был проведен многофакторный регрессионный анализ влияния различных факторов, в том числе традиционных (вес, курение, уровень АД) и массы тела при рождении на показатель ЛПИ как маркера сосудистой жесткости. По результатам данного анализа значимое влияние на уровень ЛПИ оказывали: курение ($Beta = -0,21$, $Std.Err. of Beta = 0,02$, $p = 0,00001$) и масса тела при рождении ($Beta = 0,01$, $Std.Err. of Beta = 0,0001$, $p = 0,0000$) (Таблица 10).

Таблица 10 – Результаты многофакторного линейного регрессионного анализа влияния сердечно-сосудистых факторов риска с массой тела при рождении

Параметр	Результаты регрессионного анализа
Значимость модели	$B = 12,08$, Std. Err. of $B = 1,15$, $p < 0,001$
Пол	$p > 0,05$
Возраст	$p > 0,05$
Курение	$B = -0,21$, Std. Err. of $B = 0,02$, $p = 0,001$
Наличие АГ	$p > 0,05$
САД	$p > 0,05$
ДАД	$p > 0,05$
Масса тела при рождении	$B = 0,01$, Std. Err. of $B = 0,0001$, $p = 0,00001$

Важное значение для выделения группы риска раннего сосудистого поражения имеет определение нижнего порогового значения массы тела при рождении, при которой имеется высокая вероятность развития артериальной жесткости как проявления раннего сосудистого поражения. С этой целью проведен ROC-анализ, который показал, что наличие массы тела при рождении менее 2450 г позволяет предсказать наличие повышенной жесткости сосудистой стенки (ЛПИ $< 0,9$) во взрослом состоянии с чувствительностью и специфичностью равными 86,6% (Рисунок 9).

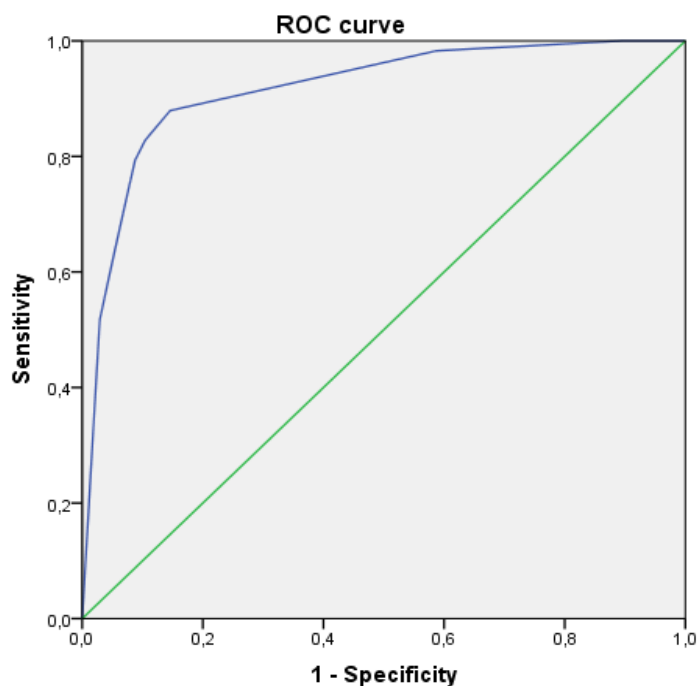


Рисунок 9 – ROC-кривая для модели прогнозирования наличия раннего сосудистого старения (ЛПИ $< 0,9$) в зависимости от массы тела при рождении.
AUC = $91,6 \pm 2,1\%$

Для оценки риска развития повышенной артериальной жесткости (ЛПИ < 0,9) у пациентов с учетом выявленного порогового значения массы тела при рождении (2450 г) было рассчитано ОШ наличия повышенной артериальной жесткости у лиц с маловесностью при рождении.

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

3.3. 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 (Таблица 11).

Таблица 11 – Расчетные интегральные метаболические индексы в обследованной группе [14]

Индексы	Значение
LAP	27,9 [12,4; 46,2]
VAI	1,0 [0,75; 1,47]
BFP	25,6 [20,0; 30,3]
BAI	27,2 [24,6; 30,0]

Для оценки взаимосвязи уровня САVI с антропометрическими, лабораторными и интегральными метаболическими маркерами был проведен однофакторный корреляционный анализ, результаты которого представлены в Таблице 12. Достоверных взаимосвязей САVI с антропометрическими метаболическими маркерами (вес, ИМТ, ОТ, ОБ, ОкрШ) получено не было ($p > 0,05$). Были выявлены статистически значимые прямые корреляционные взаимосвязи САVI с лабораторными показателями (ОХ, ХС-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 12 – Результаты корреляционного анализа связей метаболических параметров с САVI [14]

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 (Таблица 13).

Таблица 13 – Результаты многофакторного логистического регрессионного анализа связи интегральных метаболических индексов и САVI [14]

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

По результатам многофакторного анализа из оцениваемых интегральных метаболических индексов независимая взаимосвязь с САVI выявлена только у LAP и VAI (Таблица 13).

На следующем этапе пациенты были разделены на квартили величины индексов LAP и VAI. Рассчитаны медианы САVI с межквартильными интервалами в каждой квартильной группе (Рисунки 10 и 11). Выявлены достоверно более высокие уровни САVI в третьем квартиле уровня LAP при сравнении с первым ($p=0,003$), а также в четвертом квартиле при сравнении как с первым ($p<0,001$), так и со вторым ($p=0,049$) (Рисунок 10).

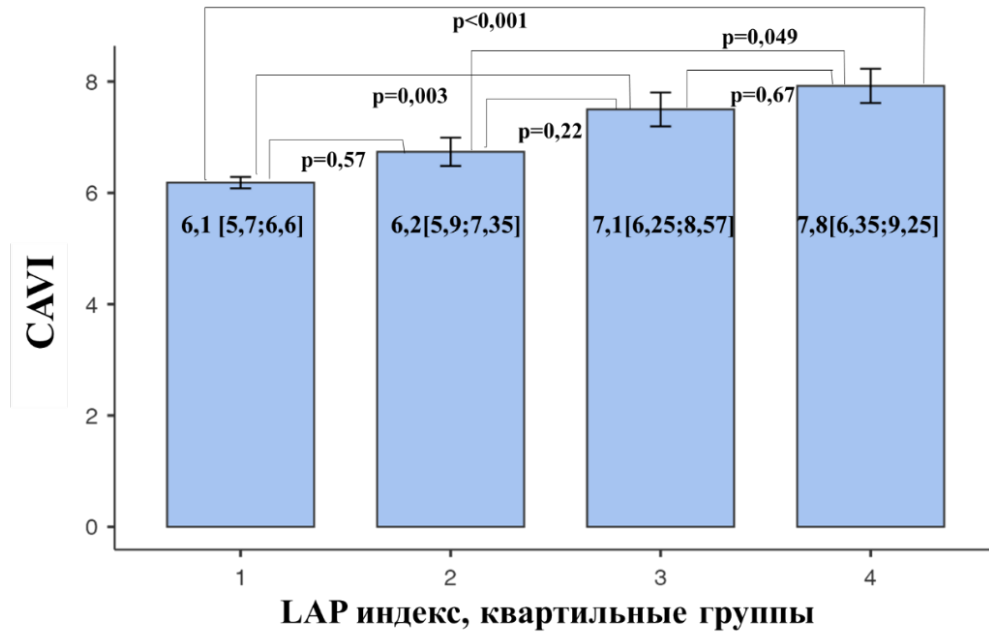


Рисунок 10 – Медианы уровня CAVI по квартильным группам в зависимости от величины индекса LAP

Сопоставление медиан CAVI, оцененных в квартильных группах по VAI, выявило достоверно более высокие уровни в четвертом квартиле по сравнению с первым ($p=0,044$) (Рисунок 11).

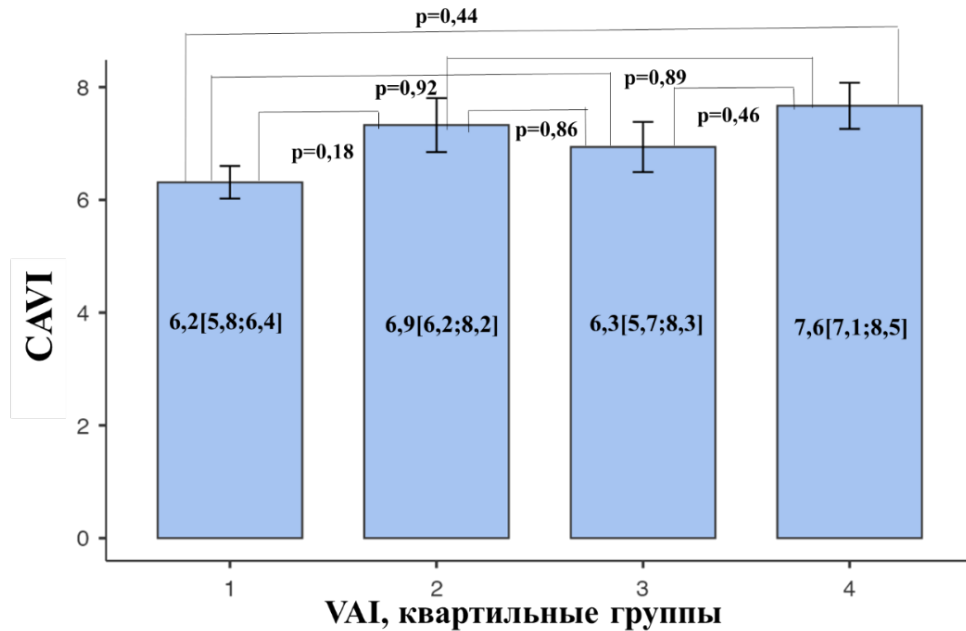


Рисунок 11 – Медианы уровня CAVI по квартильным группам в зависимости от величины VAI

Для оценки диагностической значимости интегральных метаболических индексов в отношении повышенной артериальной жесткости был проведен ROC-анализ. На этом этапе участвовали только индексы, продемонстрировавшие независимую связь с CAVI в обследованной когорте – LAP и VAI. На основе полученных результатов при увеличении LAP индекса выше 39 с чувствительностью 75,2% и специфичностью 77,7% (AUC 0,859, cut-off point=39) можно выявить повышенную артериальную жесткость (Рисунок 12).

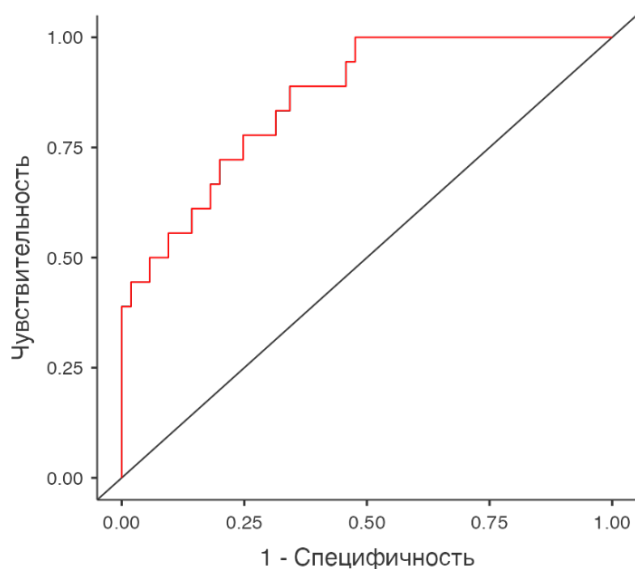


Рисунок 12 – ROC-кривая выявления повышенной артериальной жесткости для LAP-индекса

При построении ROC-кривой вероятности выявления повышенной артериальной жесткости для VAI была получена модель с высокой специфичностью 100 %, но низкой чувствительностью 18,2% (AUC=0,617). Таким образом, определение порогового значения VAI для оценки повышенной артериальной жесткости было нецелесообразным (Рисунок 13).

Таким образом, наиболее связанным с артериальной жесткостью интегральным метаболическим индексом является LAP, который при величине свыше 39 с чувствительностью 75,2% и специфичностью 77,7% свидетельствует о наличии повышенной артериальной жесткости.

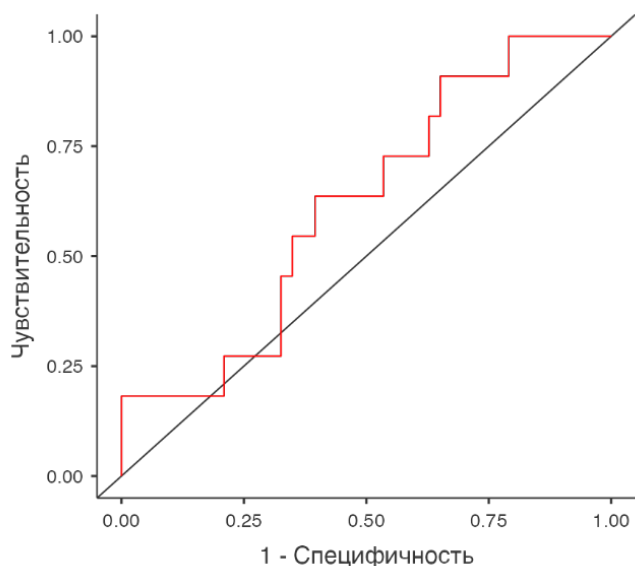


Рисунок 13 – ROC-кривая выявления повышенной артериальной жесткости для VAI

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

В Согласованном мнении российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике приводятся возрастные нормы CAVI [40]: $\geq 7,2$ в возрасте от 21 до 30 лет; $\geq 7,4$ в возрасте от 31 до 40 лет; $\geq 7,55$ в возрасте от 41 до 50 лет; $\geq 8,0$ в возрасте от 51 до 60 лет и $\geq 9,8$ в возрасте старше 70 лет. С другой стороны, общепринятой отрезной точкой для выявления повышенной артериальной жесткости является уровень CAVI ≥ 9 [158]. Наличие существенных различий пороговых значений особенно среди более молодых групп поднимает вопрос необходимости тестирования этих нормативов для уточнения их диагностической значимости.

С этой целью обследованная группа (n=600) была разделена на две подгруппы по возрастному принципу: < 50 (n = 378) и ≥ 50 лет (n = 222) (Таблица 14). Частота АГ, ожирения и дислипидемии соответствовали популяционным показателям.

Таблица 14 – Клинико-демографическая характеристика групп пациентов [63]

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

Примечание: 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, ХС-ЛПНП, глюкоза), более высокими уровнями САД и ДАД и соответственно, частотой АГ, а также более высокими концентрациями креатинина и низким уровнем СКФ.

В обеих группах была рассчитана частота артериальной жесткости с помощью универсального порогового значения ≥ 9 (CAVI^{≥9}) и с помощью возраст-специфичного порога (CAVI^{Age}). В группе ≥ 50 лет по сравнению с более молодыми лицами достоверно чаще встречались лица с высоким уровнем артериальной жесткости, выделенной как с помощью универсального порогового значения CAVI^{≥9}, так и CAVI^{Age}. Однако различия частот выявления повышенной жесткости на основании критериев CAVI^{Age} и CAVI^{≥9} были недостоверны ($\chi^2 = 2,476, p=0,116$): 48 и 37% соответственно. В группе < 50 лет частота выявления повышенной жесткости, выявленной на основании CAVI^{Age}, было достоверно выше, чем при использовании порога CAVI^{≥9} ($\chi^2 = 11,054, p<0,001$): 19 и 4% соответственно.

Частота выявления пациентов с повышенной артериальной жесткостью в зависимости от использования $CAVI^{Age}$ или $CAVI^{\geq 9}$ в различных декадах возраста представлена на Рисунке 14. 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 14).

