

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр имени
В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Алиева Асият Сайгидовна

**РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И АССОЦИАЦИЯ С ФАКТОРАМИ РИСКА
СУБКЛИНИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ АРТЕРИЙ**

14.01.05 – кардиология

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Конради Александра Олеговна

Санкт-Петербург

2016

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение.....	4
ГЛАВА 1. Обзор литературы.....	11
1.1 Проблема стратификации сердечно-сосудистого риска как причина поиска новых маркеров его оценки.....	11
1.2 Субклиническое поражение артерий, методы диагностики.....	14
1.2.1 Артериосклероз.....	16
1.2.2 Атеросклероз.....	27
1.3 Субклиническое поражение артерий в российской популяции.....	33
1.4 Сравнительный анализ методик субклинического поражения артерий	36
ГЛАВА 2. Материалы и методы исследования.....	40
2.1 Общая характеристика пациентов и дизайн исследования.....	40
2.2 Лабораторная диагностика.....	41
2.3 Инструментальное обследование.....	42
2.4 Статистическая обработка данных.....	47
ГЛАВА 3. Результаты исследования.....	49
3.1 Результаты анализа показателей субклинического поражения артерий (выборка - 1600 пациентов).....	49
3.1.1 Общая характеристика выборки пациентов.....	49
3.1.2 Характеристика показателей и распространенность субклинического поражения артерий.....	51
3.1.3 Ассоциация показателей субклинического поражения артерий с величиной сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE.....	59
3.1.4 Ассоциация показателей субклинического поражения артерий с факторами сердечно-сосудистого риска.....	60
3.1.5 Согласованность методов оценки субклинического	76

поражения артерий.....	
3.2 Результаты сравнительного анализа показателей сосудистой жесткости (Сфигмокор и Васера, выборка – 452 пациента).....	79
3.2.1 Общая характеристика выборки.....	79
3.2.2 Распространенность повышения сосудистой жесткости.....	80
3.2.3 Ассоциация сосудистой жесткости с факторами сердечно-сосудистого риска.....	82
3.2.4 Согласованность методов оценки сосудистой жесткости.....	89
3.3 Результаты расчета референсных величин CAVI для популяции жителей Санкт-Петербурга.....	90
ГЛАВА 4. Обсуждение результатов исследования.....	95
Выводы.....	109
Практические рекомендации.....	111
Список сокращений.....	112
Список литературы.....	113

Введение

Актуальность и степень разработанности темы исследования

Одной из фундаментальных задач кардиологии на сегодняшний день является снижение сердечно-сосудистой смертности в рамках первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в основе которой лежит оценка сердечно-сосудистого риска (ССР) с последующим определением тактики ведения пациента в зависимости от степени риска. Существующие схемы оценки ССР, базирующиеся на стандартизованных шкалах оценки суммарного сердечно-сосудистого риска (PROCAM, Фрамингемская шкала, SCORE), приводят к формированию многочисленной группы лиц умеренного риска, которая, как правило, включает в себя недооцененных пациентов высокого риска, требующих более агрессивной терапевтической стратегии [81]. Вероятно, это обусловлено попаданием в группу лиц невысокого сердечно-сосудистого риска пациентов с субклиническим атеро- и артериосклерозом в связи с отсутствием выраженности у них традиционных факторов риска, на которых и базируется существующая оценка ССР. Таким образом, актуальной является проблема выявления лиц с доклиническими маркерами сердечно-сосудистого риска на этапе популяционного скрининга с целью предотвращения манифестации ССЗ путем своевременной коррекции тактики ведения данной группы пациентов. Кроме того, на сегодняшний день отсутствуют данные о распространенности субклинического поражения крупных артерий в случайной выборке российской популяции.

Одной из перспективных стратегий улучшения стратификации риска пациентов является определение маркеров субклинического поражения артерий. В рамках концепции разделения сосудистых биомаркеров на циркулирующие и инструментальные сформировано представление о том, что циркулирующие маркеры крайне вариабельны при однократных измерениях, в

то время как инструментальные адекватно отражают кумулятивное действие различных факторов, участвующих в процессах артериосклероза и атеросклероза [104]. Однако существующие инструментальные методы диагностики, такие как определение скорости распространения пульсовой волны (СРПВ), сердечно-лодыжечного сосудистого индекса (CAVI), измерение толщины комплекса интима-медиа (ТИМ) и лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ), имеют различную доказательную базу и экономическую эффективность, что приводит к отсутствию единых алгоритмов и рекомендаций по их применению [22, 54, 109]. Кроме того, скрининговая методика оценки состояния сосудов, применяемая в популяционных масштабах, должна обладать не только достаточной чувствительностью и специфичностью, но и быть технически и финансово доступной в массовом использовании. В связи с относительно «молодым возрастом» некоторых методик эпидемиологических данных об их связи между собой и с традиционными факторами сердечно-сосудистого риска недостаточно, что позволило сформулировать следующие цель и задачи.

Цель исследования

Цель исследования – оценка распространенности субклинического поражения артерий по данным скрининговых методов диагностики, а также соотношения их результатов между собой и с факторами сердечно-сосудистого риска в популяции жителей Санкт-Петербурга.

Задачи исследования

1. Оценить распространенность субклинического атеросклероза и артериосклероза в случайной выборке жителей Санкт-Петербурга.
2. Оценить согласованность методов инструментальной диагностики субклинического поражения артерий.
3. Изучить ассоциацию показателей субклинического поражения артерий с величиной сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE.
4. Выявить факторы сердечно-сосудистого риска, ассоциированные с субклиническим поражением артерий.

Основные положения, выносимые на защиту

В популяции жителей Санкт-Петербурга отмечается невысокая распространенность субклинического поражения артерий по данным различных методов его диагностики.

Маркеры субклинического поражения артерий слабо коррелируют между собой, что не позволяет считать их взаимозаменяемыми методами диагностики.

Нарастание величины сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE ассоциировано с повышением распространенности субклинического поражения артерий по данным оценки толщины комплекса интима-медиа сонных артерий и скорости распространения пульсовой волны, определяемой методом апплационационной тонометрии. При этом главными детерминантами субклинических сосудистых изменений являются возраст и артериальная гипертензия вне зависимости от пола.

Факторы сердечно-сосудистого риска, такие как дислипидемия, гипергликемия и ожирение, в большей степени ассоциированы с субклиническим поражением артерий, определяемым по результатам оценки толщины комплекса интима-медиа сонных артерий и скорости

распространения пульсовой волны, определяемой методом аппланационной тонометрии.

Научная новизна

Определена распространенность субклинического поражения артерий с помощью скрининговых методов оценки атеросклероза и артериосклероза в случайной выборке жителей Санкт-Петербурга.

Получены новые данные о согласованности скрининговых методов оценки субклинического поражения артерий.

Оценена взаимосвязь скрининговых методов диагностики субклинического поражения артерий с величиной сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE: утолщение комплекса интима-медиа сонных артерий и повышение скорости распространения пульсовой волны, определяемой методом аппланационной тонометрии, значимо ассоциированы с нарастанием сердечно-сосудистого риска.

Показана ассоциация сердечно-лодыжечного сосудистого индекса, скорости распространения пульсовой волны методом аппланационной тонометрии и толщины комплекса интима-медиа сонных артерий с дислипидемией, гипергликемией и ожирением, а также толщины комплекса интима-медиа сонных артерий – с уровнем адипонектина.

Практическая значимость работы

Показано, что низкая частота выявления субклинического поражения артерий по данным лодыжечно-плечевого индекса, а также низкая согласованность результатов с другими диагностическими методами и отсутствие ассоциации с сердечно-сосудистыми факторами риска не позволяет рекомендовать его для скрининга на популяционном уровне.

Для более точного определения повышенной сосудистой жесткости согласно индексу CAVI разработаны возрастные референсные значения для жителей Санкт-Петербурга.

Показано, что оценка скорости распространения пульсовой волны, определенная с помощью объемной сфигмографии, не может стать альтернативой «золотому стандарту» - скорости распространения пульсовой волны по данным аппланационной тонометрии, в связи с чем данный метод не рекомендуется для определения сосудистой жесткости.

Показатели толщины комплекса интима-медиа сонных артерий и скорости распространения пульсовой волны, определенной методом аппланационной тонометрии, в большей степени могут рассматриваться в качестве дополнительных маркеров стратификации уровня сердечно-сосудистого риска.

Степень достоверности результатов

Результаты исследования получены на большой выборке пациентов (n=1523 и n=452). В работе использованы современные инструментальные, лабораторные методы исследования и применены статистические подходы, адекватные решению поставленных цели и задач.

Методология и методы исследования

Набор использованных методов исследования соответствует современному методическому уровню обследования кардиологических больных. Примененные методы статистической обработки данных являются современными и отвечают поставленной цели и задачам исследования.

Апробация результатов исследования

Основные результаты диссертационной работы представлены в виде докладов на российских и международных научных конференциях и симпозиумах: Европейская конференция по кардиопрофилактике (Лиссабон, 2015), 25-я конференция по проблемам артериальной гипертензии (Милан, 2015), Российский национальный конгресс кардиологов – 2015 (Москва, 2015), симпозиум международного общества по изучению атеросклероза – 2016 «Дни Аничкова» (Санкт-Петербург, 2016), 26-я конференция по проблемам артериальной гипертензии (Париж, 2016).

Результаты диссертационной работы включены в отчет о научно-исследовательской работе ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России по теме государственного задания на 2012-2014 гг., выполненного в рамках многоцентрового наблюдательного исследования: Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации «ЭССЕ-РФ».

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования внедрены в практическую работу и учебный процесс ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России, диагностический и лечебный процесс поликлиники ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России.

Публикации

По результатам исследования опубликованы 4 печатные работы, из них 3 – в журналах, входящих в перечень Высшей Аттестационной Комиссии при Министерстве образования и науки Российской Федерации, 5 тезисов как в отечественных (1), так и в зарубежных (4) сборниках трудов научных конференций.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 127 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, результатов собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Работа содержит 48 таблиц и 15 рисунков. Указатель литературы включает 113 источников, из них 10 –отечественных и 103 – зарубежных.

ГЛАВА 1. Обзор литературы

1.1 Проблема стратификации сердечно-сосудистого риска как причина поиска новых маркеров его оценки

Существующие шкалы оценки суммарного сердечно-сосудистого риска (PROCAM, Фрамингемская шкала, SCORE) объединяет общий принцип – оценка риска фатального и/или нефатального осложнения ИБС в течение определенного периода времени (8 лет PROCAM или 10 лет (SCORE, Фрамингеймская шкала)) с последующим разделением пациентов по группам низкого, промежуточного и высокого риска для осуществления превентивных мер различной степени агрессивности [13, 19, 21]. Каждая из разрабатываемых шкал имеет свои преимущества и недостатки: так, использование американской Фрамингемской шкалы в европейской популяции привело к завышению абсолютного риска коронарной смерти на 47%, а суммарного показателя фатальных и нефатальных коронарных событий – на 57% [18]; PROCAM основана на исследовании, проведенном в немецкой популяции. Одним из маргинальных подходов к проблеме оценки риска является предложение использовать только возраст для скрининга пациентов с повышенным риском вместо применения шкал, что позволит упростить процедуру оценки риска с сохранением точности скрининга по мнению авторов и улучшить экономическую эффективность, однако, это исследование было неоднократно подвергнуто критике [103].

На сегодняшний день известно, что модификация факторов риска приносит пользу, прежде всего, лицам с высоким исходным сердечно-сосудистым риском, которые вследствие этого находятся в зоне повышенного внимания врачей. Тем не менее, на популяционном уровне большинство случаев сердечно-сосудистой смерти приходится на группы с низким и невысоким сердечно-сосудистым риском, так как они гораздо более многочисленны (парадокс Роуза) [75], а также в силу того, что существующие

алгоритмы оценки СС риска, включающие в себя лишь традиционные факторы риска, приводят к формированию многочисленной группы лиц промежуточного риска, которая включает в себя недооцененных пациентов высокого риска, требующих более агрессивной терапевтической тактики. Так, несмотря на ценность традиционных факторов риска, половина пациентов с ишемической болезнью сердца имеет 1 или ни одного фактора риска [31].

В связи с этим в последние годы проводится поиск новых дополнительных факторов СС риска, которые помогли бы более точно стратифицировать пациентов по группам риска для определения тактики лечения. Сотни различных биомаркеров были предложены в качестве возможных кандидатов стратификации ССЗ, данные об исследованиях в этой области были систематизированы в обзорах [101]. Несколько лет назад была предложена концепция разделения биомаркеров на генетические, циркулирующие и инструментальные биомаркеры, которые могут иметь различную значимость на разных этапах заболевания [104]. Хорошо известно, что клиническим проявлениям ССЗ предшествует длительный доклинический период, например, субклинический атеросклероз появляется за десятки лет до развития инфаркта миокарда. Генетические маркеры могут отражать восприимчивость, но эта информация статична и не позволяет предсказать развитие субклинических изменений сосудов. Инструментальные маркеры позволяют определить субклиническое поражение, но неизвестно насколько рано, циркулирующие маркеры могут быть информативны лишь на определенных конкретных этапах, потому как некоторые в патофизиологических механизмах предшествуют болезни, другие запускаются при наличии субклинического этапа ССЗ (Рисунок 1).



Рисунок 1 – Роль лабораторных, генетических маркеров и маркеров субклинического поражения артерий в прогнозировании риска ССЗ
 Адаптировано из статьи [104]

С учетом того, что по некоторым данным существующие циркулирующие биомаркеры ведут к скромному улучшению прогнозирования риска и имеют значимую вариабельность при однократных измерениях, в качестве альтернативы все большее внимание уделяется методикам диагностики субклинического поражения артерий, которые отражают кумулятивный эффект воздействия негативных факторов риска в течение длительного периода. Так, отрицательное влияние факторов СС риска, таких как курение, артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия и гипергликемия, может варьировать в течение жизни и при однократном измерении не отражать истинного воздействия на СС систему, в то время как сосудистая жесткость, являясь маркером накопительного действия всех этих факторов, позволяет учесть воздействие даже неидентифицированных факторов риска и провести рестратификацию риска (Рисунок 2) [62].

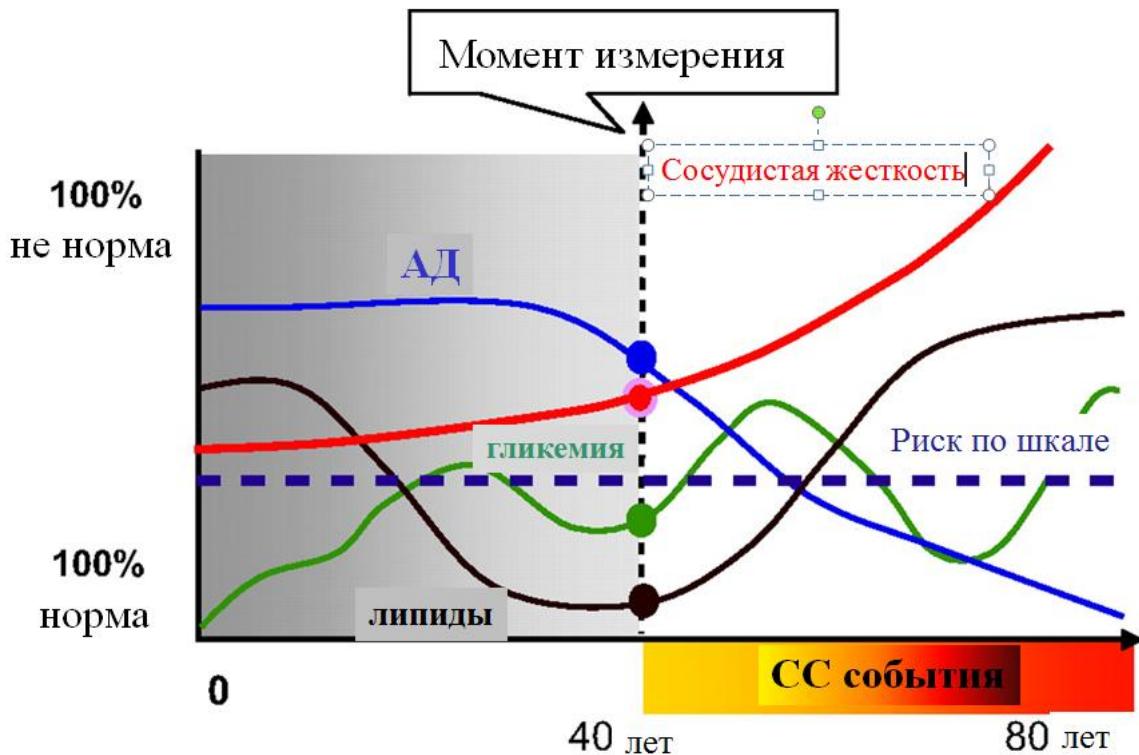


Рисунок 2 – Место сосудистой жесткости в сравнении с другими факторами в структуре суммарного СС риска

Адаптировано из статьи [62]

Однако, несмотря на высокий интерес и актуальность данной проблемы, относительно «молодой» возраст самого понятия «субклинический артерио-, атеросклероз», появление новых методов его диагностики обуславливают недостаточное количество исследований по сравнительному анализу методик, а также оценке данных на российской популяции.

1.2 Субклиническое поражение артерий, методы диагностики

Говоря о субклиническом поражении артерий, необходимо учитывать, что его развитие может реализовываться в рамках разных, но чаще всего неразрывно связанных, патофизиологических механизмов: атеросклероза и артериосклероза.

Для понимания патофизиологии данных процессов необходимо обратиться к основным функциям артериальной системы в норме. Наряду с проводящей функцией, заключающейся в доставке крови от сердца к периферическим сосудам, одной из основных задач артериальной системы является демпфирование колебаний АД, возникающих вследствие изменений желудочкового выброса в различные фазы сердечного цикла. Процесс структурно-функциональных изменений сосудистой стенки в рамках артериосклероза, под которым подразумеваются первичные дегенеративные изменения в медиальном слое артерий, взаимосвязан именно с нарушением демпфирующей функции. Осуществление данной задачи возможно за счет упруго-эластических свойств артерий, которые достигаются определенным соотношением двух белков: эластина и коллагена. Дисбаланс в процессах синтеза и деградации молекул этих белков приводит к развитию артериосклероза за счет увеличения количества коллагена и уменьшения – эластина, что и приводит к повышению жесткости сосудистой стенки и неатероматозному ремоделированию артерий – артериосклерозу [61], который являясь достоверным маркером сердечно-сосудистого риска [45], влияет на изменение постнагрузки ЛЖ с формированием гипертрофии ЛЖ и коронарную перфузию [4].

Если же говорить об атеросклерозе, то мы имеем дело с результатом эндоваскулярного сосудистого процесса, связанного с нарушением липидного обмена, хроническим аутоиммунным воспалением [55, 76], который со временем влияет на проводящую функцию артериальной системы, проявляясь стенозирующим поражением артерий вплоть до окклюзии.

С учетом вышеизложенного определение сосудистой жесткости с помощью измерения СРПВ и индекса САВИ принято относить к методикам, диагностирующим процессы артериосклероза, в то время как измерение ЛПИ и ТИМ отражает атеросклеротические изменения в артериях, хотя подобное деление нам представляется несколько условным.

1.2.1 Артериосклероз

Одним из методов исследования механических свойств артерий является измерение скорости распространения пульсовой волны с помощью метода аппланационной тонометрии. Пульсовая волна формируется из прямой и отраженной волн. В норме, если говорить о неизмененных артериях, отраженная волна достигает восходящий отдел аорты в диастолу, улучшая, таким образом, кровоснабжение коронарных артерий и повышая диастолическое АД. В артериях с повышенной жесткостью отраженная волна возвращается в систолу, повышая систолическое АД, потребность миокарда в кислороде, увеличивая постнагрузку ЛЖ и, тем самым, вызывая гипертрофию ЛЖ, что в совокупности может приводить к субэндокардиальной ишемии [45]. Именно данные патогенетические механизмы позволяют взглянуть на феномен сосудистой жесткости не только с точки зрения теоретического аспекта, но и прикладной значимости диагностики артериосклероза на ранних этапах с учетом того, что ряд крупных исследований показали прогностическую ценность сосудистой жесткости как предиктора СС заболеваемости и общей смертности [17, 46, 53, 67].

Метод измерения СРПВ основан на графическом изображении механических колебаний артериальной стенки, возникающих при прохождении прямой и отраженной пульсовых волн. При обсуждении того, какой участок артериальной системы нужно использовать для исследования, было принято решение использовать те отрезки сосудистого русла, которые в первую очередь отвечают за формирование патофизиологических процессов сосудистой жесткости, а значит, аорта и ее главные ветви – аорто-каротидный и аорто-феморальный сегменты. В настоящее время «золотым стандартом» считается кфСРПВ [100], при измерении которой регистрируются пульсовые волны в области правой общей сонной и правой бедренной артерии с одновременной регистрацией ЭКГ и измерением расстояния между точками. Согласно рекомендациям как европейского, так и американского общества кардиологов

вычисление расстояния необходимо проводить по следующей формуле: (прямое расстояние от сонной артерии до бедренной артерии в см) \times 0,8 и нормальными значениями считать показатель кф СРПВ до 10 м/с [71, 100]. Попытки внедрения в широкую практику измерения СРПВ на верхних конечностях (каротидно-плечевая СРПВ) и нижних конечностях (феморально-большеберцовая СРПВ) не были успешны вследствие отсутствия преимуществ и недостаточной доказательной базы [67].

Повышение кфСРПВ более 10 м/с позволяет диагностировать субклиническое поражение артерий, которое имеет высокую прогностическую ценность независимо от результатов стратификации по SCORE. Так, в 2010 году T. Sehestedt с соавторами были опубликованы результаты крупного исследования (время наблюдения составило 12,8 лет) с участием 1968 пациентов без сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета и сопутствующей антигипертензивной, сахароснижающей, липидоснижающей терапией в четырех возрастных группах (41 год, 51 год, 61 год и 71 год). Были оценены традиционные факторы риска, индекс массы ЛЖ, факт наличия АСБ в сонных артериях, кфСРПВ и соотношение альбумин/креатинин в анализе мочи. За время наблюдения 81 пациент умер по причине ССЗ. По результатам было продемонстрировано, что определение кфСРПВ имело большую прогностическую ценность при стратификации риска у пациентов с риском по SCORE менее 5% по сравнению с ГЛЖ, наличием бляшек и микроальбуминурией. Кроме того, первичная профилактика в группе лиц с риском SCORE $\geq 5\%$, как и выявление субклинического поражения артерий, увеличивали специфичность прогнозирования СС риска с 75% до 81% ($p < 0,002$), но снижали чувствительность с 72 до 65% ($p = 0,4$). В объединенной же группе лиц с высоким ($\geq 5\%$) и промежуточным ($1\% < \text{SCORE} < 5\%$) СС риском по SCORE первичная профилактика и выявление субклинического поражения артерий суммарно увеличивали чувствительность с 72 до 89% ($p = 0,006$), но снижали специфичность с 75 до 57% ($p < 0,002$) [81].

По результатам 8-летнего наблюдения 2232 пациентов в рамках Фрамингемского исследования в 2010 г. была построена пропорциональная модель оценки рисков первого сердечно-сосудистого события, куда были включены инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, инсульт и сердечная недостаточность, во взаимосвязи с сосудистой жесткостью (определенной с помощью кфСРПВ), отраженной волной и центральным давлением. По результатам многофакторного анализа с включением таких показателей как возраст, пол, систолическое АД, применение антигипертензивной терапии, факт курения, наличия СД, уровень ОХ и ЛПВП, было показано, что именно повышение кфСРПВ ассоциировано с 48% повышением риска первого СС события (95% ДИ, $p=0,002$), а добавление кфСРПВ в стандартную модель оценки риска улучшило предсказательную ценность на 0,7% ($p < 0,05$). Напротив, индекс аугментации и центральное давление не показали подобных исходов при построении многофакторных моделей [54]. По данным мета-анализа, проведенного С. Vlachopoulos с соавт. в 2010 г. с включением 17 крупнейших проспективных исследований (более 15 800 участников, средняя медиана наблюдения составила 7,7 лет) относительно связи показателей СРПВ с СС событиями, а также СС и общей смертностью, было показано, что повышение кфСРПВ на 1 м/с с поправкой на возраст, пол и факторы риска увеличивает СС заболеваемость, СС и общую смертность на 14%, 15% и 15%, соответственно. Было отмечено, что предсказательная способность кфСРПВ была выше у лиц с более высоким СС риском в сравнении с группой низкого СС риска (ОШ, 95% ДИ: 2,43 (1,58 – 3,73) против 1,66 (1,46 – 1,88), $p = 0,098$ соответственно). Кроме того, по данным мета-анализа повышение показателей кфСРПВ обладает дополнительной прогностической ценностью вне зависимости от традиционных факторов риска [102], что по мнению авторов говорит о том, что сосудистая жесткость является не просто отражением генетических детерминант развития ССЗ, но также отражает итог кумулятивного воздействия на сосудистую стенку совокупностью имеющихся

факторов СС риска у конкретного пациента на протяжении длительного времени. Таким образом, очевидна целесообразность применения кфСРПВ в качестве инструмента оценки сосудистой жесткости, бесспорно являющейся независимым прогностическим маркером СС риска.

В настоящее время для измерения сосудистой жесткости наиболее распространен аппарат Sphygmocor (производство AtCor, Австралия), на котором выполнено большинство исследований кфСРПВ. Сравнительный анализ валидности данных, полученных на аппаратах Complior (производство Alam Medical, France) и Arteriograph (производство Tensiomed, Hungary), был выполнен на выборке из 64 человек в 2009 году под руководством M. Rajzer, который показал, что кфСРПВ, измеренная на Complior ($10,1 \pm 1,7$ м/с) была значимо выше кфСРПВ, полученной на аппаратах Sphygmocor ($8,1 \pm 1,1$ м/с) и Arteriograph ($8,6 \pm 1,3$ м/с), в то время как значимых различий между последними двумя получено не было [70].

Следует упомянуть и о попытках измерения СРПВ на других сегментах артериального русла. В частности, одним из наиболее распространенных альтернативных способов оценки СРПВ стало определение плече-лодыжечной СРПВ (плСРПВ), которая по результатам ряда исследований японских авторов также явилась независимым прогностическим фактором СС заболеваемости и смертности у пожилых пациентов, а также у пациентов с ИБС [52, 94, 98]. Так, по данным A. Yamashina и R. Imanishi с соавторами плСРПВ значимо коррелирует с кфСРПВ ($r = 0,87$, $p < 0,01$), а также значимо коррелирует с другими факторами СС риска и поражением органов-мишеней у пациентов с эссенциальной АГ. Кроме того, показатели плСРПВ были значимо выше у пациентов без ИБС, но с факторами СС риска в сравнении с лицами без факторов СС риска ($p < 0,01$) [56, 107]. Однако, ввиду отсутствия явных преимуществ у данной методики при общих с определением кфСРПВ недостатках, «золотым стандартом» все же остается кфСРПВ, так как фокус дальнейших научных исследований, вероятно, смешен в сторону поиска

маркера сосудистой жесткости, который не будет обладать недостатками, присущими методу определения СРПВ.

Помимо необходимости в квалифицированном обученном персонале, что несколько усложняет возможность использования кфСРПВ в рамках популяционного скрининга, уязвимым звеном данной методики являются данные о зависимости результатов исследования кфСРПВ от уровня АД на момент исследования [56, 107]. Также, в обзоре M. Cecelja и P. Chowienczyk в 2009 году были опубликованы данные о том, что возраст и уровень АД находятся во взаимосвязи с показателями кфСРПВ в 90% и 91% исследований, включенных в мета-анализ, соответственно. Анализируя же соотношение показателей кфСРПВ с другими традиционными факторами риска, были получены следующие данные: курение и ИМТ были ассоциированы с кфСРПВ по данным 6 (14%) из 44 и 7 (15%) из 43 проанализированных исследований соответственно; ОХ по данным анализа 44 работ был значимо связан с кфСРПВ лишь в 2х (5%), ЛПНП и ЛПВП – в 1 (5%) из 21 и в 4 (11%) из 37 соответственно, ТГ – в 1 (3%) из 38, факт наличия СД – в 12 (52%) из 23 [20]. Таким образом, отсутствие убедительной связи традиционных факторов СС риска с показателями кфСРПВ даже по результатам проспективных исследований [14, 106], за исключением возраста и уровня АД, позволяет предполагать авторам, что по крайней мере на ранних этапах сосудистая жесткость развивается не столько под воздействием процессов атеросклероза, сколько под влиянием несколько иного процесса, вероятно, артериосклероза, в связи с чем повышение АД играет ведущую роль. В данном вопросе, говоря о методике определения кфСРПВ, следует дифференцировать понятия артериальной гипертензии, как таковой, и повышение АД на момент исследования. Возможно, артериальная гипертензия со временем приводит к структурной перестройке сосудистой стенки, а именно уменьшению эластина и увеличению коллагена, что вполне логично позволяет нам предположить, что в данной ситуации сиюминутное снижение АД не приведет к нормализации

показателей кфСРПВ. Данная гипотеза подтверждается исследованием 2006 года на небольшой когорте пациентов с АГ (группа АГ – 20 пациентов, группа контроля – 20 пациентов), которым для снижения уровня АД на момент исследования был дан нитроглицерин, однако несмотря на снижение уровня АД, нормализации показателей кфСРПВ не наблюдалось [90]. Данный факт позволил предположить, что кфСРПВ могла бы служить более точным маркером корректности цифр АД, чем суточное мониторирование АД. Однако, ряд других исследований при анализе пациентов с повышением уровня АД в сравнении с контрольной группой не показал значимых различий в уровне кфСРПВ [12, 47].