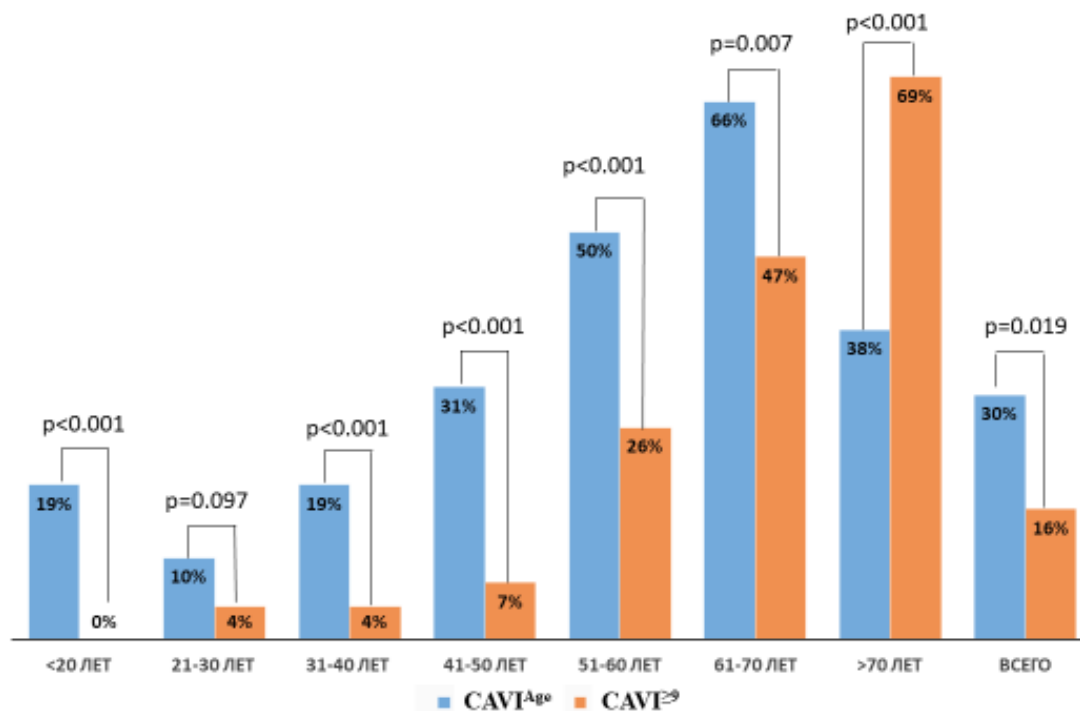


Рисунок 14 – Распределение частот выявления повышенной артериальной жесткости в зависимости от пороговых подходов по декадам жизни

Для выявления взаимосвязей факторов риска с уровнем $CAVI$ был проведен однофакторный корреляционный анализ в группах пациентов < 50 лет и ≥ 50 лет. Результаты данного анализа представлены в матрицах корреляций (Рисунки 15 и 16). В группе < 50 лет обращает на себя внимание наличие достоверных положительных связей разной силы между показателями $CAVI$ и возрастом, уровнями ДАД, ХС-ЛПНП, интегральными метаболическими индексами LAP , VAI и отрицательной с СКФ (Рисунок 15).

	Возраст	Пол, м-1, ж-2	Курение	Ожирение	АГ	Степень АГ	Стаж АГ	НТГ	ИМТ	ОТ	ОБ	САД	ДАД	ОХ	ХС ЛПНП	ХС ЛПВП	ТГ	Глюкоза	СКФ по EPI	САVI ср	LAP	VAI	BFP
Возраст	1,000	-0,082	-0,239	0,346	0,250	0,267	0,276	0,331	0,369	0,294	0,187	0,029	0,128	0,198	0,395	-0,049	0,110	0,170	-0,301	0,385	0,404	0,140	0,488
Пол, м-1, ж-2	-0,082	1,000	0,014	-0,208	-0,109	-0,109	-0,105	-0,113	-0,338	-0,555	-0,300	-0,272	-0,181	0,084	-0,065	0,279	-0,347	-0,028	-0,008	-0,089	-0,544	-0,437	0,462
Курение	-0,239	0,014	1,000	-0,064	-0,027	-0,030	-0,034	-0,134	-0,095	0,035	0,036	0,078	0,021	0,015	-0,186	-0,177	0,099	-0,036	0,162	-0,013	-0,058	0,073	-0,137
Ожирение	0,346	-0,208	-0,064	1,000	0,322	0,306	0,318	0,350	0,603	0,431	0,413	0,223	0,194	0,140	0,140	-0,103	0,300	0,228	-0,243	0,025	0,461	0,142	0,498
АГ	0,250	-0,109	-0,027	0,322	1,000	0,970	0,970	0,259	0,276	0,258	0,205	0,296	0,164	0,065	0,149	-0,155	0,334	0,168	-0,159	0,089	0,287	0,220	0,250
Степень АГ	0,267	-0,109	-0,030	0,306	0,970	1,000	0,997	0,270	0,286	0,267	0,211	0,285	0,172	0,054	0,144	-0,178	0,257	0,183	-0,191	0,091	0,289	0,188	0,257
Стаж АГ	0,276	-0,105	-0,034	0,318	0,970	0,997	1,000	0,282	0,285	0,268	0,210	0,282	0,169	0,066	0,158	-0,160	0,277	0,189	-0,193	0,099	0,294	0,194	0,261
НТГ	0,331	-0,113	-0,134	0,350	0,259	0,270	0,282	1,000	0,306	0,089	0,113	0,045	0,034	0,118	0,139	-0,062	0,212	0,380	-0,298	0,029	0,278	0,078	0,284
ИМТ	0,369	-0,338	-0,095	0,603	0,276	0,286	0,285	0,306	1,000	0,756	0,780	0,322	0,231	0,129	0,013	-0,155	0,319	0,194	-0,271	-0,048	0,706	0,204	0,574
ОТ	0,294	-0,555	0,035	0,431	0,258	0,267	0,268	0,089	0,756	1,000	0,733	0,367	0,253	0,045	0,097	-0,186	0,218	0,016	-0,079	0,002	0,915	0,473	0,116
ОБ	0,187	-0,300	0,036	0,413	0,205	0,211	0,210	0,113	0,780	0,733	1,000	0,319	0,202	0,074	-0,100	-0,119	0,143	0,044	-0,002	-0,127	0,665	0,234	0,319
САД	0,029	-0,272	0,078	0,223	0,296	0,285	0,282	0,045	0,322	0,367	0,319	1,000	0,477	0,011	0,091	-0,127	0,322	0,081	-0,122	-0,052	0,318	0,203	0,070
ДАД	0,128	-0,181	0,021	0,194	0,164	0,172	0,169	0,034	0,231	0,253	0,202	0,477	1,000	0,053	0,117	-0,111	0,232	0,087	-0,124	0,101	0,259	0,097	0,112
ОХ	0,198	0,084	0,015	0,140	0,065	0,054	0,066	0,118	0,129	0,045	0,074	0,011	0,053	1,000	0,672	-0,031	0,134	0,086	-0,178	0,014	0,106	-0,009	0,254
ХС ЛПНП	0,395	-0,055	-0,186	0,140	0,149	0,144	0,158	0,139	0,013	0,097	-0,100	0,091	0,117	0,672	1,000	-0,211	0,152	0,025	-0,180	0,251	0,174	0,240	0,080
ХС ЛПВП	-0,049	0,279	-0,177	-0,103	-0,155	-0,178	-0,160	-0,062	-0,155	-0,186	-0,119	-0,127	-0,111	-0,031	-0,211	1,000	-0,373	-0,266	0,074	-0,184	-0,285	-0,648	0,063
ТГ	0,110	-0,347	0,099	0,300	0,334	0,257	0,277	0,212	0,319	0,218	0,143	0,322	0,232	0,134	0,152	-0,373	1,000	0,222	-0,045	0,075	0,691	0,888	0,086
Глюкоза	0,170	-0,028	-0,036	0,228	0,168	0,183	0,189	0,380	0,194	0,016	0,044	0,081	0,087	0,086	0,025	-0,266	0,222	1,000	-0,193	0,069	0,143	0,029	0,225
СКФ по EPI	-0,301	-0,008	0,162	-0,243	-0,159	-0,191	-0,193	-0,298	-0,271	-0,079	-0,002	-0,122	-0,124	-0,178	-0,180	0,074	-0,045	-0,193	1,000	-0,152	-0,131	0,023	-0,382
САVI ср	0,385	-0,089	-0,013	0,025	0,089	0,091	0,099	0,029	-0,048	0,002	-0,127	-0,052	0,101	0,014	0,251	-0,184	0,075	0,069	-0,152	1,000	0,103	0,150	0,009
LAP	0,404	-0,544	-0,058	0,461	0,287	0,289	0,294	0,278	0,706	0,915	0,665	0,318	0,259	0,106	0,174	-0,285	0,691	0,143	-0,131	0,103	1,000	0,620	0,248
VAI	0,140	-0,437	0,073	0,142	0,220	0,188	0,194	0,078	0,204	0,473	0,234	0,203	0,097	-0,009	0,240	-0,648	0,888	0,029	0,023	0,150	0,620	1,000	-0,154
BFP	0,488	0,462	-0,137	0,498	0,250	0,257	0,261	0,284	0,574	0,116	0,319	0,070	0,112	0,254	0,080	0,063	0,086	0,225	-0,362	0,009	0,248	-0,154	1,000

Рисунок 15 – Матрица корреляций между показателями артериальной жесткости и факторами риска, клиническими и биохимическими показателями в группе пациентов < 50 лет

В группе ≥ 50 лет (Рисунок 16) были выявлены значимые положительные связи разной силы между показателями САVI и возрастом, наличием, степенью и стажем АГ, уровнями САД, наличием гиперлипидемии и НТГ, а также концентрациями ОХ и глюкозы.

	Возраст	Пол, м-1, ж-2	Курение	Ожирение	АГ	Степень АГ	Стаж АГ	НТГ	ИМТ	ОТ	САД	ДАД	ОХ	ХС ЛПНП	ХС ЛПВП	ТГ	Глюкоза	СКФ по EPI	САVI ср	LAP	VAI	BFP
Возраст	1,000	-0,059	-0,214	0,101	0,247	0,221	0,377	0,255	0,089	0,128	0,204	-0,045	0,146	0,270	-0,106	-0,140	0,319	-0,396	0,422	-0,194	-0,279	0,244
Пол, м-1, ж-2	-0,059	1,000	-0,119	-0,031	0,006	0,075	-0,035	-0,113	-0,083	-0,227	0,074	0,075	0,202	0,269	0,312	-0,001	-0,172	-0,020	-0,110	-0,172	0,059	0,631
Курение	-0,214	-0,119	1,000	-0,146	0,076	0,052	0,031	0,012	-0,117	0,121	0,035	-0,022	-0,060	-0,230	-0,191	-0,102	-0,025	0,153	-0,030	0,033	0,084	-0,215
Ожирение	0,101	-0,031	-0,146	1,000	0,179	0,159	0,173	-0,020	0,805	0,692	0,173	0,084	-0,020	0,035	-0,062	0,182	0,067	-0,188	-0,010	0,303	-0,097	0,543
АГ	0,247	0,006	0,076	0,179	1,000	0,858	0,832	0,049	0,171	0,303	0,504	0,299	0,039	0,004	-0,087	0,016	0,154	-0,207	0,246	0,033	-0,106	0,177
Степень АГ	0,221	0,075	0,052	0,159	0,858	1,000	0,784	0,084	0,146	0,236	0,405	0,209	0,014	-0,015	-0,105	0,083	0,181	-0,299	0,257	0,061	-0,072	0,194
Стаж АГ	0,377	-0,035	0,031	0,173	0,832	0,784	1,000	0,190	0,128	0,316	0,412	0,179	0,051	-0,105	-0,224	-0,023	0,270	-0,280	0,273	-0,005	-0,117	0,153
НТГ	0,255	-0,113	0,012	-0,020	0,049	0,084	0,190	1,000	0,083	0,104	0,063	-0,086	0,160	-0,141	-0,274	0,092	0,753	0,074	0,196	0,062	0,008	0,047
ИМТ	0,089	-0,083	-0,117	0,805	0,171	0,146	0,128	0,083	1,000	0,880	0,184	0,125	-0,026	-0,127	-0,113	0,271	0,133	-0,231	-0,085	0,383	-0,081	0,664
ОТ	0,128	-0,227	0,121	0,692	0,303	0,236	0,316	0,104	0,880	1,000	0,313	0,258	-0,084	-0,424	-0,321	0,484	0,112	-0,110	-0,086	0,865	0,463	0,552
САД	0,204	0,074	0,035	0,173	0,504	0,405	0,412	0,063	0,184	0,313	1,000	0,698	0,263	-0,105	-0,129	0,091	0,104	0,105	0,273	0,073	-0,010	0,224
ДАД	-0,045	0,075	-0,022	0,084	0,299	0,209	0,179	-0,086	0,125	0,258	0,698	1,000	0,187	0,053	-0,155	0,005	-0,064	0,091	0,125	0,058	0,014	0,128
ОХ	0,146	0,202	-0,060	-0,020	0,039	0,014	0,051	0,160	-0,026	-0,084	0,263	0,187	1,000	0,867	0,135	0,302	0,205	-0,036	0,222	0,123	0,215	0,155
ХС ЛПНП	0,270	0,269	-0,230	0,035	0,004	-0,015	-0,105	-0,141	-0,127	-0,424	-0,105	0,053	0,867	1,000	0,169	-0,090	0,180	-0,267	0,123	-0,151	-0,150	0,188
ХС ЛПВП	-0,106	0,312	-0,191	-0,062	-0,087	-0,105	-0,224	-0,274	-0,113	-0,321	-0,129	-0,155	0,135	0,169	1,000	-0,307	-0,133	-0,231	-0,222	-0,279	-0,623	0,100
ТГ	-0,140	-0,001	-0,102	0,182	0,016	0,083	-0,023	0,092	0,271	0,484	0,091	0,005	0,302	-0,090	-0,307	1,000	0,097	0,029	-0,149	0,891	0,887	0,180
Глюкоза	0,319	-0,172	-0,025	0,067	0,154	0,181	0,270	0,753	0,133	0,112	0,104	-0,064	0,205	0,180	-0,133	0,097	1,000	-0,027	0,279	0,110	-0,019	0,043
СКФ по EPI	-0,396	-0,020	0,153	-0,188	-0,207	-0,299	-0,280	0,074	-0,231	-0,110	0,105	0,091	-0,036	-0,267	-0,231	0,029	-0,027	1,000	-0,031	0,018	0,156	-0,255
САVI ср	0,422	-0,110	-0,030	-0,010	0,246	0,257	0,273	0,196	-0,085	-0,086	0,273	0,125	0,222	0,123	-0,222	-0,149	0,279	-0,031	1,000	-0,115	-0,048	-0,065
LAP	-0,194	-0,172	0,033	0,303	0,033	0,061	-0,005	0,062	0,383	0,865	0,073	0,058	0,123	-0,151	-0,279	0,891	0,110	0,018	-0,115	1,000	0,685	0,119
VAI	-0,279	0,059	0,084	-0,097	-0,106	-0,072	-0,117	0,008	-0,081	0,463	-0,010	0,014	0,215	-0,150	-0,623	0,887	-0,019	0,156	-0,048	0,685	1,000	-0,058
BFP	0,244	0,631	-0,215	0,543	0,177	0,194	0,153	0,047	0,664	0,552	0,224	0,128	0,155	0,188	0,100	0,180	0,043	-0,255	-0,065	0,119	-0,058	1,000

Рисунок 16 – Матрица корреляций между показателями артериальной жесткости и факторами риска, клиническими и биохимическими показателями в группе пациентов ≥ 50 лет

Следующим этапом оценивалась значимость факторов, наиболее связанных с уровнем САVI по результатам корреляционного анализа в группах пациентов < 50 и ≥ 50 лет методом машинного обучения «Random Forest» с использованием пороговых значений САVI^{Age} и САVI ^{≥ 9} .

В группе пациентов < 50 лет для модели САVI^{Age} основополагающую роль играл возраст (Variable Rank=100, Importance=1,0) и высокой значимостью обладал уровень ХС-ЛПНП (Variable Rank=79,5, Importance=0,795) (Рисунок 17).

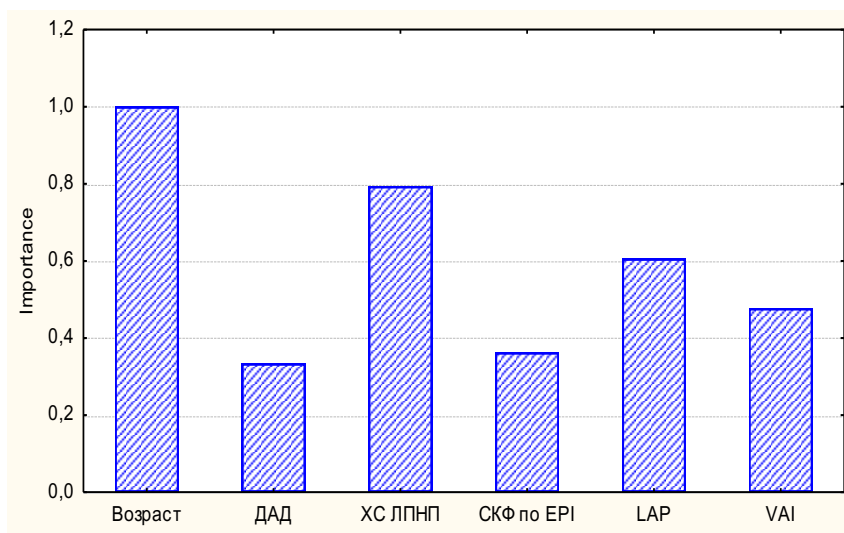


Рисунок 17 – Значимость компонентов модели $CAVI^{Age}$ для выявления высокой артериальной жесткости (оценка методом Random Forest) в группе пациентов < 50 лет

Для модели $CAVI^{\geq 9}$ возраст (Variable Rank=100, Importance=1,0) также был наиболее значимым фактором и высокой значимостью обладал уровень ХС-ЛПНП (Variable Rank=72, Importance=0,72) (Рисунок 18).

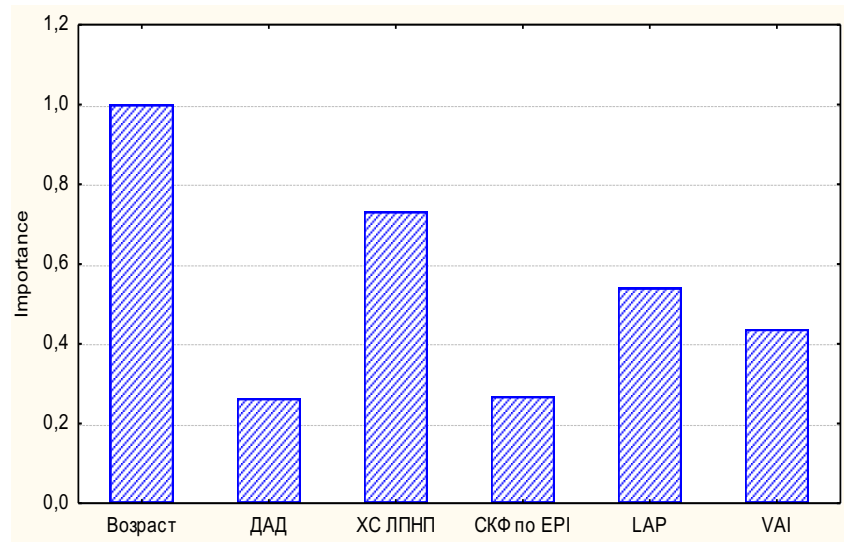


Рисунок 18 – Значимость компонентов модели $CAVI^{\geq 9}$ для выявления высокой артериальной жесткости (оценка методом Random Forest) в группе пациентов < 50 лет

В группе пациентов ≥ 50 лет для модели $CAVI^{Age}$ основополагающую роль играл уровень САД (Variable Rank=100, Importance=1,0), высокой значимостью обладали уровни глюкозы (Variable Rank=99,5, Importance=0,995), ОХ (Variable

Rank=91, Importance=0,91), возраст (Variable Rank=79, Importance=0,79) и стаж АГ (Variable Rank=72, Importance=0,72) (Рисунок 19).

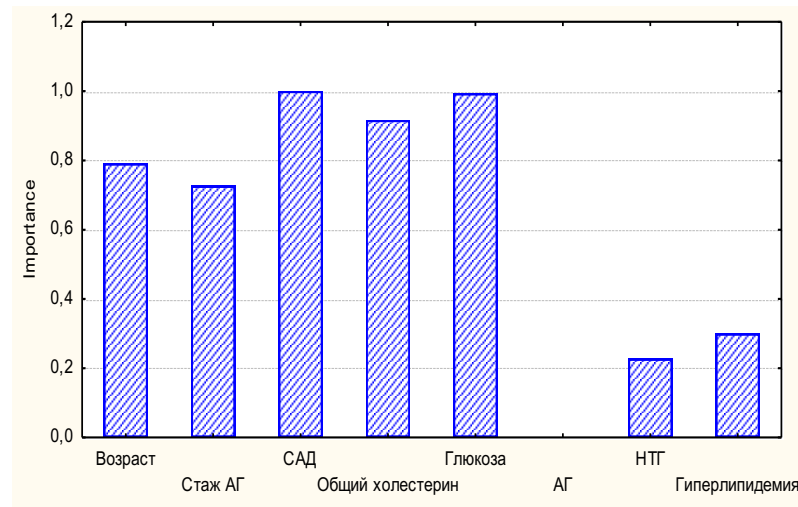


Рисунок 19 – Значимость компонентов модели $CAVI^{Age}$ для выявления высокой артериальной жесткости (оценка методом Random Forest) в группе пациентов ≥ 50 лет

Для модели $CAVI^{\geq 9}$ наиболее значимым фактором оказался возраст (Variable Rank=100, Importance=1,0), несколько меньшей важностью обладали уровни САД (Variable Rank=92, Importance=0,92), ОХ (Variable Rank=85, Importance=0,85) и глюкозы (Variable Rank=83, Importance=0,83), а стаж АГ (Variable Rank=69, Importance=0,69) и другие факторы обладали меньшей значимостью (Рисунок 20).

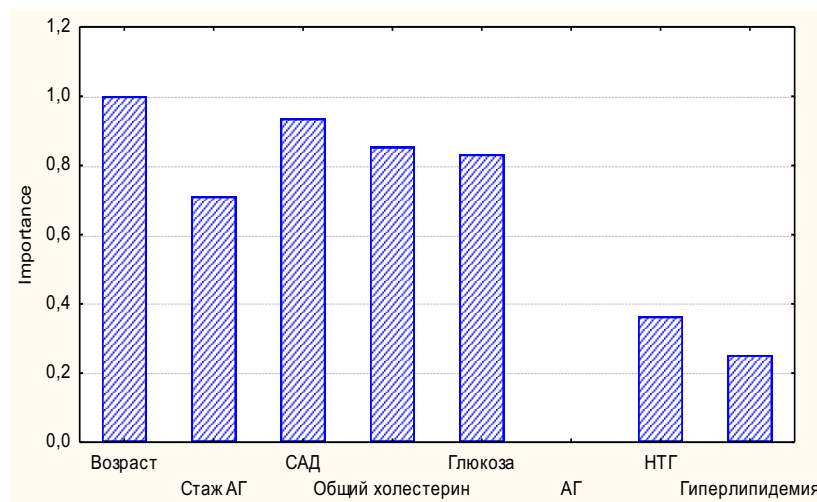


Рисунок 20 – Значимость компонентов модели $CAVI^{\geq 9}$ для выявления высокой артериальной жесткости (оценка методом Random Forest) в группе пациентов ≥ 50 лет

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 пациентов < 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 $CAVI$ имел возраст ($CAVI^{Age}$: $b=2,1$, $st.err.b=1,04$, $p<0,001$; $CAVI^{\geq 9}$: $b=0,9$, $st.err.b=0,75$, $p = 0,008$).

Модель $CAVI^{Age}$ продемонстрировала высокую чувствительность и специфичность ($>70\%$) по сравнению с моделью $CAVI^{\geq 9}$ (чувствительность 62% , специфичность 58%). При анализе ROC кривых для модели $CAVI^{Age}$ величина AUC составила $0,802$ и была достоверно выше, чем в модели $CAVI^{\geq 9}$: AUC $0,674$ ($p<0,05$) (Рисунок 21).

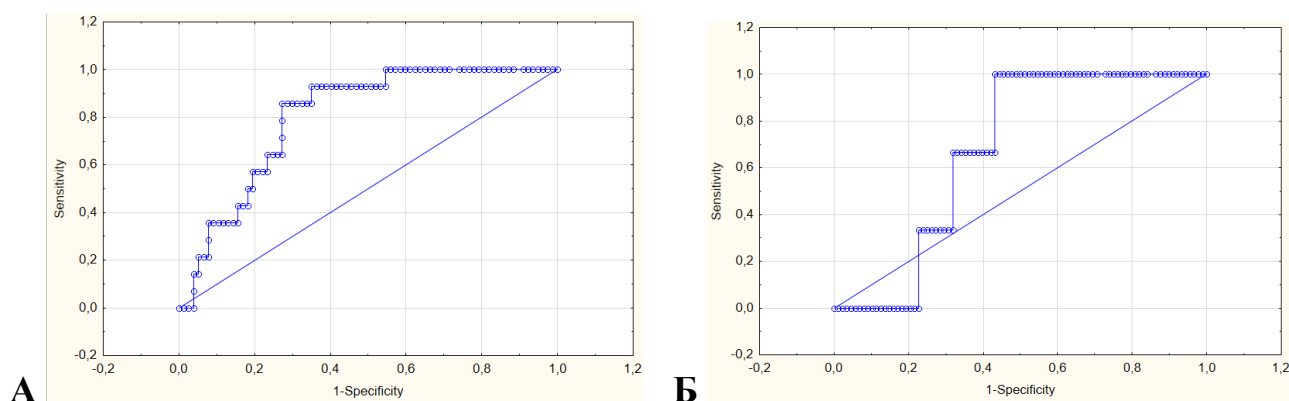


Рисунок 21 – ROC-кривые для моделей логистической регрессии, определяющих артериальную жесткость с использованием $CAVI^{Age}$ (А) и $CAVI^{\geq 9}$ (Б), в группе пациентов < 50 лет

В группе пациентов ≥ 50 лет в модели прогнозирования наличия высокой артериальной жесткости ($CAVI^{Age}$ и $CAVI^{\geq 9}$) 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 $CAVI^{\geq 9}$ ($b=5,3$, $st.err.b=0,94$, $p < 0,001$). Для модели $CAVI^{Age}$ выявлена независимая связь величины $CAVI$ с уровнем САД ($b=2,1$,

st.err.b=1,53, $p < 0,001$). Для модели $CAVI^{\geq 9}$ с величиной $CAVI$ 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 $CAVI^{\geq 9}$, для которой AUC была 0,787 ($p=0,031$) (Рисунок 22).

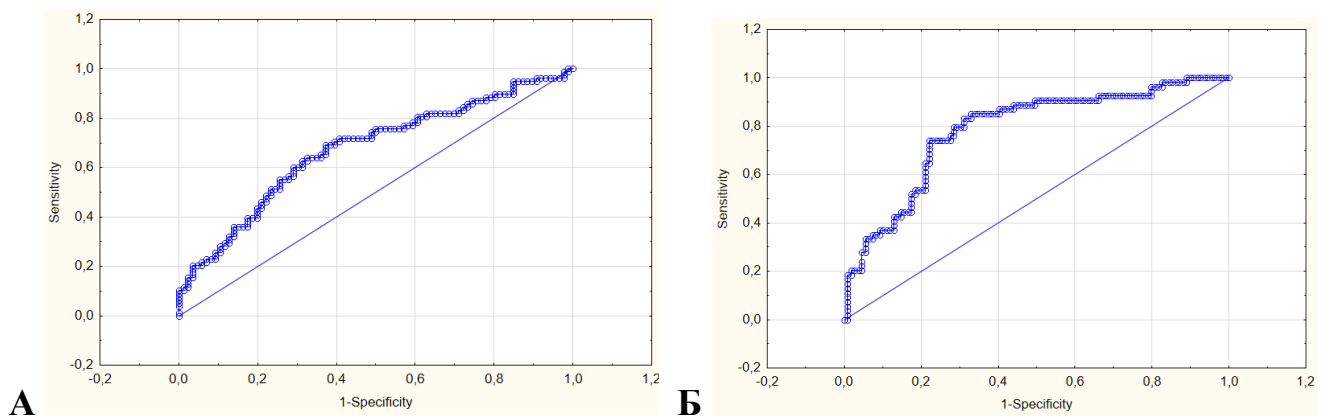


Рисунок 22 – ROC-кривые для моделей логистической регрессии, определяющие артериальную жесткость с использованием $CAVI^{Age}$ (А) и $CAVI^{\geq 9}$ (Б), в группе пациентов ≥ 50 лет

Таким образом, у лиц молодого и среднего возраста до 50 лет целесообразно использовать возраст-специфичные пороговые значения $CAVI$, в то время как в более старших группах пациентов (≥ 50 лет) оправдано применять универсальный пороговый уровень $CAVI \geq 9$.

3.5. 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.

Анализ данных и статистический анализ выполнялись с использованием пакетов языка программирования Python. Непрерывные переменные представлены в виде медиан \pm стандартное отклонение, категориальные переменные представлены в виде значений 0 или 1, соответствующих отсутствию и наличию конкретного признака, соответственно. Для оценки степени корреляции использовался критерий Спирмена. Выявление значимых факторов, включенных в предиктивную модель, проводилось методом машинного обучения. 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 САVI (Таблица 15).

Таблица 15 – Результаты регрессионного анализа, использованные в модели прогнозирования наличия повышенной артериальной жесткости у лиц молодого и среднего возраста

<i>i</i>	Описание характеристики x_i	Значение β_i	Единицы измерения	Стандартная ошибка	р-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.

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

где x_i – характеристика конкретного пациента, а β_i – параметры, определяемые в процессе работы алгоритма.

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.

Показатели диагностической точности алгоритма оценивались с помощью ROC-анализа, основная концепция которого сводится к задаче классификации, чтобы отнести ранее неизвестные моделируемые случаи с фактическими уровнями повышенного САVI. Тогда в результате классификации может наблюдаться четыре различных ситуации: истинно-положительный результат (true-positive), ложно-положительный результат (false-positive), истинно-отрицательный результат (true-negative) и ложно-отрицательный результат (false-negative).

На основании указанной классификации для выбранного порога активации модели cut-off рассчитываются показатели: TP (количество истинно-положительных результатов); FP (количество ложно-положительных результатов); TN (количество истинно-отрицательных результатов); FN (количество ложно-отрицательных результатов).

Для оценки диагностической ценности модели используются следующие метрики:

- чувствительность ($Se=TP/(TP+FN)$);
- специфичность ($Sp=TN/(TN+FP)$);
- точность модели ($Accuracy=(TP+TN)/(TP+FP+FN+TN)$);
- площадь под ROC-кривой (AUC).

Значения указанных метрик (значение площади под ROC-кривой, точность, чувствительность, специфичность) лежат в диапазоне от 0 до 1 и означают следующее: $< 0,6$ – непригодно; $0,61-0,7$ – требуется доработка; $\geq 0,71$ – может быть допущено к клинической валидации [102].

Показатель площади под кривой равный 0,77 говорит о хорошем качестве модели. При установленном оптимальном пороговом значении модель имеет чувствительность 78,8% и специфичность 72%, точность 73% (Таблица 16).

Таблица 16 – Результаты ROC-анализа выявления повышенной артериальной жесткости с помощью полученного регрессионного уравнения

AUC	95% ДИ	Чувствительность, %	Специфичность, %	Точность, %	Порог классификации, α
0,77	(0,76; 0,78)	78,8	72	74	0,5

На основании разработанной формулы создан калькулятор, позволяющий оценить наличие сосудистого старения на основании таких скрининговых параметров, как возраст, пол (1 – мужской, 2 – женский), стаж артериальной гипертензии (годы), наличие НТГ (0 – нет, 1 – да), вес (в кг), уровень общего холестерина (в ммоль/л), глюкозы (в ммоль/л) и креатинина (в мкмоль/л) (Рисунок 23).

The image shows a software window titled "Vascular Aging Calcul...". Inside the window, there are eight input fields arranged vertically, each with a label in Russian: "Возраст", "Пол", "Стаж АГ", "НТГ", "Вес", "Общий холестерин", "Глюкоза", and "Креатинин мкмоль/л". At the bottom of the window, there are two buttons: "Submit" and "Clear".

Рисунок 23 – Интерфейс «Калькулятора сосудистого старения» для скринингового определения состояния сосудистой стенки

Таким образом, разработан способ прогнозирования наличия повышенной артериальной жесткости у пациентов молодого и среднего возраста без сопутствующих ССЗ на основании таких широкодоступных скрининговых параметров, как возраст, пол, вес, стаж АГ, наличие НТГ, уровни ОХ, глюкозы и креатинина. Этот подход позволяет стратифицировать пациентов с выделением лиц, которым показано, дополнительное обследование сосудистой стенки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Согласно данным одного из самых обширных текущих проспективных когортных исследований родителей и детей в мире – ALSPAC – повышенная артериальная жесткость в подростковом возрасте ассоциирована с повышением не только САД на 20%, но и ДАД в 2 раза, развитием ожирения на 20%, независимо от других факторов риска [62]. Данное исследование продемонстрировало растущий интерес к поиску новых факторов риска развития артериальной жесткости у молодого здорового населения с целью ранней профилактики ССЗ.

В связи с этим, создание единого клинико-ориентированного алгоритма выявления раннего сосудистого поражения у лиц молодого и среднего возраста представляется нам актуальной задачей современной медицины и может позволить в рамках персонализированных подходов осуществлять уже на ранних этапах профилактическую и медикаментозную коррекцию синдрома EVA у лиц молодого и среднего возраста.

Существенное расширение традиционных факторов риска/предикторов АГ и ССЗ в последних рекомендациях [56, 57] диктуют необходимость их тестирования в отношении формирования патогенетических механизмов поражения сердечно-сосудистой системы. Раннее сосудистое старение, для которого характерно раннее развитие артериальной жесткости, предрасполагает к более бурному прогрессированию ССЗ. Одним из маркеров старения организма является ускоренное укорочение теломер.