Именно дискутабельность вопроса АД-зависимости методики определения кфСРПВ явилась причиной особого интереса, вызванного открытием другого способа неинвазивной оценки сосудистой жесткости – сердечно-лодыжечного сосудистого индекса CAVI, который позиционируется как показатель и «функциональной жесткости», и «органической жесткости», независимый от уровня артериального давления на момент выполнения исследования. В рамках исследования Shirai с соавт. по оценке динамики показателей плСРПВ и CAVI на фоне терапии метопрололом было установлено снижение как уровня АД, так и ЧСС с одновременным снижением показателей кфСРПВ, но не величины индекса CAVI [82]. Так, к третьему часу после приема 80 мг метопролола отмечалось значимое снижение уровня как систолического ($p < 0,05$), так и диастолического АД ($p < 0,05$), при этом отмечалось значимое снижение плСРПВ с $13,93 \pm 0,46$ до $12,46 \pm 0,49$ м/с ($p < 0,05$), но не CAVI (с $8,16 \pm 0,29$ до $8,24 \pm 0,27$, $p = 0,449$). Однако, к существенным ограничениям данного исследования можно отнести малую выборку пациентов (12 человек). В исследовании T. Takenaka с соавторами на выборке пациентов, находящихся на постоянном гемодиализе (68 человек), также было показано отсутствие ассоциации между индексом CAVI и уровнем АД [96]. В том же году Национальным институтом Kyoto в Японии было

проведено исследование 800 пациентов с ожирением, которым выполнялись как определение индекса CAVI, так и плСРПВ [78]. Анализ полученных результатов показал достоверную корреляцию плСРПВ с уровнем систолического АД у этой когорты пациентов в сравнение с общей популяцией, в то время как анализ результатов CAVI не продемонстрировал такой связи с систолическим АД, кроме того показатель CAVI был достоверно связан с факторами риска, являющимися компонентами метаболического синдрома. Однако, в исследовании J. Higaki и T. Okura, где индекс CAVI рассматривался как индикатор поражения органов-мишеней у пациентов с ГБ, результаты регрессионного анализа показали, что факторами, ассоциированными с индексом CAVI, являются возраст, систолическое артериальное давление, пульсовое давление и уровень гликированного гемоглобина HbA1c; достоверных корреляций между CAVI и диастолическим уровнем АД, уровнем общего холестерина, триглицеридов, креатинина получено не было [66]. Таким образом, неоднозначность полученных результатов относительно связи показателя CAVI и уровня АД требует дополнительного изучения. В отношении же связи CAVI с традиционными факторами риска доказательная база достаточно убедительна ввиду того, что результаты получены на значительных выборках. Так, в крупном японском эпидемиологическом исследовании в ходе обследования 32 627 человек в возрасте от 20 до 74 лет K. Suzuki с соавт. было доказано, что у пациентов с факторами риска, такими как АГ, СД, гиперхолестеринемия, гипертрофия ЛЖ, хроническая болезнь почек и гиперурикемия, показатели CAVI выше чем у лиц, сопоставимых по возрасту (после 40 лет), но не имеющих факторов риска. Кроме того, было показано, что в группе лиц без факторов СС риска возраст-специфические изменения CAVI более выражены у мужчин в сравнении с женщинами [58]. В 2015 году были опубликованы результаты поперечного исследования 1878 пациентов под руководством S. Nomma, в рамках которого при проведении корреляционного анализа с поправкой на возраст были

получены положительные ассоциации индекса CAVI с окружностью талии, фактом курения, наличием АГ, уровнем ТГ и ЛПВП, в то время как с ИМТ, уровнем ОХ и ЛПНП – отрицательные, но только лишь в группе невысокого СС риска [34].

Методика измерения индекса CAVI основана на параметрической теории с применением уравнения Брамвелла-Хилла. Еще в 80х гг. XX века Hayashi с соавт. предложил новый индекс жесткости « β », рассчитываемый путем линеаризации логарифмического уравнения на основе отношения между внутренним давлением в артериях и изменением в диаметре сосудов [84]. Показатель CAVI можно рассматривать как сердечно-лодыжечную скорость распространения пульсовой волны (слСРПВ), которая рассчитывается путем деления расстояния между отверстием аортального клапана и лодыжечной артерией на разницу времени прохождения импульса от плечевой до лодыжечной артерии и от II тона сердца до бифуркации плечевой артерии [95]. Для удобства восприятия описанные способы определения скорости распространения пульсовой волны представлены схематично на Рисунке 3.

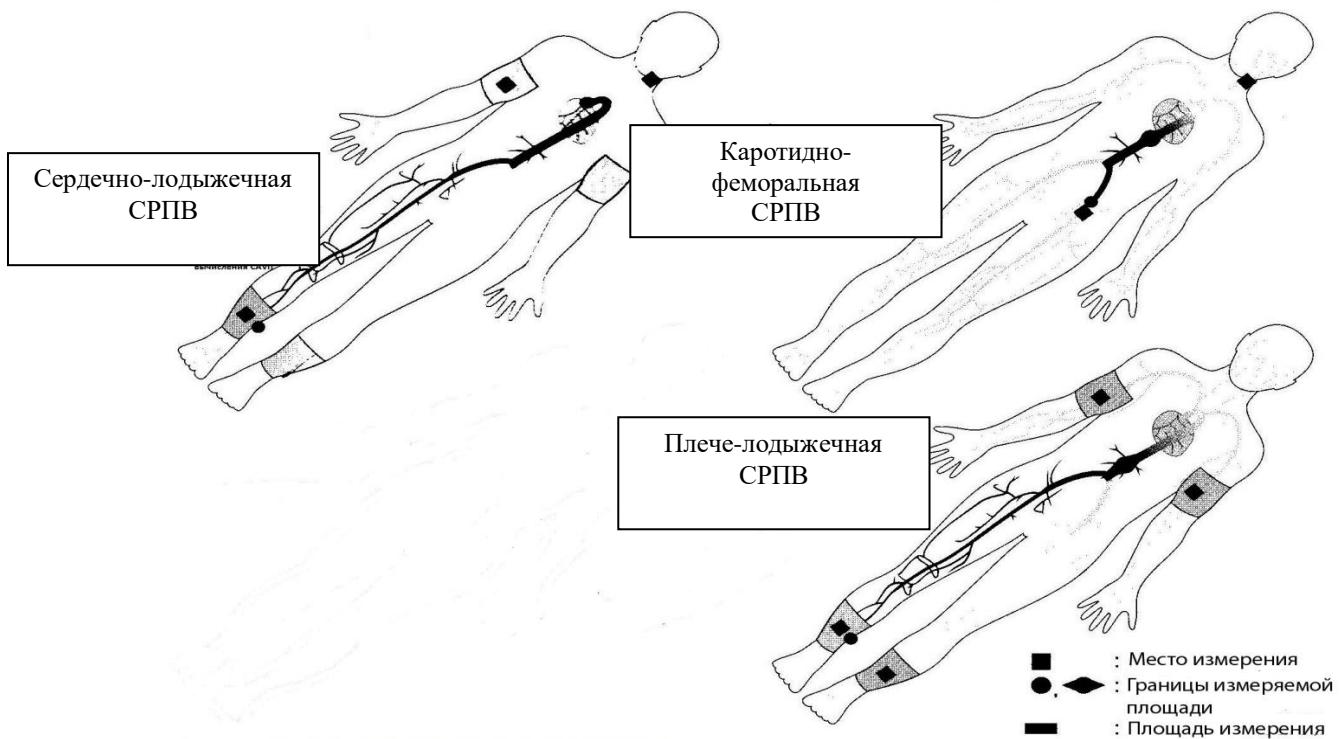


Рисунок 3 – Способы определения скорости распространения пульсовой волны

Адаптировано из статьи [95]

С учетом того, что индекс CAVI отражает степень артериосклероза количественно, T. Shoda с соавторами были рассчитаны нормативы, согласно которым за норму принимается величина индекса CAVI $< 8,0$, пограничной считается зона между $8,0$ и $9,0$; на вероятное наличие артериосклероза указывает показатель $> 9,0$ [86]. Говоря о нормативах, необходимо отметить значимое влияние этнических особенностей на показатель CAVI [50, 99], что демонстрирует очевидную необходимость проведения крупных эпидемиологических исследований не только среди азиатской расы, но и среди европеоидной. Так, даже при сравнительном анализе показателей CAVI в рамках одной расы – монголоидной, но разных этносов: японцев и монголов (выборки сопоставимы по полу (39% мужчин) и возрасту ($20,9 \pm 2,2$ лет у монголов против $22,0 \pm 1,8$ у японцев)) – были получены значимые различия в средних значениях CAVI: 6,5 (5,8 – 7,0) у монголов против 5,6 (5,2 – 6,0) у

японцев [99]. В 2015 году было анонсировано планируемое исследование на территории Западной Африки – в Гане – для расчета референсных значений CAVI в относительно здоровой популяции, а также у пациентов с СД 2 типа и с АГ [110], результаты в настоящее время не опубликованы.

Рассчитывается показатель CAVI на аппарате VaSera-1500 (Fukuda, Japan) японского производства, в силу чего большинство исследований выполнено именно на японской популяции. Кроме того, VaSera также позволяет рассчитывать кфСРПВ с помощью специальных аморфных датчиков, которые устанавливаются в проекции сонной и бедренной артерий (расстояние между точками рассчитывается аппаратом автоматически в зависимости от введенного показателя роста). Вопрос о референсных значениях для данной кфСРПВ остается дискутабельным, производители аппарата VaSera предлагают за норму принимать скорость менее 10 м/с, как для кфСРПВ, определенной на аппарате Сфигмокор, однако расчет расстояния производить по другой формуле. Если же говорить о сравнительном анализе кфСРПВ, определенной на Васере с аналогичным показателем, оцененным Сфигмокором, являющимся эталонным аппаратом в диагностике кфСРПВ, то подобные исследования не проводились, возможно, в силу того, что основной акцент производителей и японских исследователей смещен в сторону принципиально нового метода - определения CAVI.

В последние годы стали появляться данные о прогностической значимости CAVI в отношении СС событий [111], однако результаты ряда крупных проспективных исследований в литературе на сегодняшний день не опубликованы.

В рамках крупного эпидемиологического исследования в Японии, упомянутого выше, K. Suzuki с соавт. было обследовано более 32 тыс. человек, после чего были исключены лица с артериальной гипертензией, дислипидемией, сахарным диабетом, и сформулированы следующие задачи: разработать референсные значения CAVI с учетом возраста и пола у лиц без

ССЗ; сравнить значения САВИ у мужчин и женщин с целью проверки гипотезы о том, что процесс артериосклероза более выражен среди мужчин; сравнить значения САВИ в группах лиц высокого СС риска и без СС риска. Анализ результатов практически здоровых людей показал линейный прирост показателя САВИ при увеличении возраста как у мужчин, так и у женщин (приблизительно на 0,5 каждые 10 лет). У мужчин индекс САВИ оказался достоверно выше, чем у женщин, приблизительно на 0,2 в различных возрастных группах. При сравнении различных групп СС риска возраст-ассоциированные изменения значений САВИ в группе лиц без СС риска были значимо менее выражены в сравнении с группой высокого СС риска в возрастном диапазоне от 40 до 74 лет как у мужчин, так и у женщин. В более молодой возрастной группе (до 30 лет) сравнительный анализ не представлялся возможным ввиду малочисленности выборки лиц высокого СС риска [58].

С учетом того, что САВИ целесообразно рассчитывать с поправкой на пол и возраст, была разработана концепция васкулярного возраста, который является суммацией непосредственно физиологического возраста и возраста, обусловленного сразу двумя патологическими процессами - артерио- и атеросклерозом. Развитие и изучение данной гипотезы актуально в свете широко обсуждаемого на сегодняшний день синдрома раннего, или преждевременного, сосудистого старения (Early Vascular Aging syndrome, синдром ЕВА), в основе патогенеза которого лежит задержка внутриутробного развития плода. В связи с данными фактами в 2009 году Японским Обществом по Артериальной Гипертензии индекс САВИ был рекомендован как тест для определения функционального состояния сосудов у пациентов с АГ [65]. По мнению ряда авторов [43] целесообразным представляется определение сосудистого возраста в рамках популяционного скрининга, что даст возможность для более точной стратификации СС риска, а также для оценки вклада коррекции образа жизни на доклиническом этапе течения СС заболевания в, так называемое, «pre-sickness time» - период времени до

клинической манифестации заболевания. Однако, несмотря на доказанное влияние сосудистого возраста на величину индивидуального сердечно-сосудистого риска, оптимальные методы диагностики данного состояния до конца не ясны.

1.2.2 Атеросклероз

С учетом данных о кумулятивном эффекте побочного действия радиационного излучения, а также дороговизны методики, внедрение индекса кальциноза коронарных артерий для популяционного скрининга проблематично, несмотря на весомую доказательную базу в отношении пользы метода в рамках СС профилактики [44].

Преимуществами УЗДГ сонных артерий с оценкой ТИМ и факта наличия АСБ является его неинвазивность (несмотря на возможность оценки не только просвета сосуда, но и состояния его стенки), количественный анализ, позволяющий оценивать ситуацию в динамике, например, на фоне коррекции терапии, а также хорошая воспроизводимость [89]. Однако, если говорить о скрининге на популяционном уровне, проблематичным остается внедрение методики с точки зрения экономической эффективности с учетом необходимости в высококвалифицированных специалистах, в то время как для определения CAVI и ЛПИ на аппарате Весера достаточно навыков среднего медицинского персонала.

На сегодняшний день доказано, что ТИМ является одним из важнейших фактором СС риска, оценка которого повышает предсказательную ценность оценки абсолютного риска ССЗ [51, 87]. Так, по результатам мета-анализа, включавшего в себя 8 крупных исследований, было показано, что относительные риски развития инфаркта миокарда и инсульта составляли 1,15 (95% ДИ – 1,12-1,17) и 1,18 (95% ДИ – 1,16-1,21) соответственно при увеличении ТИМ на 0,10 мм [51]. Также, по результатам обследования 5858

лиц старше 65 лет риск развития ИМ и инсульта возрастал по мере увеличения ТИМ ($p < 0,001$). Кроме того, ассоциация между СС событиями и ТИМ оставалась значимой даже с поправкой на традиционные факторы риска [63]. По данным Роттердамского исследования, в котором приняли участие 7983 пациента старше 55 лет, была выявлена корреляция между ТИМ сонных артерий и поражением других артерий, что позволило говорить о ТИМ как о предикторе высокого СС риска [16]. По данным A. Kitamura с соавт. в ходе наблюдения 1289 мужчин в течение 4,5 лет была выявлена прямая корреляция между ТИМ и возрастом, гипертензией и сахарным диабетом. Однако, данных за влияние липидного спектра и курения на ТИМ в этом же исследовании получено не было [42].