Оригинальные исследования, в том числе отечественных авторов, и мета-анализы продемонстрировали, что малая длина теломер лейкоцитов связана с повышенным риском общей смертности (ОШ 1,34; 95% ДИ 1,21–1,47), сердечно-сосудистой смертности (ОШ 1,28; 95% ДИ 1,08–1,52) [81], развития ИБС (ОШ 1,54; 95% ДИ 1,30–1,83) [76, 81] и СД 2 типа [81,105].

В наше исследование были включены пациенты без ССЗ, но с различными сердечно-сосудистыми факторами риска, частота которых в нашей выборке была сопоставимой с общепопуляционными показателями [25, 34, 173]. Для

генетического исследования с помощью рандомизации была отобрана сопоставимая по демографическим, антропометрическим и основным клиническим характеристикам группа (n=45), что позволяет экстраполировать полученные результаты анализа длины теломер лейкоцитов на общую выборку.

В нашей работе проведена оценка связи длины теломер лейкоцитов с сердечно-сосудистыми факторами риска. Результаты корреляционного и регрессионного анализа показали связь длины теломер с традиционными факторами риска такими, как возраст, курение, широкий спектр липидных параметров, концентрация глюкозы, уровень ДАД и антропометрическими маркерами ожирения, отражающими метаболически неблагоприятные варианты ожирения.

Взаимосвязь длины теломер с возрастным фактором продемонстрирована в работе F. Fyhrquist, O. Saijonmaa (2012) [119], что подтверждает концепцию, в рамках которой длина теломер лейкоцитов рассматривают в качестве маркера старения организма. Курение – еще один несомненный фактор, способствующий по данным литературы укорочению длины теломер, что подтверждается как результатами когорных исследований [76, 119], так и мета-анализа [99].

Литературные данные о связи длины теломер с метаболическими факторами риска ССЗ более противоречивы. С одной стороны, имеется достаточное количество публикаций, подтверждающих наличие связей длины теломер лейкоцитов с различными характеристиками ожирения, в том числе ИМТ, ОТ, ОБ, массой жировой ткани [140]. В субисследовании в рамках National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) также была продемонстрирована связь с различными маркерами ожирения [115]. В существенном количестве работ имеются данные о связи длины теломер лейкоцитов с параметрами липидного обмена [115, 142]. В противоположность этому в работе M. Koriath et al. (2019) связь длины теломер с липидными показателями, уровнем АД и ИМТ выявлена не была [169]. Следует подчеркнуть, что включенные в эти исследования когорты существенно отличалась от нашей: более старшим возрастом (57 и 60 лет соответственно), большей частотой ожирения и АГ [169]. Влияние возрастного

показателя может быть существенным, по данным литературы связь длины теломер с метаболическими параметрами наиболее выражена в молодом возрасте и с его увеличением угасает [115].

В России работы аналогичные нашей практически не проводились. В исследовании И.Д. Стражеско и соавт. (2016) в когорте пациентов со средним возрастом $51,5 \pm 13,3$ лет также оценивалась связь длины теломер лейкоцитов с рядом сердечно-сосудистых факторов риска [5]. Продемонстрированы сходные с полученными в нашей работе связи с возрастом, ОТ и уровнем глюкозы. Однако следует подчеркнуть, что в данной работе участвовала существенно более старшая выборка по сравнению с нашей, а у 16,5 % пациентов имелся СД. При этом авторами продемонстрировано, что как концентрация глюкозы, так и само наличие СД являются значимыми независимыми маркерами малой длины теломер лейкоцитов [5].

В качестве механизма влияния метаболических нарушений на длину теломер лейкоцитов в литературе обсуждается активация инсулинорезистентности [5, 140], системного метавоспаления [5, 115] и окислительного стресса [5], тогда как эстрогены и эндогенные антиоксиданты способны тормозить укорочение длины теломер лейкоцитов [120].

Значение эстрогенов для сохранения длины теломер лейкоцитов позволяет высказать предположение о гендерных особенностях функционирования теломер. Действительно, в ряде работ выявлены различия между мужчинами и женщинами. Так, в метаанализе 2014 г. показано, что у женщин длина теломер лейкоцитов больше [120], однако эти гендерные различия менее очевидны в молодом возрасте [84]. Это, по-видимому, может быть обусловлено этапами гормональной эволюции женского организма, тогда как особенно выраженное укорочение длины теломер лейкоцитов с возрастом наблюдалось у мужчин [84]. Следует подчеркнуть, что обследованная группа была представлена лицами со средним возрастом 46,1 лет. Это соответствует возрасту до наступления менопаузы у женщин с сохранной эстроген-продуцирующей функцией яичников, что, по-видимому, оказало влияние на полученные результаты. В субанализе Y.Y. Cheng et al. (2017) результатов

исследования NHANES в выборке пациентов с метаболическим синдромом со средним возрастом 56,6 лет связь укорочения длины теломер с увеличением уровня ТГ и количеством компонентов метаболического синдрома выявлена только у женщин [115].

Помимо связи длины теломер с метаболическими параметрами нами показана взаимосвязь этих эпигенетических маркеров старения с кардио-лодыжечным индексом, что частично раскрывает механизмы старения организма в целом. Сходные данные были получены японскими учеными о связи длины теломер со СПВ [176].

Новым сердечно-сосудистым фактором, включенным в рекомендации по диагностике и лечению АГ в 2023 г., является малый вес при рождении [56].

Можно полагать, что маловесность при рождении является одной из причин не только перинатально-неонатальной заболеваемости и смертности, но и предрасполагает к раннему дебюту множества хронических заболеваний в долгосрочной перспективе [118, 172]. Этот феномен объясняют «фетальным программированием», сопровождающимся изменением экспрессии генов под воздействием эпигенетических факторов [118].

Патофизиологическое обоснование этого феномена до конца не установлено. Можно полагать, что причина кроется не только в генетической предрасположенности, но и в особенностях течения беременности, когда метаболический стресс мог стать толчком к эпигенетическим сдвигам, снижению уровня лептина, количества нефронов и изменению внутриклеточных сигнальных путей инсулина, что в дальнейшем может реализоваться в нарушении созревания плода, изменениях эндокринной и сердечно-сосудистой систем во взрослом состоянии и способствовать более раннему развитию ССЗ [172, 195]. Очевидно, низкая масса тела при рождении в сочетании с генетической предрасположенностью к ожирению и ССЗ могут стать синергетическими факторами, способствующими развитию СД и ССЗ во взрослом состоянии [134]. При этом имеются данные о том, что нездоровый образ жизни может значительно увеличивать имеющиеся риски [86].

В нашем исследовании показано, что у пациентов, рожденных с малым весом (< 2450 г), уже в молодом возрасте (медиана возраста участников исследования – 21 год) регистрируется достоверно более высокая артериальной жесткость, которая является предиктором неблагоприятного сердечно-сосудистого прогноза: развития инфаркта миокарда, инсульта головного мозга, нарушений сердечного ритма, сердечной недостаточности и смерти [150].

Обращают на себя внимание особенности нашей выборки, которая представлена молодыми здоровыми лицами без ССЗ и СД, что позволяет исключить альтернативные причины повышенной артериальной жесткости. Группа с маловесностью оказалась значительно меньше группы пациентов, рожденных с нормальной массой тела. Эта неоднородность отражает общепопуляционную распространенность детей, рожденных с низкой массой [12, 87], которая в неонатологической практике определяется на основании оценки антропометрических показателей новорожденных с использованием международных стандартов массы, длины тела и окружности головы, с учетом пола ребенка и его гестационного возраста [177]. По основным антропометрическим данным группы были достаточно однородны и не различались между собой ($p > 0,05$), в том числе по возрасту, половому составу, уровню АД, холестерина и ИМТ. Однако при более детальном анализе выявлена достоверно более высокая частота ожирения и курения в группе с низкой массой при рождении при сравнении с основной группой. Полученные различия согласуются с данными крупных международных исследований [78] и мета-анализов [87]. M.R. Knorr et al. (2018) в мета-анализе продемонстрировали взаимосвязь низкой массы тела при рождении с повышенным риском ожирения, СД 2 типа, ССЗ и АГ [87]. Наличие обратной линейной связи между массой тела при рождении и развитием в последующем ССЗ и СД 2 типа продемонстрировано в ряде зарубежных работ [78, 87].

Небольшая сила корреляционных связей массы тела при рождении с сердечно-сосудистыми факторами риска может быть обусловлена молодым возрастом участников исследования (медиана 21 [20, 21] год) и соответственно

небольшой нагрузкой у них сердечно-сосудистых факторов риска (дислипидемия, СД). В большинстве исследований, посвященных данной проблеме, включались пациенты более старших возрастных групп.

Хорошо известно, что курение, АГ, СД, ожирение способствуют повышению жесткости сосудистой стенки. Более высокая частота ожирения и курения в группе с малой массой тела при рождении поднимает вопрос о значимости самой массы при рождении для формирования раннего сосудистого старения. В связи с этим нами был проведен многофакторный регрессионный анализ влияния на артериальную жесткость различных факторов: как традиционных, таких как вес, курение, уровень АД, так и нового – массы тела при рождении. В результате этого была показана независимая связь массы тела при рождении и курения с наличием повышенной артериальной жесткости, как признака раннего сосудистого старения.

Именно курение и низкая масса тела при рождении могут быть значимыми триггерами развития раннего сосудистого старения в молодом возрасте. Нами определены нижний пороговый уровень массы тела (2450 г), ниже которого относительный риск раннего сосудистого старения увеличивается в 5,3 раз, что следует учитывать при построении индивидуальных профилактических программ у детей, рожденных с маловесностью.

В этой связи становится очевидной необходимость дальнейшего поиска предикторов EVA-синдрома, позволяющих, начиная с детского возраста, проводить персонализированные профилактические мероприятия для улучшения сердечно-сосудистого прогноза.

Известен широкий спектр патогенетических факторов поражения сосудистой стенки, в том числе метаболического характера [64, 94, 179, 190]. Очевидно, что сосудистое старение является многофакторным процессом, проявляющимся изменением соотношения ростовых факторов, про- и антиоксидантов, цитокинов и медиаторов воспаления. В результате происходит распад эластического каркаса, накопление коллагена, утолщение стенки и изменение ее биомеханических свойств [188]. Это подтверждается нашими результатами, которые не продемонстрировали достоверной связи САVI с каждым из этих факторов по отдельности, но выявили

корреляции с интегральными метаболическими маркерами (LAP, VAI и BFP). Обращает на себя внимание более сильная независимая прямая взаимосвязь CAVI с интегральным индексом, в расчетной формуле которого помимо традиционных антропометрических были включены лабораторные маркеры – LAP.

Впервые LAP-индекс описан в 2005 г. в работе H.S. Kahn, где он рассматривается в качестве маркера избыточного накопления липидов у взрослого населения [136]. LAP-индекс является маркером, отражающим совокупность анатомических и биохимических изменений, связанных с избыточным накоплением липидов в организме. Было выявлено, что высокие значения LAP-индекса ассоциированы с наличием метаболического синдрома и некоторых его компонентов, в частности дислипидемией [136].

Сходные нашему исследования проведены в странах дальневосточного региона. В работе D. Nagayama et al. (2022), выполненной в Японии, продемонстрирована невысокая диагностическая значимость ОТ и традиционных компонентов метаболического синдрома при оценке их взаимосвязи с уровнем CAVI [185]. В данном исследовании была получена отрицательная взаимосвязь ИМТ и ОТ с CAVI. Эти результаты согласуются с «парадоксом ожирения», иногда способствующим улучшению прогноза у пациентов с ССЗ, так как масса подкожной жировой ткани, отраженная в ИМТ, может быть защитным фактором, в отличие от злокачественного висцерального ожирения. Кроме того, одной из причин, по которой более высокие значения CAVI не были выявлены у пациентов с метаболическим синдромом, может быть традиционное использование ОТ как индикатора накопления висцерального жира для постановки диагноза метаболического синдрома. Взаимосвязь интегральных метаболических индексов, в частности LAP, с жесткостью сосудистой стенки также изучена в работе группы Y. Shi (2022) из Китая, которые на примере СПВ получили данные, сходные с нашими [167].

Оценка величины CAVI в квартильных группах по мере нарастания LAP-индекса в нашем исследовании подтвердила значимую прямую линейную взаимосвязь CAVI с LAP-индексом, особенно при сравнении первого квартиля LAP

с третьим и четвертым. Изменения медианы САVI по мере нарастания VAI носило волнообразно-нарастающий характер: в первом и третьем квартилях VAI определялись более низкие показатели САVI, а во втором и четвертом – более высокие с достижением достоверности различий между первым и последним квартилем VAI.

Нами предпринята попытка оценки диагностической значимости интегральных метаболических маркеров, продемонстрировавших независимую связь с уровнем САVI в многофакторном регрессионном анализе (LAP и VAI). Результаты проведенного ROC-анализа продемонстрировали прогностическую значимость LAP-индекса, при увеличении которого выше 39 с чувствительностью 75,24% и специфичностью 77,68% можно ожидать наличие у пациента повышенной артериальной жесткости. Вопрос о референтных значениях LAP остается открытым, однако в работах А.М. Каневой и Е.Р. Бойко (2021) предложены точки отсечения для предсказания наличия АГ у российских пациентов различных возрастных групп [137]. Полученные авторами значения LAP для возрастной группы пациентов, включенных в нашу работу (35–49 лет), составили 27 для женщин и 36,4 для мужчин [137]. Рассчитанная в нашем исследовании точка отсечения служит для предикции наличия повышенной артериальной жесткости без учета полового фактора, что является определенным ограничением нашего исследования и требует дальнейшего изучения. Предиктивная ценность VAI для диагностики повышенной артериальной жесткости показала высокую специфичностью 100 %, но низкую чувствительность 18,2%, что не позволяет рекомендовать данный маркер для выявления артериальной жесткости.

Таким образом, проведение простого амбулаторного скрининга с расчетом интегрального метаболического индекса LAP может позволить оптимизировать выявление лиц с ранним сосудистым старением, дальнейшую тактику обследования и проведения превентивных программ с целью улучшения сердечно-сосудистого прогноза.

Увеличение сосудистой жесткости представляет собой непрерывный процесс, стартующий в молодости и среднем возрасте. Очевидным является, что пороговые показатели жесткости различаются у представителей различных возрастов. Стандартным порогом высокой артериальной жесткости является уровень $CAVI \geq 9,0$ [158]. В ряде работ представлены возраст-специфичные пороговые значения [40, 145], которые, вероятно, наиболее актуальны для лиц более молодых возрастных групп.

Таким образом, в нашей работе проведено сопоставление двух подходов определения артериальной жесткости: универсальный, единый для всех возрастных категорий пороговый уровень ($CAVI^{\geq 9}$) и возраст-специфичные пороговые значения ($CAVI^{Age}$). Метод $CAVI^{Age}$ позволил выявить существенно больше лиц с повышенной жесткостью (в 1,81 раз) за счет более молодых пациентов. Только в возрасте старше 70 лет при использовании $CAVI^{Age}$ выявлялось достоверно меньше лиц с высокой артериальной жесткостью, чем $CAVI^{\geq 9}$.

Для оценки вклада основных факторов риска в формирование повышенной артериальной жесткости и дальнейшего статистического анализа пациенты были разделены на группы < 50 и ≥ 50 лет. Обоснованием данного деления было то, что у лиц старше 50 лет отмечается существенный прирост артериальной жесткости [189] со смещением показателя $CAVI$ [40] в «серую зону» ($CAVI$ 8–9). Помимо этого, в субанализе Framingham Heart Study, опубликованном в 2022 г., на основании результатов наблюдения 7 283 участников (средний возраст 50 лет, 53% женщин) подтверждена связь СПВ со всеми конечными точками при сроке наблюдения в среднем 15 лет. При этом авторами обнаружены различия взаимосвязи СПВ с заболеваемостью АГ, СД, ХБП и инсультами в зависимости от возраста. Так, у лиц до 50 лет имелась более выраженная связь с АГ, СД и ХБП, а после 50 лет с инсультами [71].

При корреляционном анализе $CAVI$ в обеих группах пациентов < 50 и ≥ 50 лет был достоверно связан с возрастом. Значимость возраста была подтверждена в анализе Random forest и множественной регрессии. Возраст

представляет собой основной фактор повышения жесткости сосудистой стенки в целом [34] и такого ее маркера как САVI в частности [15, 145, 189].