В связи с многообразием исследований, показывающих высокую прогностическую значимость как ТИМ, так и факта наличия АСБ, неоднократно поднимался вопрос о том, какой из показателей обладает наибольшей предсказательной ценностью в оценке СС риска. Данные мета-анализа 11 популяционных исследований (более 54 000 человек) показали большую точность АСБ в предсказании развития ИБС, чем показатель ТИМ [37]. Позднее, в популяционном исследовании 3580 лиц, не имеющих СД и ССЗ, M. Kavuosi продемонстрировала дополнительную прогностическую значимость ТИМ в совокупности с традиционными факторами риска (по Фрамингемской шкале) у женщин 55-75 лет, что позволило реклассифицировать субъектов женского пола из группы низкого риска в группу высокого риска, у мужчин достоверных различий получено не было [24].

В связи с появившимися данными о прогностической значимости ТИМ в оценке СС риска, в 2006 году ассоциацией по борьбе с острым коронарным синдромом была предложена новый алгоритм оценки СС риска - SHAPE (Screening for Heart Attack Prevention and Education), который предполагал неинвазивный скрининг с целью выявления субклинического атеросклероза у

всех мужчин в возрасте от 45 до 75 лет и женщин в возрасте от 55 лет до 75 лет за исключением лиц с очень низким сердечно-сосудистым риском. Было рекомендовано считать тест положительным при увеличении ТИМ более, чем на 50% или при выявлении АСБ. Однако, позднее Американское Общество Кардиологов не утвердило данную стратегию, мотивируя отказ недостаточной доказательностью базы, на которой алгоритм был основан.

Факторами, затрудняющими интерпретацию ТИМ как маркера субклинического атеросклероза являются: возраст (у здоровых лиц ежегодный прирост средней величины ТИМ составляет 0,010 мм для мужчин и женщин в общей сонной артерии, 0,010 мм для женщин и 0,014 мм для мужчин во внутренней сонной артерии [35], что является нормальным процессом и наблюдается и в отсутствие атеросклероза), артериальная гипертензия (наблюдается увеличение ТИМ под влиянием нагрузки высоким давлением, не связанное с атеросклерозом [25]), состояния, сопровождающиеся хроническим воспалением (ревматические заболевания, СД, хронические обструктивные заболевания легких и пр. являются маркерами повышенного СС риска и самостоятельно способствуют прогрессированию атеросклероза [41]). Учитывая значительные расхождения цифр распространенности субклинического атеросклероза и диапазонов нормы в популяции, полученные разными авторами, совершенно очевидна необходимость проведения дальнейших исследований для оценки диапазонов норм ТИМ в разных возрастных и этнических группах.

В настоящее время определение ТИМ сонных артерий является одним из самых популярных показателей в эпидемиологических исследованиях и приобретает популярность как суррогатная конечная точка в рандомизированных исследованиях новых лекарственных препаратов [15]. Несмотря на то, что клинические исследования поддерживают идею использования ТИМ для популяционного скрининга, стоит отметить, что в большинстве научных проектов для оценки полученных результатов

используются тестовые центры с участием специалистов, прошедших специализированную подготовку. Остается дискутабельным вопрос о том, как стандартизировать аппаратуру и квалификацию специалистов в различных центрах для широкого скрининга, принимая во внимание тот факт, что разница ТИМ даже в миллиметр разделяет группы пациентов с низким и высоким риском.

Еще одним способом определения субклинического поражения артерий является ЛПИ, который рассчитывается с обеих сторон как отношение систолического артериального давления (САД) на ноге (в области лодыжки) к САД на плечевой артерии. Особенностью данной методики является простота выполнения, особенно с помощью автоматизированных систем (VaSera, Smartdop и др.) Известно, что ЛПИ является маркером атеросклеротического процесса, однако, на сегодняшний день доказано, что ЛПИ позволяет не только диагностировать периферические заболевания артерий, но также является индикатором генерализованного атеросклероза, т.к. доказана связь сниженных показателей ЛПИ и риска развития ИБС, а также других ССЗ [48]. Согласно диагностическим критериям периферических заболеваний артерий по данным АНА/ACC 2005 года за норму принимается $1,00 \leq \text{ЛПИ} \leq 1,29$, значения в диапазоне $0,91 \leq \text{ЛПИ} \leq 0,99$ расцениваются как пограничная зона, снижением ЛПИ считается показатель $\leq 0,9$ ($0,41 \leq \text{ЛПИ} \leq 0,90$ – умеренная степень периферического поражения артерий; $\text{ЛПИ} \leq 0,40$ – значимое поражение периферических артерий) [60].

В ряде крупных популяционных исследований было показано, что снижение ЛПИ коррелирует с увеличением как СС, так и общей смертности, а также с частотой развития инфарктов и инсультов [73, 105]. Так, в 2007 году в ходе 13-летнего наблюдения 12186 лиц были получены данные об относительном риске развития ИБС как у европеоидной расы (2,81 (95% ДИ – 1,77-4,45) у мужчин и 2,05 (95% ДИ – 1,20-3,53) у женщин), так и у негроидной (4,86 (95% ДИ – 2,76-8,47) и 2,34 (95% ДИ – 1,26-4,35) у женщин). Гендерных

различий в уровне риска при оценке ассоциаций между значениями ЛПИ и ИБС получено не было у обеих рас [105]. Данные крупного мета-анализа, в который было включено более 48 тысяч человек, показали улучшение прогностической точности Фрамингемской шкалы при добавлении к традиционным факторам риска показателей ЛПИ. Так, 10-летний риск СС смерти у мужчин и женщин с показателем $\text{ЛПИ} < 0,9$ составил 18,7% и 12,6%, с нормальными значениями ЛПИ – 4,4% и 4,1% соответственно. Кроме того, данный удвоенный риск сохранялся даже после применения поправки на все факторы риска [27]. Однако, по данным анализа другого крупного проспективного обследования (ARIC STUDY) 11594 лиц европеоидной и негроидной рас (медиана наблюдения - 10 лет) добавление ЛПИ к Фрамингемской шкале оценки риска приводило к достоверному, но незначительному по величине изменению в реклассификации и, следовательно, незначительному эффекту при прогнозировании конечных точек, в связи с чем авторы не рекомендуют использовать ЛПИ как дополнительный фактор риска для улучшения стратификации риска по Фрамингемской шкале [57].

Последние годы высказываются предположения о том, что некоторые адипокины, в частности лептин и адипонектин, являющиеся гормонально активными белками жировой ткани, могут реализовывать механизмы негативного воздействия ожирения на сердечно-сосудистую систему. Существующие исследования, в основном, выполнены на когортах пациентов с различными нозологиями (СД, псориаз). Так, в 2013 году было проведено поперечное исследование 317 пациентов с СД 2 типа, у которых оценивались значения ТИМ, как маркера субклинического атеросклероза, и уровень лептина [108]. Показатели ИМТ были значимо ассоциированы с уровнем растворимого рецептора лептина, возрастом, длительностью анамнеза СД, уровнем креатинина и САД, однако корреляций с соотношением лептин/рецептор и лептином непосредственно выявлено не было. Значимые корреляции ИМТ с уровнем лептина ($r=0,478$, $p < 0,001$) были выявлены только у пациентов,

находящихся на инсулиновой терапии. Многофакторный регрессионный анализ с построением модели, включающей возраст, пол, курение, длительность анамнеза СД, ИМТ, уровень креатинина, САД, ТГ, ЛПНП и гликированного гемоглобина, также показал, что уровень лептина в плазме ассоциирован с ИМТ у пациентов на терапии инсулином независимо от ожирения и других факторов сердечно-сосудистого риска. В 2014 году были опубликованы результаты обследования 60 пациентов с псориазом (контрольная группа также составила 60 человек, сопоставимых по полу и возрасту), у которых наряду с доказанным маркером субклинического атеросклероза – толщиной ТИМ, были определены уровень лептина, резистина, ОХ и ТГ [74]. В сравнении с контрольной группой пациенты с псориазом имели увеличение ТИМ, которая в свою очередь значимо коррелировала с вышеперечисленными циркулирующими факторами риска. В 2015 году было опубликовано исследование 227 добровольцев, целью которого являлась попытка выявления прогностически важного биомаркера в дополнение к Фрамингемской шкале [72]. Пациенты были разделены на группы лиц с факторами сердечно-сосудистого риска и без них (группа контроля). Было выявлено, что уровень лептина, Е-селектина, остеопротегерина и окисленных ЛПНП был значимо выше в группе с факторами СС риска в сравнении с контрольной.

Если говорить об адипонектине, также в 2015 году группой авторов были опубликованы результаты крупного проспективного наблюдения, в котором приняли участие 3430 лиц (1777 женщин и 1653 мужчины) высокого сердечно-сосудистого риска [68]. Исходно оценивался уровень адипонектина и ТИМ, через три года повторно была проведена оценка динамики ТИМ, а также регистрировались сердечно-сосудистые события. Была выявлена значимая корреляция уровня адипонектина с ТИМ ($\beta=-0,018$, $p< 0,001$) у мужчин даже после поправки на другие факторы риска, но не у женщин ($\beta=-0,006$, $p= 0,185$). Подобная значимая связь была показана с увеличением ТИМ в динамике через 3 года у мужчин ($\beta=-0,0022$, $p=0,047$) в сравнении с женщинами ($\beta=0,0007$,

$p=0,475$). Однако, при оценке конечных точек была выявлена связь коронарных событий с уровнем адипонектина только у женщин (ОШ 0,57, 95% ДИ 0,37-0,87), но не у мужчин (ОШ 0,82, 95% ДИ 0,54-1,25). В 2015 году в литературе стали появляться результаты исследований, которые показали, что адипокины ассоциированы также с сосудистой жесткостью [49, 112]. Также, в 2015 году был опубликован литературный обзор по данной проблеме, в котором на основании ряда поперечных исследований высказывается предположение о том, что некоторые адипокины (адипонектин и лептин, но не резистин) ассоциированы с показателями сосудистой жесткости (СРПВ) у пациентов с резистентной гипертензией [77].

1.3 Субклиническое поражение артерий в российской популяции

Если обратиться к работам по изучению маркеров субклинического поражения артерий на российской популяции, то данных, особенно эпидемиологического характера, крайне мало, однако большинство из них датированы последними 5-6 годами, так как ранее масштабные эпидемиологические исследования с включением маркеров субклинического поражения артерий в России не проводились. Кроме того, значимую долю российских публикаций по данной проблематике составляют литературные обзоры, основанные на данных международных исследований, что несколько затрудняет экстраполяцию данных на российскую популяцию ввиду необходимости учета этнических особенностей при разработке критериев нормативов и стандартов для методик.

В 2010 году в рамках диссертационной работы учеными из г.Чебоксары была проведена оценка распространенности традиционных и дополнительных факторов сердечно-сосудистого риска с учетом гендерных особенностей: среди мужчин чаще отмечались курение и чрезмерное употребление алкоголя, среди женщин - АГ, снижение ЛПВП и абдоминальное ожирение [2]. Кроме того,

была выполнена оценка суммарного сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE в случайной выборке мужчин и женщин, как и требовал эпидемиологический характер работы: лица, имеющие высокий и очень высокий риск согласно шкале SCORE, составили 19% от общего числа обследованных. Среди мужчин частота лиц высокого и очень высокого СС риска оказалась значимо выше в сравнении с женщинами (25,2% и 14,6% соответственно, $p<0,001$). С помощью корреляционного анализа была оценена зависимость между суммарным уровнем СС риска по шкале SCORE с дополнительными факторами СС риска, не входящими в данную шкалу. Была выявлена значимая связь между уровнем риска по SCORE и гипертриглицеридемией, гиперурикемией, гипергликемией, абдоминальным ожирением, которые рассматривались в рамках компонентов метаболического синдрома. Методы визуализации субклинического поражения артерий в качестве возможного дополнительного маркера СС риска в рамках данной работы не рассматривались.

В 2008 году группой авторов под руководством И.В.Милягиной были опубликованы результаты обследования 1563 человек, которым была определена сосудистая жесткость как с помощью индекса CAVI, так и плСРПВ [5]. Однако, работа не носила исключительно популяционный характер, так как лишь 447 из обследованных были относительно здоровы, в то время как 855 пациентов имели АГ, 261 – СД. В рамках работы была подтверждена АД-независимость индекса CAVI, но не плСРПВ, так как при анализе показателей 133 пациентов, которым дважды выполнялись оба исследования в один и тот же день (до и после приема антигипертензивной терапии), было зафиксировано значимое снижение уровня АД, как и плСРПВ, но не CAVI. Кроме того, были показаны возрастные изменения средних показателей CAVI в выборке практически здоровых лиц. Так, при средних значениях CAVI в возрасте до 20 лет – 7,16, а в возрасте старше 70 лет – 9,8, степень увеличения индекса составила 36,8%. Важно отметить, что значимое возрастание индекса

наблюдается в более старшем возрасте: степень прироста показателя составила 30% между возрастными группами 41-50 лет и старше 70 лет. Несмотря на то, что степень увеличения CAVI с возрастом была меньше в сравнении с плСРПВ, коэффициент корреляции CAVI с возрастом был, напротив, выше ($r=0,71$, $p<0,001$ для CAVI; $r=0,64$, $p<0,001$ для плСРПВ справа; $r=0,59$, $p<0,001$ для плСРПВ слева). Данный факт позволил авторам предположить, что на значения плСРПВ, помимо возраста, влияют и другие факторы, в том числе уровень АД на момент исследования, что делает индекс менее точным в оценке степени артериосклероза. На основании полученных возраст-ассоциированных значений CAVI путем многоступенчатых математических вычислений была предложена формула расчета должных величин CAVI: $CAVI=5,99+0,04*\text{возраст}$. Также, в ходе анализа связи индекса CAVI с традиционными факторами СС риска были выявлены значимые ассоциации показателя с наличием АГ, СД, отягощенной наследственностью по АГ, избыточной массой тела, увеличением ОТ и ОХ.

В том же году были опубликованы результаты анализа показателя CAVI на 136 пациентах с ИБС (124 мужчины и 24 женщины) в возрасте от 42 до 70 лет (средний возраст $55,7\pm7,4$ года), которым также была выполнена коронароангиография [8]. Было показано, что у пациентов с гемодинамически значимыми стенозами коронарных артерий, индекс CAVI был больше 9, что подтверждало гипотезу о прогностической значимости CAVI как неинвазивного метода оценки сосудистого русла.

В 2014 году была выполнена работа по сопоставлению данных кфСРПВ, полученных сфигмографическим методом на аппарате Сфигмокор, с кфСРПВ по данным УЗИ [1]. Были получены данные о высокой согласованности методик (каппа составила $0,75\pm0,086$; 95% ДИ=0,58-0,92), что позволяет предполагать возможную взаимозаменяемость методик при необходимости в условиях популяционного скрининга. Однако, на наш взгляд с учетом неоднородности выборки (75 практически здоровых лиц в возрасте от 30 до 75

лет (средний возраст – 54 ± 11 лет), 125 лиц с СС патологией: 17 пациентов с ИБС в возрасте от 49 до 60 лет (средний возраст – 56 ± 4 года), 68 пациентов с АГ в возрасте от 39 до 72 лет (средний возраст – 54 ± 12 лет), 40 пациентов с сочетанием ИБС и АГ в возрасте от 57 до 76 лет (средний возраст – 64 ± 8 лет)) достаточно проблематично экстраполировать данные, полученные в исследовании, о верхних порогах УЗ-диагностированной СРПВ в различных возрастных группах (менее 30 лет – 5,9 м/с, 30-39 лет – 6,6 м/с, 40-49 лет – 7,0 м/с, 50-59 лет – 8,0 м/с, 60-69 лет – 10,3 м/с, старше 70 лет – 11,4 м/с) на популяцию в целом.

Наконец, в 2015 году была опубликована работа А.В.Сорокина с соавторами, в рамках которой на выборке из 114 россиян (медиана возраста составила 21 год) проводился анализ данных САВИ и ЛПИ. Средние значения САВИ в российской популяции были выше в сравнении с японской (5,87 и 5,36 соответственно; $p<0,05$), в то время как при анализе данных ЛПИ значимых различий выявлено не было. Кроме того, были получены значимые корреляции ЛПИ с уровнем АД ($r= -0,26$), а также ЧСС ($r= -0,43$) в отличие от САВИ [88]. Результаты, полученные о различии в средних значениях САВИ среди россиян и японцев, позволили авторам предположить, что в российской популяции артериосклероз-ассоциированные изменения возникают в более раннем возрасте, что нам представляется несколько поспешным, так как данный факт может быть обусловлен этническими особенностями в эталонных значениях САВИ.

1.4 Сравнительный анализ методик субклинического поражения артерий

В связи с многообразием методик диагностики субклинического поражения артерий, «претендующих» на роль дополнительного фактора к традиционной шкале СС риска, стали проводиться исследования по сравнительному анализу методов и выявлению корреляций между ними.

Однако, данные работы имеют ряд ограничений: либо недостаточный объем выборки для генерализации результатов на общую популяцию [36, 93], либо сравнение маркеров проводилось на когорте пациентов с определенной нозологией [38], либо не учитывался один из маркеров поражения артерий [36, 38, 93], что делает картину сравнительного анализа неполной.

В одном из исследований A. Takaki с соавторами сравнили CAVI и плСРПВ у 130 пациентов с болевым синдромом в грудной клетке, которым выполнялись коронароангиография, УЗДГ сонных артерий с определением ТИМ и индекса жесткости β , ЭхоКГ и липидограмма. Результаты анализа показали достоверную корреляцию между CAVI и плСРПВ ($r=0,64$, $p < 0,01$). Оба показателя были значимо связаны с возрастом, ТИМ и индексом β (возраст: $r = 0,64$, $p < 0,01$ для CAVI и $r = 0,48$, $p < 0,01$ для плСРПВ; ТИМ: $r = 0,40$, $p < 0,01$ для CAVI и $r = 0,31$, $p < 0,01$ для плСРПВ; индекс β : $r = 0,36$, $p < 0,01$ для CAVI и $r = 0,25$, $p < 0,01$ для плСРПВ), однако, только индекс CAVI коррелировал с показателями диастолической функции ЛЖ по данным ЭхоКГ, такими как время задержки E и отношение E/A (E/A: $r = 0,44$, $p < 0,01$), а также с лабораторными маркерами (ЛПНП: $r = 0,26$, $p < 0,02$; ТГ/ЛПВП: $r = 0,30$, $p < 0,01$), что позволило авторам предположить, что CAVI является более точным маркером субклинического поражения артерий, чем плСРПВ [93].

В 2012 г. в США было проведено крупное многоцентровое исследование по оценке вклада различных маркеров субклинического атеросклероза в определение СС риска. Из 6814 лиц, включенных в исследование, 1330, имеющих промежуточный риск по Фрамингемской шкале (FRS $>5\%-<20\%$), были отобраны для дальнейшего анализа. В ходе проспективного наблюдения в течение 7,6 лет было зафиксировано 94 случая ИБС и 123 СС события. При выполнении многофакторного анализа была показана связь показателей ЛПИ, коронарного кальция, СРБ и анамнеза с дебютом ИБС (ОШ, 95%ДИ: 0,79 (0,66-0,95), 2,60 (1,94-3,50), 1,28 (1,00-1,64) и 2,18 (1,38-3,42) соответственно).

Напротив, не было выявлено связи ТИМ с ИБС (ОШ (95%ДИ) – 1,17 (0,95-1,45) [109].

M. Izuhara с соавторами осуществили попытку определить взаимосвязь между индексом CAVI и степенью коронарного и каротидного атеросклероза. В рамках исследования у 443 пациентов были выполнены КАГ, УЗДГ сонных артерий и определение CAVI и плСРПВ. В исследование не включались пациенты со значимым поражением артерий нижних конечностей (ABI <0,9). Результаты показали, что CAVI сильнее ассоциирует с ИБС ($p < 0,0001$), чем плСРПВ ($p = 0,014$). Кроме того, однофакторный анализ показал: пациенты с многососудистым поражением коронарного русла имели повышение и CAVI, и плСРПВ (преимущественно мужчины старшего возраста). Данные же многофакторного логистического анализа показали, что именно индекс CAVI, но не плСРПВ, независимо коррелировал с многососудистым поражением [38].

В одной из работ J. Huck с соавторами был проведен сравнительный анализ методик определения субклинического поражения артерий, выполненных на аппаратах Сфигмокор, Комплиор и Васера на небольшой выборке относительно здоровых лиц (20 человек: 10 мужчин и 10 женщин в возрасте от 18 до 35 лет). На аппаратах Сфигмокор и Комплиор выполнялось определение кфСРПВ, на Васера – индекса CAVI. По результатам анализа данных была получена умеренная воспроизводимость всех методик (Сфигмокор ($r = 0,56$, SD = 0,69), Комплиор ($r = 0,62$, SD = 0,69), Васера ($r = 0,60$, SD = 0,56). При проведении сопоставительного анализа методик между собой были получены значимые корреляции ($r = 0,56-0,62$, $p < 0,001$), что позволило авторам допустимость возможность их взаимозаменяемости. При анализе же данных сосудистой жесткости с показателями ТИМ по данным УЗДГ сонных артерий значимых ассоциаций получено не было ($p > 0,05$) [36].

Таким образом, общепринятые системы оценки определения риска развития ССЗ, в том числе такие авторитетные, как Фрамингемская шкала и шкала SCORE, обладают недостаточной прогностической точностью, особенно

в отношении лиц с невысоким сердечно-сосудистым риском, которые в популяции преобладают. Дополнительные визуализирующие методики доклинических изменений сосудистой стенки как в рамках атеросклероза, так и артериосклероза, способствуют уточнению риска и определению оптимальной тактики. Однако, несмотря на большой накопленный объем исследований в этой области, существующие на сегодняшний день данные не способны в полной мере ответить на вопрос, какой из дополнительных маркеров субклинического поражения артерий является предпочтительным для оптимизации стратегии первичной профилактики СС заболеваний на популяционном уровне. Кроме того, необходимы исследования в различных этнических группах для верификации уже полученных результатов.

Недостаточность и противоречивость данных литературы и послужили предпосылкой к проведению настоящего исследования.

ГЛАВА 2. Материалы и методы исследования

2.1 Общая характеристика пациентов и дизайн исследования

Набор и обследование пациентов проходили в рамках многоцентрового наблюдательного исследования «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах РФ «ЭССЕ-РФ», проводимого в рамках государственного задания «Эпидемиологические исследования и моделирование риска сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений» в 2012 году [7]. Стратифицированная многоступенчатая случайная выборка была сформирована по методу Киша в Санкт-Петербурге с учетом принципов кластерности и репрезентативности по полу и возрасту (возрастной диапазон – 25-64 года). Каждый участник подписал письменное информированное согласие.

В исследовании использовался стандартный опросник, разработанный на основе адаптированных международных методик, состоящий из 12 модулей, которые содержат информацию об обследуемых, включая информация об образе жизни, сопутствующей патологии и терапии. Информация о статусе курения была получена с помощью стандартных вопросов, заимствованных из исследования «Стресс, старение и здоровье в России» [85]. Модуль «Заболевания» включал в себя вопросы о наличии заболеваний, опросник Роуза для выявления стенокардии напряжения и инфаркта миокарда в анамнезе [75], а также вопросы о применяемых лекарственных препаратах.

На основании возраста, пола, данных об уровне артериального давления, общего холестерина и статусе относительно факта курения всем пациентам был определен 10-летний риск развития фатальных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) по шкале SCORE, сформированной на основе двух базовых публикаций [11, 21]. При изучении оценки риска на основе Фрамингемских исследований [11] использовалась параметрическая регрессионная модель,

которая позволила рассчитать формулу для оценки вероятности сердечно-сосудистого заболевания при данном уровне факторов риска. Результаты этого исследования были адаптированы для европейской популяции в проекте SCORE и опубликованы в статье [21] наряду с уравнениями, позволяющими вычислять десятилетний риск смертельных сердечно-сосудистых заболеваний, используя модель Вейбулла, в которой возраст использовался в качестве меры, связанной с риском, а не как фактор риска. На основании результатов были сформированы группы лиц низкого ($\leq 1\%$), промежуточного (1-5%), высокого (5-10%) и очень высокого ($>10\%$) риска. Из 1600 обследованных для анализа оказались пригодны данные 1592 человек.

2.2 Лабораторная диагностика

Забор крови осуществлялся из локтевой вены натощак (после 12 ч голодания) в утренние часы: с 8:00 до 11:00. Сыворотку/плазму крови получали путем низкоскоростного центрифугирования при 900 g в течение 20 мин при температуре +4 °C.

Определение липидного спектра (общий холестерин – ОХ, липопротеины низкой плотности – ЛПНП, липопротеины высокой плотности – ЛПВП, триглицериды - ТГ) осуществлялось на биохимическом анализаторе Abbot Architect c8000 (США) с использованием диагностических наборов фирмы «Abbot Diagnostic» (США). С учетом показателей компонентов липидного спектра были выделены группы лиц с повышенным уровнем ЛПНП ($>3,0$ ммоль/л), триглицеридов ($>1,7$ ммоль/л), пониженным уровнем ЛПВП (у мужчин $<1,0$ и у женщин $<1,2$ ммоль/л). При разделении пациентов на группы учитывался прием гиполипидемической терапии.

Определение глюкозы выполнялось на биохимическом анализаторе Abbot Architect c8000 (США). С учетом уровня глюкозы все пациенты были разделены на группу нормогликемией ($<5,6$ ммоль/л), лиц с нарушенной гликемией

натощак (уровень глюкозы $\geq 5,6$ ммоль/л, но $\leq 6,9$ ммоль/л) и пациентов с сахарным диабетом ($\geq 7,0$ ммоль/л и пациенты с анамнезом сахарного диабета и/или получающие терапию сахароснижающими препаратами).

Определение креатинина с расчетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ) выполнялось по формуле CKD-EPI [64] на биохимическом анализаторе Abbot Architect c8000 (США). У трех пациентов было выявлено снижение СКФ < 60 мл/мин/1,73 м², они были исключены из анализа данных.

Определение лептина, адипонектина, инсулина осуществлялось на анализаторе Cobas Integra 400plus (Швейцария) с использованием реактивов «Roche Diagnostics» (Германия).

2.3 Инструментальное обследование

Антропометрическое исследование. Все антропометрические измерения проводились в соответствии со стандартной процедурой, используемой в эпидемиологических исследованиях [9]. Рост измерялся при помощи ростометра РМ-1 Диакомс 1 раз в положении стоя, без обуви и верхней одежды. Результат оценивался с точностью до 0,5 см. Масса тела измерялась на медицинских напольных электронных весах марки ВЭМ-150- Масса-К (2012) однократно с точностью до 100 г, без обуви и верхней одежды. Измерение окружности талии и бедер осуществлялось с помощью стандартной гибкой сантиметровой ленты или специализированных лент для измерения окружности талии, регулирующих натяжение [64]. Измерение окружности талии выполнялось в положении стоя, на середине расстояния между нижним краем грудной клетки и гребнем подвздошной кости по средней подмышечной линии, по самому тонкому месту туловища. При измерении окружности бедер охват тела сантиметровой лентой проводился на уровне больших вертелов бедренной кости, по наиболее выступающей части таза. Результат оценивался с точностью до 0,5 см. ИМТ рассчитывался по формуле Кетле как отношение массы тела в

килограммах к росту в метрах, возведенному в квадрат. Все пациенты были классифицированы согласно рекомендациям [32] на лиц с ожирением (≥ 30 кг/м²) и без ожирения (<30 кг/м²).

Измерение артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС) проводилось с помощью автоматического электронного тонометра OMRON M3 Expert (Япония) после 5 минут отдыха. Протокол исследования предусматривал двукратное измерение показателей на лучевой артерии руки, свободно лежащей на столе с интервалом между замерами не менее 2—3 мин. Для измерения использовались манжеты только такого размера, чтобы ее резиновая раздуваемая часть охватывала не менее 80% окружности плеча обследуемого. Применялась манжета шириной 12—13 см и длиной 30—35 см (средний размер), для полных рук — манжеты больших размеров. В группу лиц с артериальной гипертензией были отнесены лица с уровнем систолического артериального давления ≥ 140 мм рт ст и/или диастолического артериального давления ≥ 90 мм рт ст, а также лица, получающие антигипертензивную терапию.

Регистрация электрокардиограммы (ЭКГ) осуществлялась с помощью компьютеризированного комплекса PADSY («Medset Medizintechnik GmbH», Германия), расшифровка проводилась по стандартному протоколу. Пациенты с ЭКГ-признаками рубцовых изменений миокарда после учета анамнеза и медицинской документации были отнесены в группу перенесших инфаркт миокарда, т.е. автоматически в группу высокого риска, и были исключены из исследования. Пациентам с зафиксированной по данным ЭКГ фибрилляцией предсердий, трепетанием предсердий исследования сосудистой жесткости не выполнялись, они также были исключены из анализа данных.

Ультразвуковое исследование общих сонных артерий выполнялось с помощью портативной диагностической системы My Sono U6 (Samsung, Корея). Во время исследования пациент лежал на спине. Стандартный протокол включал в себя измерения билатерально на расстоянии 1 см от бифуркации

общей сонной артерии по ее задней стенке (как наиболее отдаленной от датчика) в трех позициях (передней, средней и задней продольной) с помощью линейного датчика высокого разрешения LN5-12. Толщина интима-медиа (ТИМ) определяется как расстояние между первой и второй эхогенной линией лоцируемого сосуда. Первая линия представляет собой границу между стенкой сосуда и его просветом, вторая – прослойку коллагена по краю адвентиции. В дальнейшем рассчитывалась средняя ТИМ с обеих сторон как среднее арифметическое из трех измерений. Кроме того, проводилась оценка факта наличия или отсутствия атеросклеротических бляшек. За увеличение ТИМ принимались значения более 0,9 мм и менее 1,3 мм, локальные утолщения $\geq 1,3$ мм расценивались как атеросклеротические бляшки [89].