В остальном факторы, связанные с артериальной жесткостью, в группах пациентов < 50 лет и ≥ 50 лет различались. У молодых индивидуумов САVI был связан с уровнем ДАД, рядом метаболическими маркерами (ХС-ЛПНП, LAR, VAI) и уровнем СКФ. В более старшей группе САVI был связан с АГ, ее стажем и степенью, уровнем САД, с другими метаболическими маркерами (гиперлипидемия, НТГ, уровнем общего холестерина и глюкозы). Связь АГ с повышенной сосудистой жесткостью продемонстрирована в широком спектре исследований [68, 80, 133, 145, 185]. Традиционным маркером повышенной жесткости сосудистой стенки является высокое САД и ПД с формированием изолированной систолической АГ, что в большей степени характерно для лиц старших возрастных групп [68]. Наши данные также выявили связь САVI с уровнем САД и характеристиками АГ в группе пациентов ≥ 50 лет. В молодой группе имелась связь с уровнем ДАД и отсутствовала с САД. Феномен изолированной диастолической АГ встречается в 2,5–7,8% случаев [156], с наибольшей распространенностью среди лиц 30–39 лет с ее снижением к 5–6 декаде жизни и практически полным отсутствием у лиц старше 70 лет [171].

Данные о связи САVI и различных метаболических маркеров (веса, ИМТ, ОТ, ОХ, ХС-ЛПНП) разноречивы. Так, в работе Т. Safronova et al. (2023) [145] в группе более молодых здоровых пациентов без АГ и нарушений углеводного обмена (средний возраст 30,4 лет) не было получено значимых взаимосвязей между САVI и маркерами дислипидемии, что, по-видимому, может быть связано с особенностями выборки свободной от значимых метаболических нарушений. В нашем исследовании установлены положительные корреляционные связи между САVI и интегральными метаболическими индексами (LAR и VAI), уровнем ХС-ЛПНП в группе < 50 лет, а также наличием дислипидемии и уровнем общего холестерина и глюкозы в группе ≥ 50 лет. Взаимосвязи САVI с интегральными метаболическими индексами (LAR и VAI) описаны нами ранее в группе взрослых лиц без ССЗ [14]. Данные корреляции САVI с индексами LAR и VAI отражают

многофакторные взаимосвязи артериальной жесткости с антропометрическими и лабораторными метаболическими показателями [14]. Частично наши данные согласуются с работой В.С. Кавешникова и соавт. (2022), в которой выявлены прямые взаимосвязи САVI с таким маркером дислипидемии, как уровень триглицеридов [15]. В исследовании J. Torouchian et al. (2018) [113], включившим лиц старшего возраста с наличием и отсутствием метаболического синдрома, были выявлены положительные связи САVI: связи с АГ и гипергликемией. В исследовании W.R.P. Lopes-Vicente et al. (2017) выявлена связь другого маркера артериальной жесткости – СПВ – с возрастом, САД и такими метаболическими параметрами, как уровень ТГ, ХС-ЛПВП и глюкоза крови [70]. Однако, отличием от нашего исследования в данной работе был более старший возраст участников (49 ± 8 л) и более высокий ИМТ (32 ± 4 кг/м²).

В нашей работе проведена попытка спрогнозировать повышенную артериальную жесткость на основании скрининговых параметров. Сходная работа с прогнозированием раннего сосудистого старения проведена С. Antza et al. (2018), которые в качестве предикторов сосудистой жесткости использовали результаты более трудоемкого метода исследования – суточного мониторирования АД [110]. Нами выявлены возраст-специфичные предикторы артериальной жесткости: возраст и уровень ЛПНП у лиц < 50 лет и возраст, уровни САД, холестерина и глюкозы у лиц ≥ 50 лет. Две стратегии прогнозирования повышенной жесткости продемонстрировали различную чувствительность и специфичность с более высокими показателями для модели с возраст-специфичными пороговыми значениями (САVI^{Age}) в группе < 50 лет и с универсальными порогами (САVI⁹) в группе ≥ 50 лет.

Попытка определить альтернативные возрастные нормативы САVI также предпринималась в исследовании Т. Safronova et al. (2023), в котором средние значения индекса САVI, рассчитанные для возрастных категорий до 50 лет, были также ниже универсальных [145]. Однако в данном исследовании не проводилось сравнение чувствительности и специфичности общепринятых и полученных с использованием формулы референсных значений САVI.

Ограничением нашего исследования является включение в основную выборку людей без ССЗ, что затрудняет экстраполирование данных результатов на пациентов с ССЗ. Кроме того, в рамках данного исследования не проводилось деление пациентов на группы с наличием и отсутствием ожирения, метаболического синдрома и другими значимыми факторами риска, что позволило бы расширить наше понимание об эффективности данного диагностического подхода в отдельных группах пациентов.

В нашей работе показана целесообразность дифференцированного подхода к скринингу пациентов различных возрастных категорий. В группе < 50 лет более высокой предиктивной значимостью, чувствительностью и специфичностью для определения лиц с повышенной артериальной жесткостью имеет модель, базирующаяся на возраст-специфических порогах САVI. В противоположность этому в группе ≥ 50 лет преимущества имеет предиктивная модель, в которой используется универсальное пороговое значение $CAVI \geq 9$. Этот подход может использоваться в перспективе для скрининговой стратификации лиц без ССЗ для выявления групп для углубленного обследования и включения превентивных мероприятий (Рисунок 24).

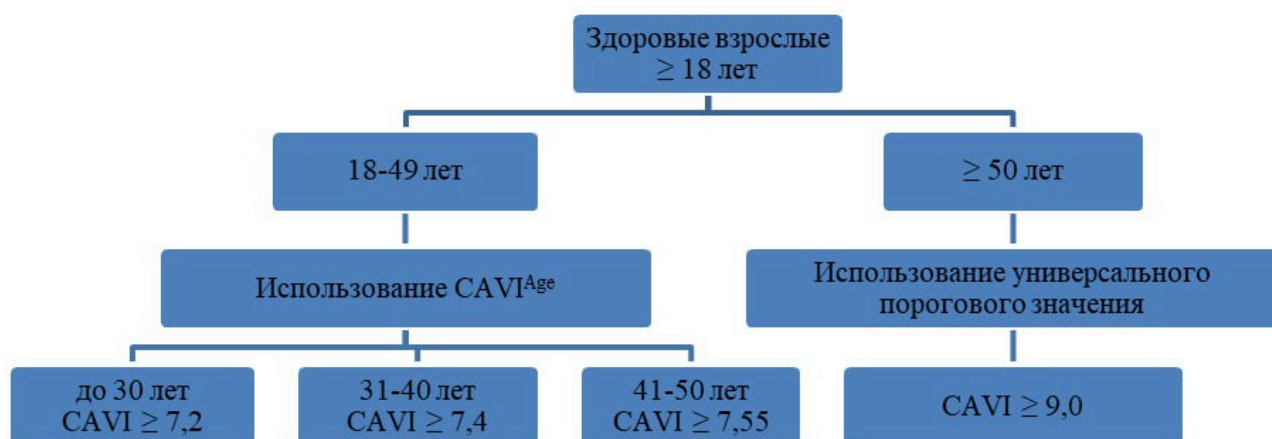


Рисунок 24 – Стратегия применения пороговых значений САVI для выявления повышенной артериальной жесткости среди лиц без ССЗ

Приводим примеры реализации изобретения, в которых не было и было предсказано наличие повышенной артериальной жесткости.

Клинический пример 1. Пациент Б., 37 лет. Исходя из анамнеза и данных медицинской документации, у пациента АГ в течение 3 лет. При физикальном обследовании: вес 98 кг. По данным лабораторного скрининга: уровни ОХ 3,76 ммоль/л, глюкозы – 5 ммоль/л, креатинина – 86 мкмоль/л. Результаты расчета вероятности наличия повышенной артериальной жесткости представлены на Рисунке 25. При оценке уровня артериальной жесткости методом сфигмоманометрии $CAVI_{\text{среднее}} = 6,8$. Норма $CAVI$ для данной возрастной группы составляет $\leq 7,4$ [40]. Таким образом, калькулятором был рассчитан низкий риск артериальной жесткости, что подтверждено данными сфигмоманометрии.

The image shows two overlapping windows from a software application. The top window, titled "Vascular Aging Calculu...", contains a form with the following fields and values:

Field	Value
Возраст	37
Пол	1
Стаж АГ	3
НТГ	0
Вес	98
Общий холестерин	3.76
Глюкоза	5
Креатинин мкмоль/л	86

Below the form are "Submit" and "Clear" buttons. The bottom window, titled "Result", displays the following information:

Нет сосудистого старения. Вероятность его наличия 13.04%

An "OK" button is located at the bottom right of the result window.

Рисунок 25 – Результаты расчета вероятности наличия повышенной артериальной жесткости пациента Б.

Клинический пример 2. Пациентка В., 36 лет. Исходя из анамнеза и данных медицинской документации, АГ отсутствует. При физикальном обследовании: вес

77 кг. По данным лабораторного скрининга: уровни ОХ 5,1 ммоль/л, глюкозы – 4,7 ммоль/л, креатинина – 83 мкмоль/л. При оценке уровня артериальной жесткости методом сфигмоманометрии $CAVI_{\text{среднее}}=5,4$. Норма $CAVI$ для данной возрастной группы составляет $\leq 7,4$ [40]. Таким образом, калькулятором был рассчитан низкий риск артериальной жесткости, что подтверждено данными сфигмоманометрии (Рисунок 26).

The image shows two overlapping windows from a software application. The top window is titled 'Vascular Aging Calculu...' and contains a form with the following fields and values:

Field	Value
Возраст	36
Пол	2
Стаж АГ	0
НТГ	0
Вес	77
Общий холестерин	5.1
Глюкоза	4.7
Креатинин мкмоль/л	83

Below the form are two buttons: 'Submit' and 'Clear'.

The bottom window is titled 'Result' and displays the following information:

Нет сосудистого старения. Вероятность его наличия 13.73%

An 'OK' button is located at the bottom right of the result window.

Рисунок 26 – Результаты расчета вероятности наличия повышенной артериальной жесткости пациентки В.

Клинический пример 3. Пациентка Д., 48 лет. Исходя из анамнеза и данных медицинской документации, у пациентки АГ в течение 12 лет, НТГ. При физикальном обследовании: вес 62 кг. По данным лабораторного скрининга: уровни ОХ 7,8 ммоль/л, глюкозы – 5,9 ммоль/л, креатинина – 52 мкмоль/л. При оценке уровня артериальной жесткости методом сфигмоманометрии

CAVI_{среднее}=9,1. Норма CAVI для данной возрастной группы составляет $\leq 8,2$ [40]. Таким образом, калькулятором был рассчитан высокий риск артериальной жесткости, что подтверждено данными сфигмоманометрии (Рисунок 27).

The image shows two overlapping windows from a software application. The top window, titled 'Vascular Aging Calcul...', contains a form with the following fields and values:

Field	Value
Возраст	48
Пол	2
Стаж АГ	12
НТГ	1
Вес	62
Общий холестерин	7.8
Глюкоза	5.9
Креатинин мкмоль/л	52

Below the form are 'Submit' and 'Clear' buttons. The bottom window, titled 'Result', displays an information icon and the text: 'Есть сосудистое старение. Вероятность его наличия 53.88%'. An 'OK' button is located at the bottom right of this window.

Рисунок 27 – Результаты расчета вероятности наличия повышенной артериальной жесткости пациентки Д.

ВЫВОДЫ

1. Выявлена связь длины теломер лейкоцитов с величиной кардио-лодыжечного индекса и зависимость ее 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% доверительный интервал 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 сердечно-сосудистых заболеваний.
4. В группе пациентов моложе 50 лет наиболее значимыми маркерами повышенной артериальной жесткости являются, возраст и уровень ХС-ЛПВП, в группе пациентов старше 50 лет – возраст, уровни систолического артериального давления, общего холестерина и глюкозы. При проведении ROC-анализа у лиц моложе 50 лет большую предиктивную значимость имеют возраст-специфичные пороговые значения кардио-лодыжечного индекса ($p < 0,05$), у лиц старше 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 сердечно-сосудистых заболеваний, включает такие показатели, как возраст, пол, вес пациента, стаж артериальной гипертензии, наличие нарушения толерантности к глюкозе, уровень общего холестерина, 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 сердечно-сосудистых заболеваний целесообразно использовать «Калькулятор сосудистого старения», включающий в расчет возраст, пол, вес пациента, стаж артериальной гипертензии, наличие нарушения толерантности к глюкозе, уровень общего холестерина (ммоль/л), глюкозы (ммоль/л) и креатинина (мкмоль/л).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- АГ – артериальная гипертензия
АД – артериальное давление
ДАД – диастолическое артериальное давление
ДИ – доверительный интервал
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИЛ – интерлейкин
ИМТ – индекс массы тела
ЛПИ – лодыжечно-плечевой индекс
МТР – масса тела при рождении
НТГ – нарушение толерантности к глюкозе
ОБ – окружность бедер
ОкрШ – окружность шеи
ОР – отношение рисков
ОТ – окружность талии
ОХ – общий холестерин
ОШ – отношение шансов
ПД – пульсовое давление
РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система
САД – систолическое артериальное давление
СД – сахарный диабет
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
СПВ – скорость распространения пульсовой волны
СРБ – С-реактивный белок
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ТГ – триглицериды
ТИМ – толщина комплекса интима-медиа
ФНО- α – фактора некроза опухоли-альфа

ХБП – хроническая болезнь почек

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ХС-ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности

ХС-ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭССЕ-РФ – Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации

ЭССЕ-РФ2 – Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации. Второе исследование

AUC – area under the curve (площадь под кривой)

BAI – Body Adiposity Index (индекс содержания жира в теле)

BFP – Body Fat Percentage (процентное содержание жира в организме)

CAVI – cardio-ankle vascular stiffness index (кардио-лодыжечный сосудистый индекс)

ESC – European Society of Cardiology (Европейское общество кардиологов)

ESH – European Society of Hypertension (Европейское общество по артериальной гипертензии)

EVA – early vascular aging (раннее сосудистое старение)

FN – false negative (ложно-отрицательный результат)

FP – false positive (ложно-положительный результат)

HbA1c – гликированный гемоглобин

HVA – healthy vascular aging (здоровое старение сосудов)

LAP – Lipid Accumulation Product (индекс накопления липидов)

ROC – receiver operator characteristic

RT-PCR – Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction (полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией)

SAD – Sagittal Abdominal Diameter (сагиттальный абдоминальный диаметр)

SCORE – Systematic COronary Risk Evaluation

SUPERNOVA – super normal vascular aging (сверхнормальное сосудистое старение)

TN – true negative (истинно-отрицательный результат)

TP – true positive (истинно-положительный результат)

VAI – Visceral Adiposity Index (индекс висцерального ожирения)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аносова, Е.В. Применение в клинической практике показателя сосудистого возраста у больных артериальной гипертензией на фоне гиперхолестеринемии в оценке эффективности липидснижающей терапии / Е.В. Аносова, К.И. Прощаев // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 1. – С. 44.
2. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020 / Ж.Д. Кобалава, А.О. Конради, С.В. Недогода [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25. – № 3. – С. 149–218.
3. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2024 / Ж.Д. Кобалава, А.О. Конради, С.В. Недогода [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2024. – Т. 29. – № 9. – С. 230–329.
4. Баютина, Д.А. Связь эктопических жировых депо с маркерами фиброза почек у больных артериальной гипертензией и ожирением: дис. ... канд. мед. наук: 3.1.20. Кардиология / Баютина Дарья Александровна; ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). – Москва, 2023. – 137 с.
5. Взаимосвязь между факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний и длиной теломер лейкоцитов / И.Д. Стражеско, О.Н. Ткачева, Д.У. Акашева [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2016. – Т. 15. – № 3. – С. 52–57.
6. Взаимосвязь объема периваскулярной жировой ткани и состояния сосудистой стенки / В.И. Подзолков, А.Е. Брагина, К.К. Осадчий [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021. – Т. 20. – № 7. – С. 83–90.
7. Гайшун, Е.И. Демпфирующая функция артерий и неинвазивные методы ее оценки / Е.И. Гайшун, И.В. Гайшун, А.М. Пристром. – Минск: Беларуская наука, 2016. – 93 с. – ISBN: 978-985-08-1947-5. – Текст: непосредственный.
8. Гланц, С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц. Перевод с англ. – Москва: Практика, 1999. – 459 с. – ISBN: 5-89816-009-4. – Текст: непосредственный.