Методика исследования сосудистой стенки на аппарате Сфигмокор - определение скорости распространения пульсовой волны методом аппланационной тонометрии

Исследование выполнялось после 15 мин отдыха. Необходимо было воздержание от употребления кофе и табачных изделий за 3 часа до процедуры. Во время исследования пациент лежал на спине. Перед началом исследования в аппарат вводились данные пациента, включая рост, вес, год рождения. Измерение АД выполнялось вручную в положении лежа с помощью автоматического электронного тонометра OMRON M3 Expert (Япония), затем результат также вводился в Sphygmocor. Измерение расстояния также выполнялось по формуле, рекомендованной Консенсусом экспертов по сосудистой жесткости в 2012 году [100]: (расстояние от общей сонной артерии до общей бедренной артерии в см) $\times 0,8$. ЭКГ-электроды накладывались на грудную клетку по стандартной методике, после чего с помощью специального датчика аппланационным методом регистрировались пульсовые волны в течение 10 сек сначала в проекции общей сонной артерии слева, затем – общей бедренной артерии слева также не менее 10 сек. Аппарат с учетом введенного расстояния и времени прохождения пульсовой волны автоматически

рассчитывал кфСРПВ. В соответствии с рекомендациями Консенсуса Экспертов по сосудистой жесткости за норму принимался показатель менее 10 м/с [100].

Методика исследования сосудистой стенки на аппарате Васера

Исследования выполнялись после 15 мин отдыха. Необходимо было воздержание от употребления кофе и табачных изделий за 3 часа до процедур. Во время исследований пациент лежал на спине, манжеты находились на уровне сердца. Перед началом исследований в аппарат вводились данные пациента, включая рост, вес, год рождения.

Методика определения скорости распространения пульсовой волны методом объемной плецизмографии

Для удобства восприятия и предотвращения путаницы с СРПВ, определяемой на аппарате Сфигмокор, мы обозначили этот показатель как СРПВ-В. Измерение АД выполнялось аппаратом автоматически с помощью манжеты, наложенной на правое плечо. Микрофон ФКГ фиксировался во II межреберье слева от края грудины, наложение ЭКГ-электродов на запястья проводилось по стандартной методике, после чего осуществлялось наложение аморфных датчиков ТУ-501 для регистрации пульсовых волн с колпачками ОА-256. Для облегчения определения места пульсации сонной артерии пациента просили вытянуть шею и отклонить ее вправо, после чего пальпаторно определялось место наилучшей пульсации и накладывался датчик. Затем пальпаторно в области паха слева определялось место наилучшей пульсации бедренной артерии слева и также накладывался соответствующий датчик. После нажатия кнопки «Start» в течение последующих 5 сек аппаратом производилась регистрация и анализ пульсовых волн. После завершения измерений аппарат автоматически рассчитывал СРПВ, каротидно-феморальное расстояние рассчитывалось аппаратом автоматически с учетом роста пациента. Вопрос о референсных значениях для данной СРПВ-В остается дискутабельным. Производители аппарата Васера предлагают за норму

принимать скорость менее 10 м/с, как и для каротидно-феморальной СПРВ, определяемой на аппарате Сфигмокор, что и было сделано в данном исследовании.

Методика определения сердечно-лодыжечного сосудистого индекса (CAVI - Cardio-Ankle Vascular Index) и лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ)

Красная манжета накладывалась на правое плечо, желтая – на левое таким образом, чтобы ее центр (место соединения с воздуховодом) был над центром внутренней поверхности плеча, а нижний край – непосредственно над локтем. Черная манжета накладывалась на правую лодыжку, зеленая – на левую таким образом, чтобы ее нижний край был на 1 см выше лодыжки, а стрелка на манжете – над внутренней лодыжкой. Микрофон ФКГ прикреплялся во II межреберье справа от края грудины, наложение ЭКГ-электродов на запястья проводилось по стандартной методике. После нажатия кнопки «Start» аппаратом автоматически выполнялось измерение CAVI справа и слева:

- R-CAVI: CAVI между клапаном сердца и правой лодыжечной артерией вычисляется с помощью ФКГ сигнала (II тон) и плеизмограмм, получаемых при наложении манжет на правое плечо и правую голень;
- L-CAVI: CAVI между клапаном сердца и левой лодыжечной артерией вычисляется с помощью ФКГ сигнала (II тон) и плеизмограмм, получаемых при наложении манжет на правое плечо и левую голень.

Затем, после получения данных R-CAVI и L-CAVI, с помощью ЭВМ вычислялось CAVI $sp.= (R-CAVI + L-CAVI) / 2$. За норму принималась величина индекса CAVI $< 8,0$; пограничной считалась зона между 8,0 и 9,0. На вероятное наличие артериосклероза указывает показатель $> 9,0$ [86].

После измерения CAVI с интервалом в 10 сек выполнялось автоматическое измерение ЛПИ справа и слева поочередно:

- ЛПИ справа рассчитывалось как отношение систолического артериального давления (САД) на правой ноге (в области лодыжки) к САД на правой плечевой артерии;
- ЛПИ слева рассчитывалось как отношение систолического артериального давления (САД) на левой ноге (в области лодыжки) к САД на левой плечевой артерии.

Параметры надувания манжет были заданы автоматически: АД справа измерялось по умолчанию, при измерениях слева степень нагнетания воздуха зависела от результатов измерения справа (слева = справа + 50 мм рт ст). ЛПИ с обеих сторон рассчитывалось как отношение систолического артериального давления (САД) на ноге (в области лодыжки) к САД на плечевой артерии. За норму принимался показатель $>0,9$, снижением ЛПИ считался показатель $\leq 0,9$ хотя бы с одной из сторон [59].

2.4 Статистическая обработка данных

Анализ данных проведен с использованием статистической программы SPSS 20.0 (SPSS Inc., США). При анализе данных использовались следующие математико-статистические методы: стандартные описательные статистики (среднее, стандартная ошибка среднего, частоты – переменные с нормальным распределением; медиана, квартили – при асимметричном распределении), критерий Хи-квадрат для оценки сопряженности качественных признаков, коэффициенты Пирсона и Спирмена для оценки корреляций между непрерывными переменными, one-way ANOVA, критерий Манна-Уитни и Вальда-Вольфовица для оценки различий между двумя независимыми выборками, тест Шеффе для оценки различий между средними в группах с нормальным распределением, а также множественный линейный регрессионный анализ. Для оценки отношения шансов (ОШ) применялись многофакторные модели бинарной логистической регрессии с построением

95%- доверительных интервалов (ДИ). Уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным менее 0,05

ГЛАВА 3. Результаты исследования

3.1. Результаты анализа показателей субклинического поражения артерий (выборка – 1600 пациента)

3.1.1. Общая характеристика полной выборки

Из 1600 обследованных для анализа оказались пригодны данные 1592 человек. Основные показатели, характеризующие полную выборку, представлены в Таблице 1. Как видно из таблицы, доля курящих пациентов, лиц с АГ, гипертриглицеридемией и средним уровнем гликемии была выше среди мужчин, в то время как у женщин чаще наблюдалось ожирение при применении критерия окружности талии, а также более высокий уровень общего холестерина.

С учетом того, что в основе данного исследования лежал дизайн эпидемиологического популяционного исследования, в него случайным образом вошли пациенты (69 человек) с ССЗ (ИБС (29 чел.), ИМ (19 чел.), инсульт (27 чел.)), которые автоматически были расценены как пациенты крайне высокого риска и исключены из дальнейшего анализа. Итого, в исследование было включено 1523 обследованных (мужчин – 557, женщин – 966) в возрасте от 25 до 64 лет без ССЗ и значимого нарушения функции почек. Основные характеристики данной выборки значимо не отличались от данных, представленных в Таблице 1.

Таблица 1 – Характеристика полной выборки

Показатель	Все (n = 1592)	Мужчины (n = 567)	Женщины (n = 1025)	p (муж. vs жен.)
Возраст, годы	47,0±11,6	45,3±11,8	48,0±11,4	<0,001
Рост, см	-	177,7±6,8	163,5±6,2	NA
Вес, кг	-	87,0±15,3	72,2±15,5	NA
ИМТ, кг/м ²	27,2±5,3	27,5±4,4	27,1±5,7	0,05
ИМТ ≥ 30 кг/м ² , n (%)	429 (27,0%)	144 (25,4%)	285 (27,9%)	0,05
ОТ, см	-	95,6±12,7	86,5±14,1	NA
ОТ ≥ 80 см у женщин и ≥ 94 см у мужчин, n (%)	957 (60,7%)	291 (57,8%)	666 (65,6%)	<0,001
Курение, n (%)	395 (24,8%)	201 (35,4%)	194 (18,9%)	<0,001
САД, мм рт. ст.	129,2±20,0	133,7±18,4	126,7±20,5	<0,001
ДАД, мм рт. ст.	79,6±11,9	82,6±11,6	78,0±11,7	<0,001
АГ, n (%)	664 (41,7%)	259 (45,7%)	405 (39,5%)	0,02
ОХ, ммоль/л	5,4±1,2	5,3±1,1	5,5±1,2	<0,001
ОХ > 4,9 ммоль/л, n (%)	1058 (66,8%)	362 (64,2%)	696 (68,3%)	0,10
Терапия статинами, n (%)	75 (4,8%)	22 (4,0%)	53 (5,2%)	0,26
ЛПНП, ммоль/л	3,4±1,0	3,4±1,0	3,4±1,0	0,96
ЛПНП > 3,0 ммоль/л, n (%)	1047 (66,0%)	383 (67,9%)	664 (65,0%)	0,24
ЛПВП, ммоль/л	1,4±0,4	1,2±0,3	1,5±0,3	0,17
ЛПВП у мужчин < 1,0 и у женщин < 1,2 ммоль/л, n (%)	519 (32,7%)	173 (30,7%)	346 (33,9%)	0,20
Триглицериды, ммоль/л	1,4±0,9	1,5±0,9	1,3±0,9	<0,001
Триглицериды > 1,7 ммоль/л, n (%)	375 (23,7%)	163 (28,9%)	212 (20,8%)	0,0002
Глюкоза, ммоль/л	5,2±1,1	5,4±1,1	5,1±1,1	<0,001
Глюкоза 5,6-6,9 ммоль/л, n (%)	291 (18,3%)	133 (23,5%)	158 (15,5%)	<0,001
Сахарный диабет, n (%)	117(7,4%)	41(7,3%)	76(7,4%)	0,89

Примечание: NA (Not Applicable) — нецелесообразность сравнения данных

Данные, полученные при оценке сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE у мужчин и женщин, представлены на диаграммах Рисунка 4:

большинство участников, как и ожидалось в случайной популяционной выборке, были отнесены к группам низкого и промежуточного риска.

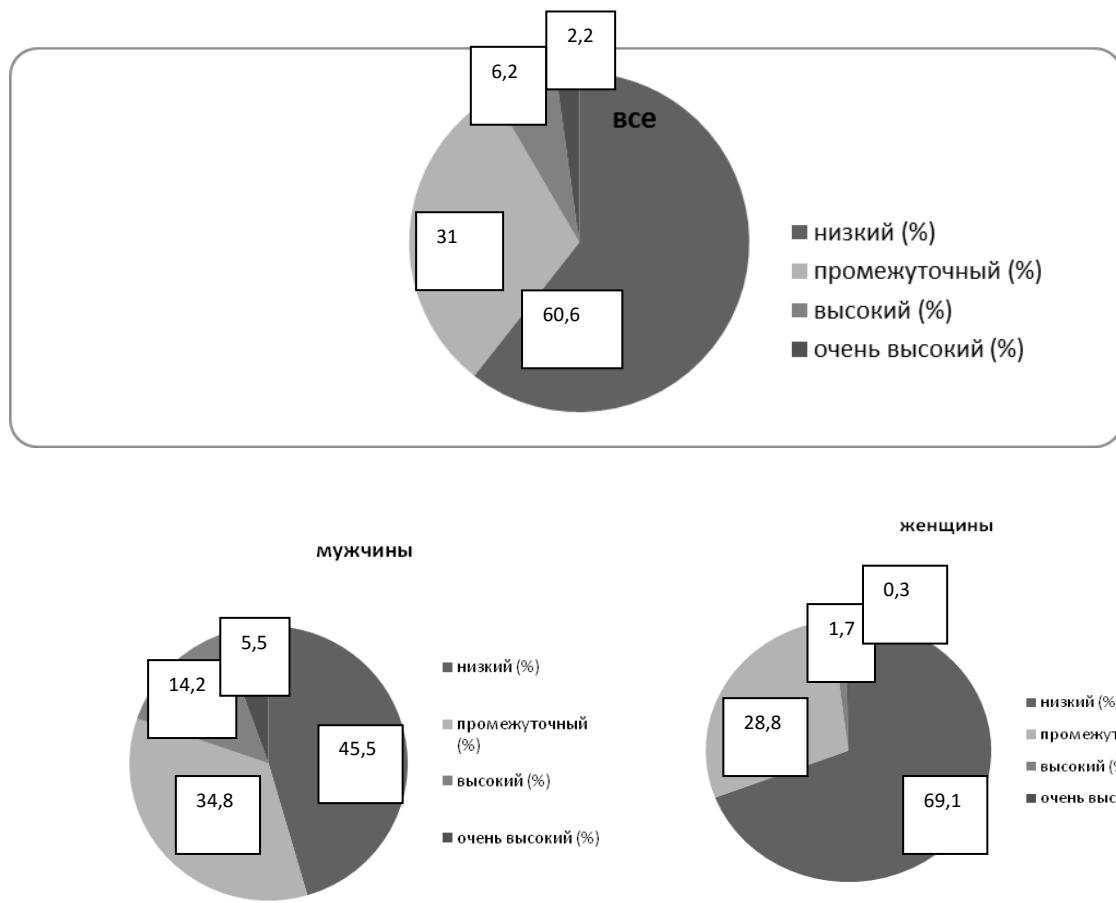


Рисунок 4 – Распределение мужчин и женщин согласно группам риска по шкале SCORE

Различие между мужчинами и женщинами оказалось значимым по критериям Манна-Уитни и Вальда-Вольфовица ($p<0,0001$), что укладывается в представление о наличии гендерных различий при оценке ССР.

3.1.2. Характеристика показателей и распространенность субклинического поражения артерий

Характеристика показателя СРПВ-В: минимальное значение оказалось равным 4,6 м/с, максимальное — 17,4 м/с; медиана и среднее арифметическое

оказались сильно различными и равны, соответственно, 7,6 и 7,97, а распределение в целом — отличным от нормального (Рисунок 5).