9. Джафарова, З.Б. Вклад эктопической жировой ткани в поражение сосудистой стенки у больных артериальной гипертензией: дис. ... канд. мед. наук: 3.1.20. Кардиология / Джафарова Зарема Болатовна; ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). – Москва, 2022. – 122 с.
10. Дислипидемии в Российской Федерации: популяционные данные, ассоциации с факторами риска / О.М. Драпкина, А.Э. Имаева, В.А. Куценко [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2023. – Т. 22. – № 8S. – С. 92–104.
11. Длина теломер у пациентов молодого и среднего возраста: взаимосвязь с сердечно-сосудистыми факторами риска / В.И. Подзолков, А.Е. Брагина, Н.А. Дружинина, Л.В. Васильева, Р.А. Шихмагомедов, Е.М. Авериева // Российский кардиологический журнал. – 2024. – Т. 29. – № 7. – С. 8–14.
12. Заваденко, Н.Н. Недоношенность и низкая масса тела при рождении как факторы риска нарушений нервно-психического развития у детей / Н.Н. Заваденко, Л.А. Давыдова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2018. – Т. 63. – № 4. – С. 43–51.
13. Значение показателя артериальной жесткости «сердечно-лодыжечный сосудистый индекс — САVI» для прогноза сердечно-сосудистых событий в популяционной выборке взрослого городского населения (по материалам исследования ЭССЕ-РФ, Томск) / А.Р. Заирова, А.Н. Рогоза, Е.В. Ощепкова [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021. – Т. 20. – № 5. – С. 202–213.
14. Интегральные метаболические индексы как маркеры повышенной артериальной жесткости у лиц молодого и среднего возраста с артериальной гипертензией и другими факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний / В.И. Подзолков, А.Е. Брагина, Н.А. Дружинина, Ю.Н. Родионова, Т.А. Сафронова, Р.А. Шихмагомедов, К.К. Новиков // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2024. – Т. 23. – № 4. – С. 6–14.
15. Кавешников, В.С. Анализ факторов, связанных с артериальной жесткостью, в общей популяции трудоспособного возраста / В.С. Кавешников, И.А. Трубачева,

В.Н. Серебрякова // Российский кардиологический журнал. – 2022. – Т. 27. – № 5. – С. 64–70.

16. Кардиоваскулярная профилактика 2022. Российские национальные рекомендации / С.А. Бойцов, Н.В. Погосова, А.А. Аншелес [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2023. – Т. 28. – № 5. – С. 119–249.

17. Карпов, Ю.А. Влияние комбинированной гипотензивной терапии на риск сердечно-сосудистых осложнений и сосудистый возраст: результаты многоцентрового открытого исследования ADVANT'AGE / Ю.А. Карпов, Е.В. Сорокин // Атмосфера. Новости кардиологии. – 2015. – № 3. – С. 2–10.

18. Клинические рекомендации. Недостаточный рост плода, требующий предоставления медицинской помощи матери (задержка роста плода) / Российское общество акушеров-гинекологов. – Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2022.

19. Курение электронных сигарет (вейпинг) и маркеры поражения сосудистой стенки у лиц молодого возраста без сердечно-сосудистых заболеваний / В.И. Подзолков, А.Е. Брагина, Н.А. Дружинина, Л.Н. Мохаммади // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2021. – Т. 17. – № 4. – С. 521–527.

20. Маловесность при рождении как фактор риска раннего сосудистого старения / В.И. Подзолков, Н.М. Подзолкова, А.Е. Брагина, М.Ю. Скворцова, Н.А. Дружинина, А.Н. Герасимов, Р.А. Шихмагомедов, М.А. Портнягина, А.И. Леженикова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2023. – Т. 22. – № 4. – С. 17–23.

21. Маркеры субклинического поражения артерий в выборке жителей Санкт-Петербурга (по данным ЭССЕ-РФ) / А.С. Алиева, М.А. Бояринова, Е.В. Могучая [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2015. – Т. 21. – № 3. – С. 241–251.

22. Методические рекомендации. Метод объемной сфигмографии в медицине труда / И.В. Бухтияров, Н.Ф. Измеров, Л.П. Кузьмина [и др.]. – Москва: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-

исследовательский институт медицины труда», 2015. – 24 с. – Текст: непосредственный.

23. Национальные рекомендации по диагностике и лечению заболеваний артерий нижних конечностей / Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России; Российское общество ангиологов и сосудистых хирургов; Российское общество хирургов; Российское кардиологическое общество; Российская ассоциация эндокринологов. – Москва, 2019. – 89 с. – URL:

https://www.angiolsurgery.org/library/recommendations/2019/recommendations_LLA_2019.pdf – Текст: электронный. (Дата обращения: 12.12.2024)

24. Об утверждении порядка проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения: Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 26 октября 2017 г. № 869н [зарегистрирован в Минюсте 12.12.2017, рег. № 49214].

25. Ожирение в российской популяции – распространенность и ассоциации с факторами риска хронических неинфекционных заболеваний / Ю.А. Баланова, С.А. Шальнова, А.Д. Деев [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2018. – Т. 23. – № 6. – С. 123–130.

26. Ожирение в российской популяции в период пандемии COVID-19 и факторы, с ним ассоциированные. Данные исследования ЭССЕ-РФ3 / Ю.А. Баланова, О.М. Драпкина, В.А. Куценко [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2023. – Т. 22. – № 8S. – С. 80–91.

27. Останина, Ю.О. Фенотипы больных ишемической болезнью сердца с пограничными стенозами коронарных артерий: дис. ... док. мед. наук: 3.1.20. Кардиология / Останина Юлия Олеговна; ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. – Новосибирск, 2024. – 289 с.

28. Оценка жесткости артерий с помощью сердечно лодыжечного индекса (CAVI) в условиях кабинетов (отделений) медицинской профилактики / Р.М. Линчак, Д.С. Комков, О.Г. Прищепа, О.Б. Швабская // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2014. – Т. 13. – № 1. – С. 40–43.

29. Патент на изобретение № 2508900, Российская Федерация, С1, МПК А61В 5/00. Способ оценки состояния сосудистого русла у здоровых лиц с факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и больных сердечно-сосудистыми заболеваниями / Ю.Н. Беленков, А.А. Щендрыгина, Е.В. Привалова, А.П. Кузнецов, М.И. Кузнецов. Патентообладатель: ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России; Общество с ограниченной ответственностью «Новые энергетические технологии». – 2012156011/14, заявл. 24.12.2012; опубл. 10.03.2014, Бюл. № 7.

30. Патент на изобретение № 2522218, Российская Федерация, С1, МПК А61В 5/00; G01N 33/50; G01N 33/48. Способ прогнозирования повышения сердечно-лодыжечного сосудистого индекса жесткости при сочетанном течении хронической обструктивной болезни и ишемической болезни сердца / В.И. Павленко, С.В. Нарышкина, В.П. Колосов, Е.Г. Рыбась. Патентообладатель: Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – 2013103665/15, заявл. 28.01.2013; опубл. 10.07.2014, Бюл. № 19.

31. Патент на изобретение № 2567606, Российская Федерация, С1, МПК А61В 5/02; G61N 33/49. Способ определения диагностического показателя жесткости сосудистой стенки у больных артериальной гипертонией с абдоминальным ожирением / Т.И. Петелина, Л.И. Гапон, К.С. Авдеева, Н.А. Мусихина, С.М. Дьячков. Патентообладатель: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт кардиологии». – 2014144758/14, заявл. 05.11.2014; опубл. 10.11.2015, Бюл. № 31.

32. Патент на изобретение № 2584350, Российская Федерация, С1, МПК G61N 33/49; G61N 33/53. Способ прогнозирования повышения артериальной жесткости у пациентов с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском, получающих терапию статинами / И.В. Винницкая, О.А. Кошельская, Т.Е. Сулова, Е.С. Кравченко, Р.С. Карпов. Патентообладатель: Федеральное государственное

бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт кардиологии». – 2015114903/15, заявл. 20.04.2015; опубл. 20.05.2016, Бюл. № 14.

33. Распространенность артериальной гипертонии, охват лечением и его эффективность в Российской Федерации (данные наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ-2) / Ю.А. Баланова, С.А. Шальнова, А.Э. Имаева [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2019. – Т. 15. – № 4. – С. 450–466.

34. Распространенность дислипидемии среди населения крупного региона Восточной Сибири и взаимосвязь с социодемографическими и поведенческими факторами / Ю.И. Гринштейн, В.В. Шабалин, Р.Р. Руф [и др.] // Профилактическая медицина. – 2018. – Т. 21. – № 5. – С. 63–69.

35. Распространенность и динамика курения в России по данным исследования ЭССЕ-РФ / О.М. Драпкина, С.А. Максимов, С.А. Шальнова [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2023. – Т. 22. – № 8S. – С. 20–29.

36. Саласюк, А.С. Предупреждение раннего сосудистого старения и дифференцированная медикаментозная ангиопротекция у больных с метаболическим синдромом: дис. ... док. мед. наук: 14.01.04 – Внутренние болезни / Саласюк Алла Сергеевна; ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России. – Волгоград, 2020. – 306 с.

37. Сахарный диабет 2 типа у взрослых / И.И. Дедов, М.В. Шестакова, А.Ю. Майоров [и др.] // Сахарный диабет. – 2020. – Т. 23. – № S2. – С. 4–102.

38. Свидетельство о регистрации базы данных № 2024622284, Российская Федерация. База пульсовых волн, полученных методом сфигмометрии отражающая антрометрические, демографические, коморбидные, клинические, лабораторные и инструментальные данные / В.И. Подзолков, А.Е. Брагина, А.Е. Покровская, Т.А. Сафронова, Ю.Н. Родионова, Н.А. Дружинина, Д.Д. Ванина, Р.А. Шихмагомедов, К.К. Новиков, Д.П. Волков, Е.С. Огибенина. Правообладатель: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения

Российской Федерации. – 2024621933, заявл. 15.05.2024; опубл. 24.05.2024, Бюл. № 6.

39. Синдром раннего сосудистого старения у пациентов с метаболическим синдромом: особенности течения и диагностики / С.В. Недогода, А.С. Саласюк, И.Н. Барыкина [и др.] // Южно-Российский журнал терапевтической практики. – 2021. – Т. 2. – № 1. – С. 50–62.

40. Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике / Ю.А. Васюк, С.В. Иванова, Е.Л. Школьник [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2016. – Т. 15. – № 2. – С. 4–19.

41. Состояние сосудистой стенки в популяции взрослого населения на примере жителей Томска, по данным исследования ЭССЕ-РФ / А.Н. Рогоза, А.Р. Заирова, Ю.В. Жернакова [и др.] // Системные гипертензии. – 2014. – Т. 11. – № 4. – С. 42–48.

42. Сравнительный анализ методов диагностики субклинического поражения сосудов (на примере выборки эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ) / А.С. Алиева, М.А. Бояринова, А.В. Орлов [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2016. – № 6. – С. 20–26.

43. Толщина «экстра-медиа» сонных артерий как новый маркер периваскулярной висцеральной жировой ткани: акцент на ассоциацию с параметрами сосудистого ремоделирования / М.А. Дружилов, Ю.Е. Бетелева, И.В. Хейн, Т.Ю. Кузнецова // Российский кардиологический журнал. – 2016. – Т. 21. – № 4. – С. 25–29.

44. Точность определения липидов крови на экспресс-анализаторе CARDIOCHECK RA / А.Ю. Ольховик, С.А. Уразгильдеева, А.В. Васильев [и др.] // Атеросклероз и дислипидемии. – 2018. – № 3. – С. 20–27.

45. Уваровская, Б.В. Особенности артериальной гипертензии у мужчин призывного возраста: дис. ... канд. мед. наук: 3.1.20. Кардиология / Уваровская Басанг Васильевна; ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). – Москва, 2022. – 155 с.

46. Ушакова, Л.Ю. Сравнительная характеристика методов определения артериальной жесткости и клиническое значение ее оценки при артериальной гипертензии / Л.Ю. Ушакова, К.А. Вертинский // Кардиология. – 2016. – № 4. – С. 90–103.
47. Шведов, И.И. Сердечно-сосудистые предикторы тяжелого течения, неблагоприятных исходов и отдаленных осложнений острой коронавирусной инфекции SARS-CoV2 (COVID-19): дис. ... канд. мед. наук: 3.1.20. Кардиология / Шведов Илья Игоревич; ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). – Москва, 2024. – 134 с.
48. Эктопическая жировая ткань: связь фенотипов ожирения с интегральными метаболическими индексами ожирения / В.И. Подзолков, А.Е. Брагина, Ю.Н. Родионова [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2024. – Т. 20. – № 3. – С. 285–293.
49. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. Guidelines Subcommittee // J Hypertens. – 1999. – Vol. 17. – № 2. – P. 151–183.
50. 2003 European Society of Hypertension–European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension / European Society of Hypertension–European Society of Cardiology Guidelines Committee // J Hypertens. – 2003. – Vol. 21. – № 6. – P. 1011–1053.
51. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / G. Mancia, G. De Backer, A. Dominiczak [et al.]; Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension; European Society of Cardiology // J Hypertens. – 2007. – Vol. 25. – № 6. – P. 1105–1187.
52. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / G. Mancia,

R. Fagard, K. Narkiewicz [et al.]; Task Force Members // *J Hypertens.* – 2013. – Vol. 31. – № 7. – P. 1281–1357.

53. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension / B. Williams, G. Mancia, W. Spiering [et al.]; ESC Scientific Document Group // *Eur Heart J.* – 2018. – Vol. 39. – № 33. – P. 3021–3104.

54. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension / B. Williams, G. Mancia, W. Spiering [et al.] // *J Hypertens.* – 2018. – Vol. 36. – № 10. – P. 1953–2041.

55. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice / F.L.J. Visseren, F. Mach, Y.M. Smulders [et al.]; ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group // *Eur Heart J.* – 2021. – Vol. 42. – № 34. – P. 3227–3337.

56. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA) / G. Mancia, R. Kreutz, M. Brunström [et al.] // *J Hypertens.* – 2023. – Vol. 41. – № 12. – P. 1874–2071.

57. 2024 ESC Guidelines for the management of peripheral arterial and aortic diseases / L. Mazzolai, G. Teixido-Tura, S. Lanzi [et al.]; ESC Scientific Document Group // *Eur Heart J.* – 2024. – Vol. 45. – № 36. – P. 3538–3700.

58. 2024 European Society of Hypertension clinical practice guidelines for the management of arterial hypertension / R. Kreutz, M. Brunström, M. Burnier [et al.] // *Eur J Intern Med.* – 2024. – Vol. 126. – P. 1–15.

59. A better index of body adiposity / R.N. Bergman, D. Stefanovski, T.A. Buchanan [et al.] // *Obesity (Silver Spring).* – 2011. – Vol. 19. – № 5. – P. 1083–1089.

60. A multilocus genetic risk score is associated with arterial stiffness in hypertensive patients: the CARE NORTH study / K. Polonis, M. Hoffmann, A. Szyndler [et al.] // *J Hypertens.* – 2018. – Vol. 36. – № 9. – P. 1882–1888.

61. Acute and chronic effects of smoking on arterial stiffness / T. Kubozono, M. Miyata, K. Ueyama [et al.] // *Circ J.* – 2011. – Vol. 75. – № 3. – P. 698–702.
62. Agbaje, A.O. Effects of Arterial Stiffness and Carotid Intima-Media Thickness Progression on the Risk of Overweight/Obesity and Elevated Blood Pressure/Hypertension: a Cross-Lagged Cohort Study / A.O. Agbaje, A.R. Barker, T.P. Tuomainen // *Hypertension.* – 2022. – Vol. 79. – № 1. – P. 159–169.
63. Age-Specific Approach to Arterial Stiffness Prediction in Apparently Healthy Patients / A. Bragina, Y. Rodionova, N. Druzhinina, T. Gamilov, E. Udalova, A. Rogov, L. Vasileva, R. Shikmagomedov, O. Avdeenko, A. Kazadaeva, K. Novikov, V. Podzolkov // *Journal of Clinical Medicine Research.* – 2024. – Vol. 16. – № 9. – P. 423–435.
64. Aging exacerbates obesity-induced oxidative stress and inflammation in perivascular adipose tissue in mice: a paracrine mechanism contributing to vascular redox dysregulation and inflammation / L.C. Bailey-Downs, Z. Tucsek, P. Toth [et al.] // *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* – 2013. – Vol. 68. – № 7. – P. 780–792.
65. Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction: an individual participant meta-analysis of prospective observational data from 17,635 subjects / Y. Ben-Shlomo, M. Spears, C. Boustred [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2014. – Vol. 63. – № 7. – P. 636–646.
66. Arterial stiffening with ageing is associated with transforming growth factor-beta1-related changes in adventitial collagen: reversal by aerobic exercise / B.S. Fleenor, K.D. Marshall, J.R. Durrant [et al.] // *J Physiol.* – 2010. – Vol. 588. – Pt. 20. – P. 3971–3982.
67. Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham Heart Study / G.F. Mitchell, S.J. Hwang, R.S. Vasan [et al.] // *Circulation.* – 2010. – Vol. 121. – № 4. – P. 505–511.
68. Arterial Stiffness and Cardiovascular Risk in Hypertension / P. Boutouyrie, P. Chowienczyk, J.D. Humphrey, G.F. Mitchell // *Circ Res.* – 2021. – Vol. 128. – № 7. – P. 865–886.