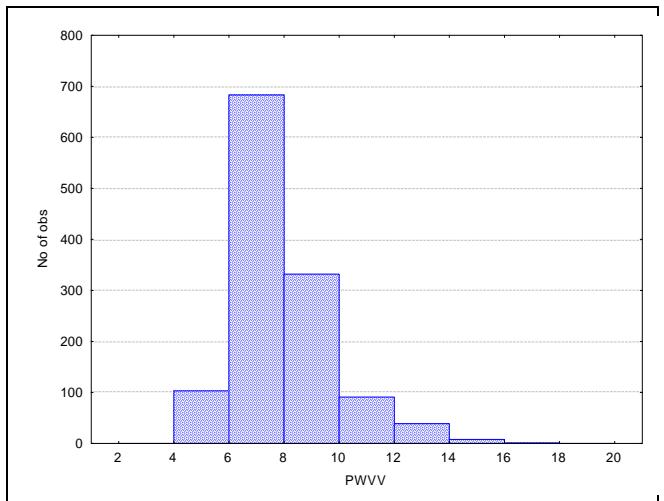


Рисунок 5 – Распределение величины СРПВ-В

Характеристика показателя ЛПИ: минимальное значение оказалось равным 0,55, максимальное — 1,42, медиана и среднее арифметическое оказались очень близки и равны, соответственно, 1,09 и 1,08, а распределение в целом — очень близким к нормальному (Рисунок 6).

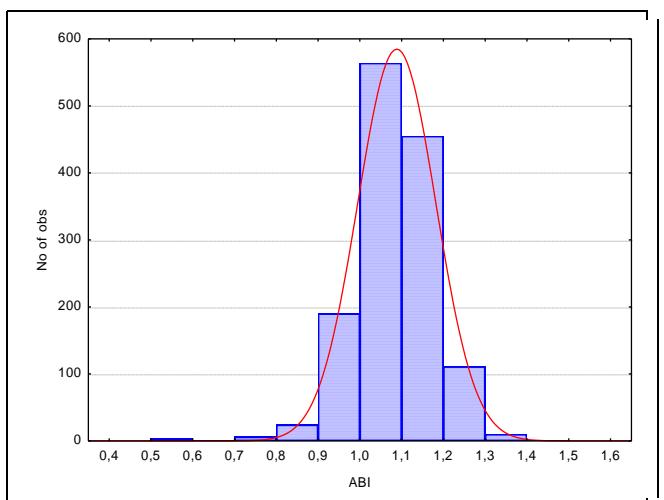


Рисунок 6 – Распределение величины ЛПИ

Характеристика показателя CAVI: минимальное значение оказалось равным 1,68, максимальное — 16,41, медиана и среднее арифметическое оказались очень близки и равны, соответственно, 7,35 и 7,47, а распределение в целом — близким к нормальному (Рисунок 7).

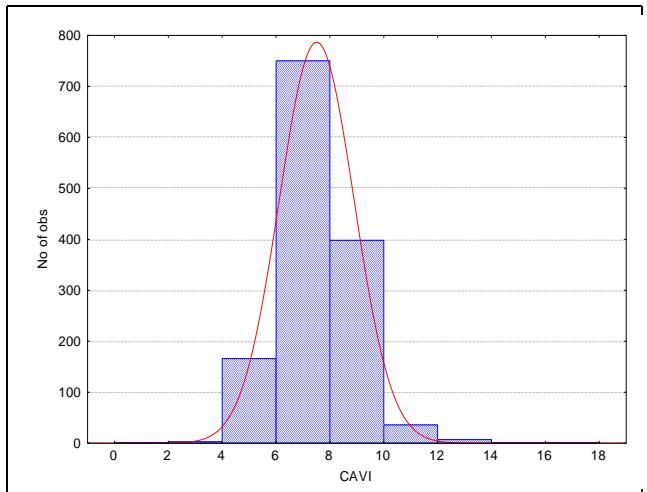


Рисунок 7 – Распределение величины CAVI

Характеристика показателя ТИМ: величины ТИМ слева и справа имели слабую положительную асимметрию и практически совпадали, а средние равны $0,75 \pm 0,16$. Далее анализ проводился для усредненного значения ТИМ (ТИМ среднее = (ТИМ справа + ТИМ слева)/2).

Дальнейшие результаты в некоторых случаях представлены на различных по численности выборках, что было обусловлено техническими трудностями, неизбежными при проведении крупных эпидемиологических исследований. Так, измерение ТИМ по техническим причинам было выполнено только у 1119 пациентов, СРПВ-В - у 1245, CAVI - у 1362, ЛПИ - у 1351, а одновременно СРПВ-В, CAVI и ТИМ - у 859 пациентов. Другие особенности оговорены поправками в тексте отдельно.

При анализе данных полной выборки лишь у двух пациентов были зафиксированы отклонения от нормы по результатам всех трех исследований одновременно, у 955 (76,7%) человек не было найдено патологических

значений ни одним из методов. При анализе тех же данных с учетом гендерных различий было выявлено схожее распределение субклинического поражения артерий по данным различных методов как среди мужчин, так и среди женщин (Таблица 2).

Таблица 2 – Распространенность различных сочетаний субклинического поражения артерий по результатам определения СРПВ-В, САВИ и ЛПИ у мужчин и женщин

СРПВ-В>10 м/с	САВИ≥9	ЛПИ≤0,9	Мужчины, n (%)	Женщины, n (%)	Всего, n (%)
0	0	0	331 (74,4%)	624 (78,0%)	955 (76,7%)
0	+	0	54 (12,1%)	72 (9,0%)	126 (10,1%)
+	0	0	39 (8,8%)	77 (9,6%)	116 (9,3%)
0	0	+	8 (1,8%)	10 (1,3%)	18 (1,5%)
+	+	0	10 (2,2%)	9 (1,1%)	19 (1,5%)
0	+	+	2 (0,5%)	5 (0,6%)	7 (0,6%)
+	0	+	1 (0,2%)	1 (0,1%)	2 (0,2%)
+	+	+	0	2 (0,3%)	2 (0,2%)
Итого			445	800	1245

В Таблице 3 представлены не только данные о распространенности поражения артерий, но также средние значения показателей с учетом гендерных различий. При анализе данных как ЛПИ, так и СРПВ-В более высокие средние значения наблюдались у мужчин, однако значимые различия были получены только для показателя СРПВ-В. При оценке значений ТИМ (не включенных в общую таблицу по причине несколько меньшей выборки ввиду технических сложностей) гендерных различий выявлено не было ($0,75\pm0,16$ мм у мужчин и $0,75\pm0,16$ мм у женщин, $p=0,67$), утолщение ТИМ было выявлено значимо чаще мужчин - 71 (18,6%), чем у женщин - 82 (13,4%), $p=0,02$.

Таблица 3 – Показатели оценки субклинического поражения артерий у мужчин и женщин

Показатель	Мужчины (n = 445)	Женщины (n = 800)	p
CAVI	$7,52 \pm 1,44$	$7,43 \pm 1,35$	0,24
CAVI ≥ 9 , n (%)	66 (14,8 %)	88 (11,0 %)	0,05
СРПВ-В, м/с	7,7 (6,9; 8,8)	7,5 (6,7; 8,7)	0,009
СРПВ-В > 10 м/с, n (%)	50 (11,2 %)	89 (11,1 %)	0,95
ЛПИ	$1,09 \pm 0,10$	$1,08 \pm 0,09$	0,06
ЛПИ $\leq 0,9$, n (%)	11 (2,4 %)	18 (2,2 %)	0,82

Была выполнена оценка распространенности отклонений от референсных значений результатов различных методик диагностики субклинического поражения артерий: при определении всех четырех методик чаще всего встречалось утолщение ТИМ и наиболее редко снижение ЛПИ. Процентные значения были вычислены как отношение количества пациентов с субклиническим поражением артерий по результатам определенного метода к количеству пациентов в общей выборке (Таблица 4). Лишь у одного пациента одновременно было выявлено отклонение по данным ТИМ, СРПВ-В и САВИ (0,1%), еще у одного – по данным ТИМ, СРПВ-В и ЛПИ (0,1%) и у одного – по данным ТИМ, САВИ и ЛПИ (0,1%); у 28 (3,3%) – по данным ТИМ и СРПВ-В и у 27 (3,1%) – по данным ТИМ и САВИ. Ни один пациент не имел субклиническое сосудистое поражение по результатам всех четырех методик одновременно.

Таблица 4 – Распространенность субклинического поражения артерий согласно различным методам его диагностики

Показатель	ТИМ > 0,9мм n (%)	CAVI \geq 9 n (%)	СРПВ-В > 10м/с n (%)	ЛПИ \leq 0,9 n (%)
Выборка 1245 пациентов (одновременно выполнена оценка CAVI, СРПВ-В, ЛПИ)	-	176 (12,4%)	139 (11,2 %)	33 (2,3 %)
Выборка 995 пациентов (одновременно выполнена оценка CAVI, СРПВ-В, ЛПИ, ТИМ)	152 (17,2%)	75 (8,7 %)	97 (11,3 %)	18 (2,1 %)

В Таблице 5 представлены результаты определения распространенности субклинического поражения артерий по данным различных методов ее диагностики в различных группах риска SCORE (процентные значения вычислены как отношение количества пациентов с субклиническим поражением артерий по данным одной из методик в определенной группе риска к количеству пациентов с поражением артерий в этой группе риска по данным всех анализируемых методик), из которых видно, что наибольшая распространенность субклинического поражения артерий была зарегистрирована у лиц высокого и очень высокого риска по шкале SCORE. Кроме того, отмечается закономерный тренд увеличения доли лиц с субклиническим поражением артерий по результатам оценки ТИМ и индекса CAVI по мере нарастания сердечно-сосудистого риска.

Таблица 5 – Распространенность субклинического поражения артерий у пациентов с различным риском SCORE

Показатель	SCORE<1 %	SCORE 1–5%	SCORE 5–10%	SCORE \geq 10%	Итого
ТИМ определена, n	583	259	55	98	995
ТИМ >0,9 мм, n(%)	31 (19,6%)	57 (33,7%)	25 (49%)	39 (32%)	152 (15,3%)
СРПВ-В определена, n	708	326	57	158	1249
СРПВ-В > 10 м/с, n (%)	67 (42,4%)	43 (25,5%)	6 (11,8%)	23 (18,9%)	139 (11,1%)
CAVI определены, n	734	365	68	188	1355
CAVI \geq 9, n (%)	44 (27,8%)	59 (34,9%)	20 (39,2%)	53 (43,4%)	176 (13,0%)
ЛПИ определены, n	735	365	68	189	1357
ЛПИ \leq 0,9, n(%)	16 (10,2%)	10 (5,9%)	0 (0%)	7 (5,7%)	33 (2,4%)
Итого	158	169	51	122	

Полученные результаты были представлены также в виде диаграмм (Рисунок 8), из которых более наглядно видно, что в группе низкого риска наиболее часто встречалось поражение артерий по данным СРПВ-В, в группе высокого риска – по данным ТИМ, очень высокого риска – по данным CAVI, а в группе промежуточного риска – по данным CAVI и ТИМ в равной степени. Общей для всех групп является самая малая частота выявления субклинического поражения артерий по данным ЛПИ.

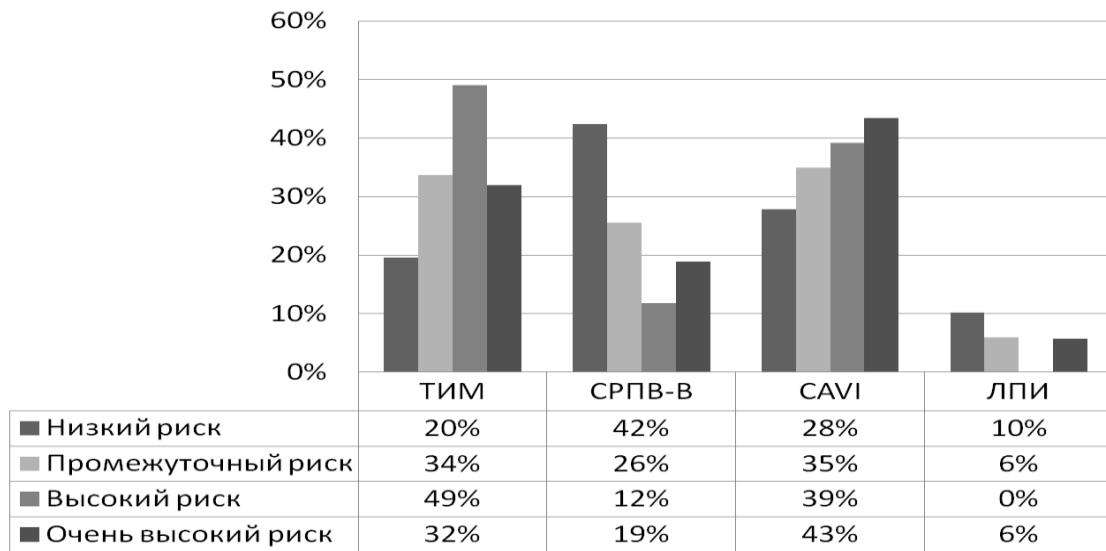


Рисунок 8 – Структура субклинического поражения артерий согласно различным методам диагностики у пациентов с субклиническим поражением артерий в зависимости от риска по SCORE

При оценке субклинического поражения артерий согласно гендерному признаку (Рисунок 9) значимых различий в структуре отклонений согласно различным методикам среди мужчин и женщин выявлено не было.

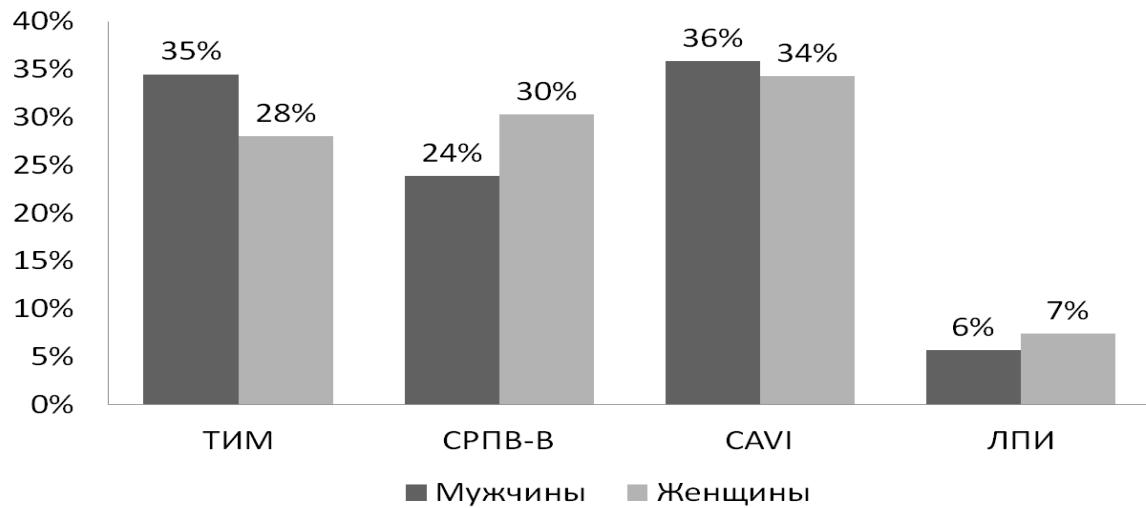


Рисунок 9 – Структура субклинического поражения артерий согласно различным методам диагностики у мужчин и женщин с субклиническим поражением артерий

Также была выполнена оценка распространенности субклинического поражения артерий в различных возрастных группах (Рисунок 10). В группах 25-34 и 35-44 лет чаще всего регистрировалось субклиническое поражение артерий по данным СРПВ-В, в группе 45-54 лет – по данным ТИМ, в самой старшей возрастной группе – по данным CAVI.