69. Arterial Stiffness and Diabetes Risk in Framingham Heart Study and UK Biobank / J.B. Cohen, G.F. Mitchell, D. Gill [et al.] // *Circ Res.* – 2022. – Vol. 131. – № 6. – P. 545–554.
70. Arterial stiffness and its association with clustering of metabolic syndrome risk factors / W.R.P. Lopes-Vicente, S. Rodrigues, F.X. Cepeda [et al.] // *Diabetol Metab Syndr.* – 2017. – Vol. 9. – Art. 87.
71. Arterial Stiffness and Long-Term Risk of Health Outcomes: The Framingham Heart Study / R.S. Vasan, S. Pan, V. Xanthakis [et al.] // *Hypertension.* – 2022. – Vol. 79. – № 5. – P. 1045–1056.
72. Arterial Stiffness in Hypertension and Function of Large Arteries / Y. Zhang, P. Lacolley, A.D. Protogerou, M.E. Safar // *Am J Hypertens.* – 2020. – Vol. 33. – № 4. – P. 291–296.
73. Arterial Stiffness Preceding Diabetes: A Longitudinal Study / M. Zheng, X. Zhang, S. Chen [et al.] // *Circ Res.* – 2020. – Vol. 127. – № 12. – P. 1491–1498.
74. Assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity measurement. Validation and clinical application studies / R. Asmar, A. Benetos, J. Topouchian [et al.] // *Hypertension.* – 1995. – Vol. 26. – № 3. – P. 485–490.
75. Association between body fat parameters and arterial stiffness / H.L. Kim, D.W. Ahn, S.H. Kim [et al.] // *Sci Rep.* – 2021. – Vol. 11. – № 1. – Art. 20536.
76. Association between genetically determined telomere length and health-related outcomes: A systematic review and meta-analysis of Mendelian randomization studies / B. Chen, Y. Yan, H. Wang, J. Xu // *Aging Cell.* – 2023. – Vol. 22. – № 7. – Art. e13874.
77. Association of baseline and dynamic arterial stiffness status with dyslipidemia: a cohort study / H. Wang, Z. Mo, H. Sui [et al.] // *Front Endocrinol (Lausanne).* – 2023. – Vol. 14. – Art. 1243673.
78. Association of Birth Weight With Type 2 Diabetes and Glycemic Traits: A Mendelian Randomization Study / BIRTH-GENE (BIG) Study Working Group; T. Huang, T. Wang, Y. Zheng [et al.] // *JAMA Netw Open.* – 2019. – Vol. 2. – № 9. – Art. e1910915.

79. Association of cardio-ankle vascular index with cardiovascular risk factors and cardiovascular events in metabolic syndrome patients / A. Laucevičius, L. Ryliškytė, J. Balsytė [et al.] // *Medicina (Kaunas)*. – 2015. – Vol. 51. – № 3. – P. 152–158.
80. Association of Classic Cardiovascular Risk Factors and Lifestyles With the Cardio-ankle Vascular Index in a General Mediterranean Population / M. Elosua-Bayés, R. Martí-Lluch, M.D.M. García-Gil [et al.] // *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. – 2018. – Vol. 71. – № 6. – P. 458–465.
81. Association of Leukocyte Telomere Length With Mortality Among Adult Participants in 3 Longitudinal Studies / K.G. Arbeeve, S. Verhulst, T. Steenstrup [et al.] // *JAMA Netw Open*. – 2020. – Vol. 3. – № 2. – Art. e200023.
82. Association of obesity with arterial stiffness: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) / J.G. Logan, H. Kang, S. Kim [et al.] // *Vasc Med*. – 2020. – Vol. 25. – № 4. – P. 309–318.
83. Associations of novel and traditional vascular biomarkers of arterial stiffness: results of the SAPALDIA 3 cohort study / S. Endes, S. Caviezel, E. Schaffner [et al.] // *PLoS One*. – 2016. – Vol. 11. – № 9. – Art. e0163844.
84. Automated assay of telomere length measurement and informatics for 100,000 subjects in the Genetic Epidemiology Research on Adult Health and Aging (GERA) cohort / K. Lapham, M.N. Kvale, J. Lin [et al.] // *Genetics*. – 2015. – Vol. 200. – № 4. – P. 1061–1072.
85. Barker, D.J. The fetal origins of adult hypertension / D.J. Barker // *J Hypertens Suppl*. – 1992. – Vol. 10. – № 7. – P. S39–44.
86. Birth weight and later life adherence to unhealthy lifestyles in predicting type 2 diabetes: prospective cohort study / Y. Li, S.H. Ley, D.K. Tobias [et al.] // *BMJ*. – 2015. – Vol. 351. – Art. h3672.
87. Birth Weight and Risk of Type 2 Diabetes Mellitus, Cardiovascular Disease, and Hypertension in Adults: A Meta-Analysis of 7 646 267 Participants From 135 Studies / M.R. Knop, T.T. Geng, A.W. Gorny [et al.] // *J Am Heart Assoc*. – 2018. – Vol. 7. – № 23. – Art. e008870.

88. Blackburn, E.H. Structure and function of telomeres / E.H. Blackburn // *Nature*. – 1991. – Vol. 350. – № 6319. – P. 569–573.
89. Brachial-ankle pulse wave velocity and cardio-ankle vascular index are associated with future cardiovascular events in a general population: the Nagahama Study / T. Yasuharu, K. Setoh, T. Kawaguchi [et al.]; Nagahama study group // *J Clin Hypertens (Greenwich)*. – 2021. – Vol. 23. – № 7. – P. 1390–1398.
90. Cardio-ankle vascular index and cardiovascular disease: Systematic review and meta-analysis of prospective and cross-sectional studies / K. Matsushita, N. Ding, E.D. Kim [et al.] // *J Clin Hypertens (Greenwich)*. – 2019. – Vol. 21. – № 1. – P. 16–24.
91. Cardio-ankle vascular index for predicting cardiovascular morbimortality and determinants for its progression in the prospective advanced approach to arterial stiffness (TRIPLE-A-Stiffness) study / M. Bäck, J. Topouchian, C. Labat [et al.] // *EBioMedicine*. – 2024. – Vol. 103. – Art. 105107.
92. Cardiovascular Disease (10-year risk). – URL: www.framinghamheartstudy.org/fhs-risk-functions/cardiovascular-disease-10-year-risk/ – Текст: электронный. (Дата обращения: 12.12.2024)
93. Carlini, N.A. Age-related carotid extra-media thickening is associated with increased blood pressure and arterial stiffness / N.A. Carlini, M.P. Harber, B.S. Fleenor // *Clin Physiol Funct Imaging*. – 2021. – Vol. 41. – № 5. – P. 461–466.
94. Carotid Extra-Media Thickness in Children: Relationships With Cardiometabolic Risk Factors and Endothelial Function / L. Pacifico, F.M. Perla, L. Tromba [et al.] // *Front Endocrinol (Lausanne)*. – 2020. – Vol. 11. – Art. 574216.
95. Carotid extra-medial thickness in childhood: early life effects on the arterial adventitia / M.R. Skilton, T.R. Sullivan, J.G. Ayer [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2012. – Vol. 222. – № 2. – P. 478–482.
96. Carotid stiffness, extra-media thickness and visceral adiposity in young adults / W.K. Lefferts, S.D. Sperry, R.S. Jorgensen [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2017. – Vol. 265. – P. 140–146.

97. Carotid-femoral pulse wave velocity in the prediction of cardiovascular events and mortality: an updated systematic review and meta-analysis / Q. Zhong, M.J. Hu, Y.J. Cui [et al.] // *Angiology*. – 2018. – Vol. 69. – № 7. – P. 617–629.
98. Characteristics of healthy vascular ageing in pooled population-based cohort studies: the global Metabolic syndrome and Artery REsearch Consortium / P.M. Nilsson, S. Laurent, P.G. Cunha [et al.]; Metabolic syndrome, Arteries REsearch (MARE) Consortium // *J Hypertens*. – 2018. – Vol. 36. – № 12. – P. 2340–2349.
99. Cigarette smoking and telomere length: A systematic review of 84 studies and meta-analysis / Y. Astuti, A. Wardhana, J. Watkins, W. Wulaningsih; PILAR Research Network // *Environ. Res*. – 2017. – Vol. 158. – P. 480–489.
100. Clinical Applications Measuring Arterial Stiffness: An Expert Consensus for the Application of Cardio-Ankle Vascular Index / M.J. Budoff, B. Alpert, J.A. Chirinos [et al.] // *Am J Hypertens*. – 2022. – Vol. 35. – № 5. – P. 441–453.
101. Concept of Extremes in Vascular Aging / S. Laurent, P. Boutouyrie, P.G. Cunha [et al.] // *Hypertension*. – 2019. – Vol. 74. – № 2. – P. 218–228.
102. Çorbacıoğlu, Ş.K. Receiver operating characteristic curve analysis in diagnostic accuracy studies: A guide to interpreting the area under the curve value / Ş.K. Çorbacıoğlu, G. Aksel // *Turk J Emerg Med*. – 2023. – Vol. 23. – № 4. – P. 195–198.
103. Determinants of arterial stiffness in patients with type 2 diabetes mellitus: a cross sectional analysis / M. Staef, C. Ott, D. Kannenkeril [et al.] // *Sci Rep*. – 2023. – Vol. 13. – № 1. – Art. 8944.
104. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: 'establishing normal and reference values' / Reference Values for Arterial Stiffness' Collaboration // *Eur Heart J*. – 2010. – Vol. 31. – № 19. – P. 2338–2350.
105. Determinants of telomere length across human tissues / K. Demanelis, F. Jasmine, L.S. Chen [et al.] // *Science*. – 2020. – Vol. 369. – № 6509. – Art. eaaz6876.

106. Deurenberg, P. Body mass index as a measure of body fatness: age- and sex-specific prediction formulas / P. Deurenberg, J.A. Weststrate, J.C. Seidell // *Br J Nutr.* – 1991. – Vol. 65. – № 2. – P. 105–114.
107. Early Vascular Ageing (EVA): Definitions and Clinical Applicability / P.H. Cunha, P. Boutouyrie, P.M. Nilsson, S. Laurent // *Curr Hypertens Rev.* – 2017. – Vol. 13. – № 1. – P. 8–15.
108. Early vascular aging (EVA): new directions in cardiovascular protection / P. Nilsson, M.H. Olsen, S. Laurent (eds.). – London: Elsevier Inc, 2015. – 357p. – ISBN: 9780128016763. – Текст: непосредственный.
109. Early Vascular Aging (EVA) New Directions in Cardiovascular Protection / P.G. Cunha, P. Boutouyrie, M.H. Olsen [et al.] (eds.). – 2nd edition. – London: Academic Press, 2024. – ISBN: 9780443155123. – Текст: непосредственный.
110. Early Vascular Aging Risk Assessment From Ambulatory Blood Pressure Monitoring: The Early Vascular Aging Ambulatory Score / C. Antza, I. Doundoulakis, E. Akrivos [et al.] // *Am J Hypertens.* – 2018. – Vol. 31. – № 11. – P. 1197–1204.
111. Early-Life Cardiovascular Risk Factor Trajectories and Vascular Aging in Midlife: A 30-Year Prospective Cohort Study / Y. Wang, J. Wang, X.W. Zheng [et al.] // *Hypertension.* – 2023. – Vol. 80. – № 5. – P. 1057–1066.
112. Edward, G. Vascular aging: An emerging new global cardiovascular risk / G. Edward, E.G. Lakatta, S.S. Najjar // *The Valencia Forum.* – 2002. – URL: <http://www.valenciaforum.com/Keynotes/el.html> – Текст: электронный. (Дата обращения: 12.12.2024)
113. Effects of metabolic syndrome on arterial function in different age groups: the Advanced Approach to Arterial Stiffness study / J. Topouchian, C. Labat, S. Gautier [et al.] // *J Hypertens.* – 2018. – Vol. 36. – № 4. – P. 824–833.
114. Estimated carotid-femoral pulse wave velocity has similar predictive value as measured carotid-femoral pulse wave velocity / S.V. Greve, M.K. Blicher, R. Kruger [et al.] // *J Hypertens.* – 2016. – Vol. 34. – № 7. – P. 1279–1289.

115. Examining the gender difference in the association between metabolic syndrome and the mean leukocyte telomere length / Y.Y. Cheng, T.W. Kao, Y.W. Chang [et al.] // *PLoS One*. – 2017. – Vol. 12. – № 7. – Art. e0180687.
116. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications / S. Laurent, J. Cockcroft, L. Van Bortel [et al.]; European Network for Non-invasive Investigation of Large Arteries // *Eur Heart Journal*. – 2006. – Vol. 27. – № 21. – P. 2588–2605.
117. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity / L.M. Van Bortel, S. Laurent, P. Boutouyrie [et al.]; Artery Society; European Society of Hypertension Working Group on Vascular Structure and Function; European Network for Noninvasive Investigation of Large Arteries // *J Hypertens*. – 2012. – Vol. 30. – № 3. – P. 445–448.
118. Fetal growth restriction and stillbirth: Biomarkers for identifying at risk fetuses / V.J. King, L. Bennet, P.R. Stone [et al.] // *Front Physiol*. – 2022. – Vol. 13. – Art. 959750.
119. Fyhrquist, F. Telomere length and cardiovascular aging / F. Fyhrquist, O. Saijonmaa // *Ann Med*. – 2012. – Vol. 44. – Suppl. 1. – P. S138–142.
120. Gender and telomere length: Systematic review and meta-analysis / M. Gardner, D. Bann, L. Wiley [et al.]; Halcyon study team // *Exp Gerontol*. – 2014. – Vol. 51. – P. 15–27.
121. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study / R.B. D'Agostino Sr, R.S. Vasan, M.J. Pencina [et al.] // *Circulation*. – 2008. – Vol. 117. – № 6. – P. 743–753.
122. Global, regional, and national burden of cardiovascular diseases in youths and young adults aged 15–39 years in 204 countries/territories, 1990–2019: a systematic analysis of Global Burden of Disease Study 2019 / J. Sun, Y. Qiao, M. Zhao [et al.] // *BMC Med*. – 2023. – Vol. 21. – № 1. – Art. 222.
123. Growth in utero, blood pressure in childhood and adult life, and mortality from cardiovascular disease / D.J. Barker, C. Osmond, J. Golding [et al.] // *BMJ*. – 1989. – Vol. 298. – № 6673. – P. 564–567.

124. Haberka, M. A carotid extra-media thickness, PATIMA combined index and coronary artery disease: Comparison with well-established indexes of carotid artery and fat depots / M. Haberka, Z. Gašior // *Atherosclerosis*. – 2015. – Vol. 243. – № 1. – P. 307–313.
125. Haberka, M. Carotid extra-media thickness in obesity and metabolic syndrome: a novel index of perivascular adipose tissue: extra-media thickness in obesity and metabolic syndrome / M. Haberka, Z. Gašior // *Atherosclerosis*. – 2015. – Vol. 239. – № 1. – P. 169–177.
126. Higher Body Mass Index is associated with increased arterial stiffness prior to target organ damage: a cross-sectional cohort study / N. Piko, S. Bevc, R. Hojs [et al.] // *BMC Cardiovasc Disord*. – 2023. – Vol. 23. – № 1. – Art. 460.
127. Higher HbA(1c) variability is associated with increased arterial stiffness in individuals with type 1 diabetes / A. Tynjälä, V. Harjutsalo, F. Jansson Sigfrids [et al.] // *Cardiovasc Diabetol*. – 2023. – Vol. 22. – № 1. – Art. 47.
128. Increased Cardio-ankle Vascular Index in Hyperlipidemic Patients without Diabetes or Hypertension / P. Dobsak, V. Soska, O. Sochor [et al.] // *J Atheroscler Thromb*. – 2015. – Vol. 22. – № 3. – P. 272–283.
129. Increased stroke volume and aortic stiffness contribute to isolated systolic hypertension in young adults / C.M. Mceniery, Yasmin, S. Wallace [et al.]; ENIGMA Study Investigators // *Hypertension*. – 2005. – Vol. 46. – № 1. – P. 221–226.
130. Influence of accelerated arterial aging in growth-restricted cohorts on adult-onset cardiovascular diseases / A. Sehgal, B.J. Allison, F. Crispi, S. Menahem // *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. – 2023. – Vol. 325. – № 1. – P. H89–H105.
131. International standards for anthropometric assessment / A.D. Stewart, M.J. Marfell-Jones, T. Olds, J.H. De Ridder. – Wellington, New Zealand: International Society for the Advancement of Kinanthropometry, 2011. – 115 p. – ISBN: 0-620-36207-3. – Текст: непосредственный.
132. Intrauterine growth restriction and development of the hippocampus: implications for learning and memory in children and adolescents / C. Gilchrist, A. Cumberland,

D. Walker, M. Tolcos // *Lancet Child Adolesc Health*. – 2018. – Vol. 2. – № 10. – P. 755–764.

133. Inverse relationship of cardioankle vascular index with BMI in healthy Japanese subjects: a cross-sectional study / D. Nagayama, H. Imamura, Y. Sato [et al.] // *Vasc Health Risk Manag*. – 2016. – Vol. 13. – P. 1–9.

134. Joint association between birth weight at term and later life adherence to a healthy lifestyle with risk of hypertension: a prospective cohort study / Y. Li, S.H. Ley, T.J. Vander Weele [et al.] // *BMC Med*. – 2015. – Vol. 13. – Art. 175.

135. Kahn, H.S. The "lipid accumulation product" performs better than the body mass index for recognizing cardiovascular risk: a population-based comparison / H.S. Kahn // *BMC Cardiovasc Disord*. – 2005. – Vol. 5. – Art. 26.

136. Kahn, H.S. The lipid accumulation product is better than BMI for identifying diabetes: a population-based comparison / H.S. Kahn // *Diabetes Care*. – 2006. – Vol. 29. – № 1. – P. 151–153.

137. Kaneva, A.M. Age-adjusted cut-off values of lipid accumulation product (LAP) for predicting hypertension / A.M. Kaneva, E.R. Bojko // *Sci Rep*. – 2021. – Vol. 11. – № 1. – Art. 11095.

138. Kesavan, K. Intrauterine Growth Restriction: Postnatal Monitoring and Outcomes / K. Kesavan, S.U. Devaskar // *Pediatr Clin North Am*. – 2019. – Vol. 66. – № 2. – P. 403–423.

139. Left ventricular torsion associated with aortic stiffness in hypertension / J.B. Gnakamene, M.E. Safar, B.I. Levy, B. Escoubet // *J Am Heart Assoc*. – 2018. – Vol. 7. – № 5. – Art. e007427.

140. Leukocyte Telomere Length in Relation to 17 Biomarkers of Cardiovascular Disease Risk: A Cross-Sectional Study of US Adults / D.H. Rehkopf, B.L. Needham, J. Lin [et al.] // *PLoS Med*. – 2016. – Vol. 13. – № 11. – Art. e1002188.

141. Lipid Parameters are Independently Associated with Cardio-Ankle Vascular Index (CAVI) in Healthy Japanese Subjects / D. Nagayama, Y. Watanabe, A. Saiki [et al.] // *J Atheroscler Thromb*. – 2018. – Vol. 25. – № 7. – P. 621–633.

142. Loh, N.Y. Telomere length and metabolic syndrome traits: A Mendelian randomisation study / N.Y. Loh, R. Noordam, C. Christodoulides // *Aging Cell*. – 2021. – Vol. 20. – № 8. – Art. e13445.
143. Mendelian randomization study of maternal influences on birthweight and future cardiometabolic risk in the HUNT cohort / G.H. Moen, B. Brumpton, C. Willer [et al.] // *Nat Commun*. – 2020. – Vol. 11. – № 1. – Art. 5404.
144. Miller, S.L. The consequences of fetal growth restriction on brain structure and neurodevelopmental outcome / S.L. Miller, P.S. Huppi, C. Mallard // *J Physiol*. – 2016. – Vol. 594. – № 4. – P. 807–823.
145. Model-Based Assessment of the Reference Values of CAVI in Healthy Russian Population and Benchmarking With CAVIo / T. Safronova, A. Kravtsova, S. Vavilov [et al.] // *Am J Hypertens*. – 2024. – Vol. 37. – № 1. – P. 77–84.
146. Morton, J.S. In utero origins of hypertension: mechanisms and targets for therapy / J.S. Morton, C.L. Cooke, S.T. Davidge // *Physiol Rev*. – 2016. – Vol. 96. – № 2. – P. 549–603.
147. Murnane, J.P. Telomeres and chromosome instability / J.P. Murnane // *DNA Repair (Amst)*. – 2006. – Vol. 5. – № 9–10. – P. 1082–1092.
148. Nilsson, P.M. Early vascular aging (EVA): consequences and prevention / P.M. Nilsson // *Vasc Health Risk Manag*. – 2008. – Vol. 4. – № 3. – P. 547–552.
149. Nilsson, P.M. Early Vascular Aging in Hypertension / P.M. Nilsson // *Front Cardiovasc Med*. – 2020. – Vol. 7. – Art. 6.
150. Nilsson, P.M. Hemodynamic Aging as the Consequence of Structural Changes Associated with Early Vascular Aging (EVA) / P.M. Nilsson // *Aging Dis*. – 2014. – Vol. 5. – № 2. – P. 109–113.
151. Nilsson, P.M. Vascular Aging: A Tale of EVA and ADAM in Cardiovascular Risk Assessment and Prevention / P.M. Nilsson, P. Boutouyrie, S. Laurent // *Hypertension*. – 2009. – Vol. 54. – № 1. – P. 3–10.
152. Nishida, C. Body fat distribution and noncommunicable diseases in populations: overview of the 2008 WHO Expert Consultation on Waist Circumference and Waist-Hip

Ratio / C. Nishida, G.T. Ko, S. Kumanyika // *Eur J Clin Nutr.* – 2010. – Vol. 64. – № 1. – P. 2–5.

153. Noninvasive measurement of carotid extra-media thickness: associations with cardiovascular risk factors and intima-media thickness / M.R. Skilton, A. Sérusclat, A.H. Sethu [et al.] // *JACC Cardiovasc Imaging.* – 2009. – Vol. 2. – № 2. – P. 176–182.

154. Normal-weight obesity is associated with increased risk of subclinical atherosclerosis / S. Kim, C. Kyung, J.S. Park [et al.] // *Cardiovasc Diabetol.* – 2015. – Vol. 14. – Art. 58.

155. Obesity and arterial compliance alterations / A.M. Seifalian, T.D. Filippatos, J. Joshi, D.P. Mikhailidis // *Curr Vasc Pharmacol.* – 2010. – Vol. 8. – № 2. – P. 155–168.

156. Obesity, visceral adiposity and carotid atherosclerosis / M. Haberka, M. Skilton, M. Biedroń [et al.] // *J Diabetes Complications.* – 2019. – Vol. 33. – № 4. – P. 302–306.

157. Pericarotid Fat as a Marker of Cerebrovascular Risk / R. Cau, N. Anzalone, L. Mannelli [et al.] // *AJNR Am J Neuroradiol.* – 2024. – Vol. 45. – № 11. – P. 1635–1641.

158. Physiological Diagnostic Criteria for Vascular Failure / A. Tanaka, H. Tomiyama, T. Maruhashi [et al.] // *Hypertension.* – 2018. – Vol. 72. – № 5. – P. 1060–1071.

159. Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC): ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension / ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension // *J Hypertens.* – 2013. – Vol. 31. – № 10. – P. 1925–1938.

160. Predictive Value of the Cardio-Ankle Vascular Index for Cardiovascular Events in Patients at Cardiovascular Risk / T. Miyoshi, H. Ito, K. Shirai [et al.]; CAVI-J (Prospective Multicenter Study to Evaluate Usefulness of Cardio-Ankle Vascular Index in Japan) investigators // *J Am Heart Assoc.* – 2021. – Vol. 10. – № 16. – Art. e020103.

161. Pulse pressure and risk of cardiovascular outcomes in patients with hypertension and coronary artery disease: an international verapamil SR-trandolapril study (INVEST) analysis / S. Bangalore, F.H. Messerli, S.S. Franklin [et al.] // *Eur Heart J.* – 2009. – Vol. 30. – № 11. – P. 1395–1401.

162. PVAT: an important guardian of the cardiovascular system / X. Liang, Y. Qi, F. Dai [et al.] // *Histol Histopathol.* – 2020. – Vol. 35. – № 8. – P. 779–787.
163. Recommendations for Improving and Standardizing Vascular Research on Arterial Stiffness: A Scientific Statement From the American Heart Association / R.R. Townsend, I.B. Wilkinson, E.L. Schiffrin [et al.]; American Heart Association Council on Hypertension // *Hypertension.* – 2015. – Vol. 66. – № 3. – P. 698–722.
164. Relation between Tobacco Smoking/Electronic Smoking and Albuminuria/Vascular Stiffness in Young People without Cardiovascular Diseases / V.I. Podzolkov, A.E. Bragina, N.A. Druzhinina [et al.] // *Kidney Blood Press Res.* – 2020. – Vol. 45. – № 3. – P. 467–476.
165. Relationship Between Perivascular Adipose Tissue and Cardiovascular Risk Factors: A Systematic Review and Meta-Analysis / A. Bragina, Y. Rodionova, N. Druzhinina [et al.] // *Metab Syndr Relat Disord.* – 2024. – Vol. 22. – № 1. – P. 1–14.
166. Relationship between smoking and a new index of arterial stiffness, the cardio-ankle vascular index, in male workers: a cross-sectional study / K. Hata, T. Nakagawa, M. Mizuno [et al.] // *Tob Induc Dis.* – 2012. – Vol. 10. – № 1. – Art. 11.
167. Relationship between the lipid accumulation product index and arterial stiffness in the chinese population with hypertension: A report from the China H-type Hypertension Registry study / Y. Shi, L. Hu, M. Li [et al.] // *Front Cardiovasc Med.* – 2022. – Vol. 8. – Art. 760361.
168. Relationships between genetic vascular risk polymorphism and aging. A case-control study in Venezuela / C. Álvarez, A. Bullones, M.A. Medina [et al.] // *Invest Clin.* – 2023. – Vol. 64. – № 3. – P. 281–295.
169. Relative Telomere Length and Cardiovascular Risk Factors / M. Koriath, C. Müller, N. Pfeiffer [et al.] // *Biomolecules.* – 2019. – Vol. 9. – № 5. – Art. 192.
170. Roles of Perivascular Adipose Tissue in Hypertension and Atherosclerosis / H. Hu, M. Garcia-Barrio, Z.S. Jiang [et al.] // *Antioxid Redox Signal.* – 2021. – Vol. 34. – № 9. – P. 736–749.

171. Romero, C.A. Is Isolated Diastolic Hypertension an Important Phenotype? / C.A. Romero, A.H. Tabares, M. Orias // *Curr Cardiol Rep.* – 2021. – Vol. 23. – № 12. – Art. 177.
172. Ross, M.G. Adult sequelae of intrauterine growth restriction / M.G. Ross, M.H. Beall // *Semin Perinatol.* – 2008. – Vol. 32. – № 3. – P. 213–218.
173. Santos, A.L. Obesity and aging: Molecular mechanisms and therapeutic approaches / A.L. Santos, S. Sinha // *Ageing Res Rev.* – 2021. – Vol. 67. – Art. 101268.
174. Skinfold thickness as a predictor of arterial stiffness: obesity and fatness linked to higher stiffness measurements in hypertensive patients / A. Selcuk, F. Bulucu, F. Kalafat [et al.] // *Clin Exp Hypertens.* – 2013. – Vol. 35. – № 6. – P. 459–464.
175. Synergistic effect of sclerostin and angiotensin II receptor 1 polymorphism on arterial stiffening / O. Mayer Jr, J. Seidlerová, R. Kučera [et al.] // *Biomark Med.* – 2020. – Vol. 14. – № 3. – P. 173–184.
176. Telomere Length and Arterial Stiffness Reflected by Brachial-Ankle Pulse Wave Velocity: A Population-Based Cross-Sectional Study / K.M. Wai , S. Kaori, K. Itoh [et al.] // *J Pers Med.* – 2021. – Vol. 11. – № 12. – Art. 1278.
177. Telomere length and the risk of cardiovascular diseases: A Mendelian randomization study / Y. Deng, Q. Li, F. Zhou [et al.] // *Front Cardiovasc Med.* – 2022. – Vol. 9. – Art. 1012615.
178. Telomere Length Is Associated With Cardiometabolic Factors in US Adults / M. Mazidi, A.P. Kengne, A. Sahebkar, M. Banach // *Angiology.* – 2018. – Vol. 69. – № 2. – P. 164–169.
179. The adventitia: essential regulator of vascular wall structure and function / K.R. Stenmark, M.E. Yeager, K.C. El Kasmi [et al.] // *Annu Rev Physiol.* – 2013. – Vol. 75. – P. 23–47.
180. The effect of smoking on arterial stiffness / R.J. Doonan, A. Hausvater, C. Scallan [et al.] // *Hypertens Res.* – 2010. – Vol. 33. – № 5. – P. 398–410.
181. The INTERGROWTH-21st fetal growth standards: toward the global integration of pregnancy and pediatric care / A.T. Papageorghiou, S.H. Kennedy, L.J. Salomon [et al.]; International Fetal and Newborn Growth Consortium for the 21(st) Century

(INTERGROWTH-21(st)) // *Am J Obstet Gynecol.* – 2018. – Vol. 218. – № 2S. – P. S630–S640.

182. The Inverse Association of Muscular Strength with Carotid Intima-media and Extra-media Thickness in Women / J.A. Karabinus, J.P. DeBlois, A. Keller [et al.] // *Int J Sports Med.* – 2021. – Vol. 42. – № 5. – P. 419–424.

183. Thoracic Aorta Diameter Calculation by Artificial Intelligence Can Predict the Degree of Arterial Stiffness / Y. Wang, J. Yang, Y. Lu [et al.] // *Front Cardiovasc Med.* – 2021. – Vol. 8. – Art. 737161.

184. Vallée, A. Association Between Lipids and Arterial Stiffness for Primary Cardiovascular Prevention in a General Middle-Aged European Population / A. Vallée // *Front Cardiovasc Med.* – 2022. – Vol. 9. – Art. 899841.

185. Various obesity indices and arterial function evaluated with CAVI – is waist circumference adequate to define metabolic syndrome? / D. Nagayama, T. Sugiura, S.Y. Choi, K. Shirai // *Vasc Health Risk Manag.* – 2022. – Vol. 28. – P. 721–733.

186. Vascular Age Calculator. – URL: <https://www.quipu.eu/vascular-age-calculator> – Текст: электронный. (Дата обращения: 12.12.2024)

187. 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. – Vol. 23. – № 3. – P. 264–274.

188. Vascular ageing: moving from bench towards bedside / R.E. Climie, J. Alastruey, C.C. Mayer [et al.] // *Eur J Prev Cardiol.* – 2023. – Vol. 30. – № 11. – P. 1101–1117.

189. Vascular aging and arterial stiffness / A.C. Oliveira, P.M.G.M. Cunha, P.V.O. Vitorino [et al.] // *Arq Bras Cardiol.* – 2022. – Vol. 119. – № 4. – P. 604–615.

190. Vascular Aging and Arterial Stiffness / L.R. Mikael, A.M.G. Paiva, M.M. Gomes [et al.] // *Arq Bras Cardiol.* – 2017. – Vol. 109. – № 3. – P. 253–258.

191. Visceral Adiposity Index: a reliable indicator of visceral fat function associated with cardiometabolic risk / M.C. Amato, C. Giordano, M. Galia [et al.]; AlkaMeSy Study Group // *Diabetes Care.* – 2010. – Vol. 33. – № 4. – P. 920–922.

192. Vlachopoulos, C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis / C. Vlachopoulos,

K. Aznaouridis, C. Stefanadis // *J Am Coll Cardiol.* – 2010. – Vol. 55. – № 13. – P. 1318–1318.

193. Waist Circumference and Waist-Hip Ratio: Report of a WHO Expert Consultation / World Health Organization. – Geneva, Switzerland, 2008. – 39 p. – ISBN: 9789241501491. – URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241501491> – Текст: электронный. (Дата обращения: 12.12.2024)

194. Weber, T. “Man Is as Old as His Arteries” Taken Literally: In Search of the Best Metric / T. Weber, C.C. Mayer // *Hypertension.* – 2020. – Vol. 76. – № 5. – P. 1425–1427.

195. Weight and weight gain during early infancy predict childhood obesity: a case-cohort study / L.G. Andersen, C. Holst, K.F. Michaelsen [et al.] // *Int J Obes (Lond).* – 2012. – Vol. 36. – № 10. – P. 1306–1311.

196. Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants / NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC) // *Lancet.* – 2021. – Vol. 398. – № 10304. – P. 957–980.

197. Zhan, Y. Telomere length and cardiovascular disease risk / Y. Zhan, S. Hägg // *Curr Opin Cardiol.* – 2019. – Vol. 34. – № 3. – P. 270–274.