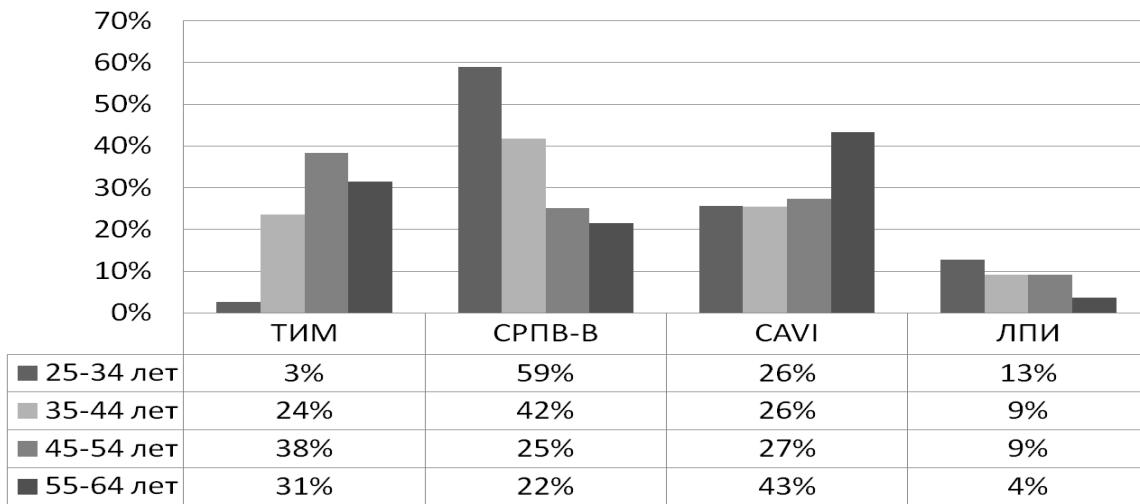


Рисунок 10 – Структура субклинического поражения артерий согласно различным методам диагностики у пациентов с субклиническим поражением артерий в зависимости от возрастной группы

3.1.3. Ассоциация показателей субклинического поражения артерий с величиной сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE

При проведении корреляционного анализа показателей ТИМ и СРПВ-С с логарифмом величины сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE была выявлена значимая связь: $r=0,61$, $p<0,0001$ и $r=0,38$, $p<0,001$, соответственно. При анализе данных CAVI по отношению к величине сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE также была выявлена закономерная тенденция нарастания доли лиц с повышением CAVI по мере нарастания риска ($r=0,35$), однако значимость составила $p=0,14$, что вероятно, обусловлено различной численностью групп риска. Как видно из Таблицы 6, средние значения ТИМ по

мере увеличения степени риска по SCORE нарастили от 0,69мм до 0,93мм, средние значения СРПВ-С – от 7,1м/с до 11,0м/с, а средние значения САВИ – от 6,87 до 9,27.

Таблица 6 – Распределение средних значений показателей методик определения субклинического поражения артерий в группах с различным уровнем сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE; медиана, квартили

Показатель	SCORE<1 %	SCORE 1–5%	SCORE 5–10%	SCORE ≥10%
САВИ	6,87 (6,3; 7,6)	7,47 (6,7; 8,4)	8,31 (7,3; 9,5)	9,27 (7,6; 9,7)
ЛПИ	1,09 (1,0; 1,2)	1,09 (1,0; 1,2)	1,10 (1,1; 1,2)	1,10 (1,1; 1,2)
СРПВ-В	7,2 (6,7; 8,0)	8,0 (7,4; 8,9)	8,6 (7,4; 9,8)	8,7 (7,2; 9,4)
СРПВ-С	7,1 (6,3; 8,0)	8,4 (7,1; 9,1)	8,6 (7,1; 10,7)	11,0 (9,1; 12,1)
ТИМ	0,69 (0,6; 0,7)	0,79 (0,7; 0,9)	0,90 (0,8; 1,0)	0,93 (0,8; 1,1)

3.1.4. Ассоциация показателей субклинического поражения артерий с факторами сердечно-сосудистого риска

Был проведен анализ клинических характеристик пациентов с изолированным отклонением результатов исследования артерий по сравнению с контрольной группой, которая имела нормальные значения согласно любому методу. При анализе подгрупп у мужчин были выявлены значимые различия только по уровню АД, наличию АГ и возрасту. Для показателя «возраст» тест Шеффе показал отличие группы с повышенными значениями САВИ от трех остальных, для САД и ДАД — отличие группы с повышенными значениями САВИ от групп без субклинического поражения артерий и повышения СРПВ-В, и только от группы без субклинического поражения артерий (Таблица 7).

Таблица 7 – Сравнительный анализ групп согласно различным комбинациям выявленных изменений субклинического поражения артерий у мужчин

Показатель	СРПВ-В (-) CAVI (-) ЛПИ (-)	СРПВ-В> 10 м/с	CAVI≥ 9	ЛПИ≤ 0,9	p
Количество пациентов	331	39	54	8	
Возраст, лет	42,0±11,0	44,8±12,0	54,1±9,6	41,9±11,9	<0,0001
Рост, см	178,4±7,0	177,9±7,1	176,9±5,5	178,4±8,8	0,50
Вес, кг	87,2±15,4	87,3±15,0	84,0±12,5	89,2±11,8	0,49
ИМТ, кг/м ²	27,4±4,3	27,6±4,5	26,8±3,7	28,0±3,3	0,77
ИМТ<25, кг/м ²	99; 29,9%	13; 33,3%	17; 31,5%	1; 12,5%	0,12
25≤ИМТ<30, кг/м ²	147;44,4%	16; 41,0%	28; 51,9%	4; 50,0%	0,70
ИМТ≥30, кг/м ²	85; 25,7%	10; 25,6%	9; 16,7%	3; 37,5%	0,46
ОТ, см	95,2±12,9	96,2±12,7	93,5±11,1	98,4±9,8	0,63
ОТ≥80 см у жен и ≥94 см у муж	164; 50,0%	20; 52,6%	26; 48,2%	6; 75,0%	0,54
ОТ≥88 см у жен и ≥102 см у муж	97; 29,6%	11; 29,0%	17; 31,5%	3; 37,5%	0,96
САД, мм рт.ст.	131,9±17,1	131,8±18,2	143,5±19,8	130,8±17,5	0,0001
ДАД, мм рт.ст.	81,4±11,9	80,7±11,2	87,7±11,4	85,7±10,5	0,002
Артериальная гипертензия, n (%)	128; 38,7%	16; 41,0%	40; 74,1%	4; 50,0%	<0,0001
ОХ, ммоль/л	5,38±1,13	5,14±0,96	5,36±0,82	5,73±1,57	0,49
ОХ>4,9 ммоль/л, n (%)	219; 66,6%	22; 56,4%	39; 72,2%	5; 71,4%	0,45
Терапия статинами, n (%)	5; 1,5%	1; 2,6%	4; 8,0%	1; 14,3%	0,01
ЛПНП, ммоль/л	3,29±0,96	3,39±0,87	3,45±0,78	3,83±1,61	0,70
ЛПНП>3,0 ммоль/л, n (%)	226; 68,7%	28; 71,8%	42; 77,8%	5; 71,4%	0,60
ЛПВП, ммоль/л	1,21±0,29	1,19±0,24	1,25±0,29	1,15±0,20	0,63
ЛПВП у мужчин <1,0 ммоль/л и у женщин<1,2 ммоль/л, n (%)	88; 26,8%	8; 20,5%	12; 22,2%	3; 42,9%	0,54
ТГ, ммоль/л	1,52±1,01	1,27±0,72	1,52±0,86	1,96±0,82	0,27
ТГ>1,7 ммоль/л, n (%)	103; 31,3%	7; 18,0%	15; 27,8%	4; 57,1%	0,14
Глюкоза, ммоль/л	5,39±1,09	5,46±0,90	5,14±0,72	5,07±0,62	0,17
Глюкоза 5,6-6,9 ммоль/л, n (%)	79; 23,9%	13; 33,3%	10; 18,5%	2; 28,6%	0,42
Сахарный диабет, ммоль/л, n (%)	21; 6,4%	1; 2,6%	1; 1,9%	0; 0,0%	0,40

У женщин, помимо различий по возрасту, АГ и уровню АД, были получены различия по среднему уровню глюкозы (Таблица 8). Для показателя «возраст» тест Шеффе показал отличие группы с повышенными значениями CAVI от группы без субклинического поражения артерий, для САД — отличие группы с повышенными значениями CAVI от групп без субклинического поражения артерий и СРПВ-В (+), а для глюкозы — отличие только группы с повышенными значениями CAVI от группы без субклинического поражения артерий.

Таблица 8 – Характеристика групп согласно различным комбинациям выявленных изменений субклинического поражения артерий у женщин

Показатель	СРПВ-В (-) CAVI (-) ЛПИ (-)	СРПВ-В> 10 м/с	CAVI \geq 9	ЛПИ \leq 0,9	<i>p</i>
Количество пациентов	624	77	72	10	
Возраст, лет	45,8 \pm 11,5	49,0 \pm 10,6	52,7 \pm 10,6	46,3 \pm 12,1	<0,0001
Рост, см	163,9 \pm 6,3	163,9 \pm 4,7	164,2 \pm 6,5	162,2 \pm 9,4	0,82
Вес, кг	71,0 \pm 15,2	74,1 \pm 13,8	73,0 \pm 14,6	65,2 \pm 15,7	0,14
ИМТ, кг/м ²	26,4 \pm 5,5	27,5 \pm 4,8	27,2 \pm 5,7	24,8 \pm 5,5	0,20
ИМТ $<$ 25, кг/м ²	292; 46,8%	28; 36,4%	29; 40,3%	7; 70,0%	0,11
25 \leq ИМТ $<$ 30, кг/м ²	177; 28,4%	25; 32,5%	25; 34,7%	1; 10,0%	0,32
ИМТ \geq 30, кг/м ²	155; 24,8%	24; 31,2%	18; 25,0%	2; 20,0%	0,15
ОТ, см	84,4 \pm 13,5	87,6 \pm 11,9	87,3 \pm 14,0	79,0 \pm 15,8	0,05
ОТ \geq 80 см у жен и \geq 94 см у муж	372; 60,2%	59; 76,6%	49; 68,1%	4; 40,0%	0,01
ОТ \geq 88 см у жен и \geq 102 см у муж	247; 40,0%	39; 50,7%	33; 45,8%	3; 30,0%	0,23
САД, мм рт.ст.	125,4 \pm 19,5	122,0 \pm 14,9	134,5 \pm 22,9	123,4 \pm 16,4	0,0005
ДАД, мм рт.ст.	77,4 \pm 11,8	75,4 \pm 9,1	80,6 \pm 12,3	73,3 \pm 9,9	0,03
Артериальная гипертензия, n(%)	211; 33,8%	27; 35,1%	39; 54,2%	3; 30,0%	0,008
ОХ, ммоль/л	5,50 \pm 1,15	5,71 \pm 1,21	5,44 \pm 1,14	5,14 \pm 1,36	0,32
ОХ $>$ 4,9 ммоль/л, n (%)	424; 68,2%	55; 71,4%	51; 71,8%	5; 50,0%	0,51

Терапия статинами, n (%)	25; 4,1%	7; 9,1%	4; 5,7%	0; 0,0%	0,21
ЛПНП, ммоль/л	3,44±1,04	3,69±1,09	3,26±0,93	3,01±1,18	0,04
ЛПНП>3,0 ммоль/л, n (%)	405; 65,1%	54; 70,1%	44; 62,0%	3; 30,0%	0,09
ЛПВП, ммоль/л	1,49±0,33	1,43±0,34	1,47±0,35	1,62±0,52	0,25
ЛПВП у мужчин <1,0 ммоль/л и у женщин<1,2 ммоль/л, n (%)	184; 29,6%	28; 36,4%	24; 33,8%	2; 20,0%	0,50
ТГ, ммоль/л	1,25±0,92	1,35±0,74	1,48±0,91	0,92±0,34	0,10
ТГ>1,7 ммоль/л, n (%)	111; 17,9%	20; 26,0%	22; 31,0%	0; 0,0%	0,01
Глюкоза, ммоль/л	5,13±0,88	5,08±0,63	5,52±1,51	4,84±0,50	0,009
Глюкоза 5,6-6,9 ммоль/л, n (%)	97; 15,6%	14; 18,2%	13; 18,3%	0; 0,0%	0,47
Сахарный диабет, ммоль/л, n (%)	41; 6,6%	2; 2,6%	9; 12,7%	0; 0,0%	0,08

При оценке распространенности и средних значений маркеров субклинического поражения артерий в зависимости от факта курения было выявлено, что средние значения ЛПИ значимо выше у курящих (Таблица 9).

Таблица 9 – Распространенность и средние значения САВИ, СРПВ-В, ЛПИ и ТИМ в зависимости от факта курения

Показатель	Курение (+)	Курение (-)	p
САВИср.	7,5±1,4	7,3±1,4	0,07
САВИ (+), n (%)	137 (27,6%)	39 (11,7%)	0,38
ЛПИср.	1,09±0,09	1,07±0,09	0,006
ЛПИ (+), n (%)	23 (5,7%)	11 (3,3%)	0,46
СРПВ-Вср., м/с	8,0±1,8	7,9±1,7	0,55
СРПВ-В (+), n (%)	111 (24,6%)	28 (9,0%)	0,14
ТИМср., мм	0,69±0,16	0,67±0,17	0,78
ТИМ (+), n (%)	49 (13,8%)	14 (6,0%)	0,73

Были получены данные о том, что средние значения САВИ, СРПВ-В и ТИМ значимо выше у пациентов с АГ в сравнении с лицами, имеющими нормальные цифры АД. При сравнительной оценке распространенности

субклинического поражения артерий у данных групп пациентов были получены значимо более высокие показатели CAVI и ТИМ (Таблица 10).

Таблица 10 – Распространенность и средние значения CAVI, СРПВ-В, ЛПИ и ТИМ в зависимости от наличия АГ

Показатель	АГ (+)	АГ (-)	p
CAVIср.	7,7±1,4	7,2±1,2	<0,001
CAVI (+), n (%)	78 (18,1%)	59 (7,7%)	<0,001
ЛПИср.	1,09±0,09	1,08±0,09	0,4
ЛПИ (+), n (%)	11 (2,5%)	17 (2,2%)	0,70
СРПВ-Вср., м/с	8,2±1,8	7,8±1,7	0,001
СРПВ-В (+), n (%)	45 (11,6%)	74 (10,1%)	0,48
ТИМср., мм	0,72±0,19	0,64±0,14	<0,001
ТИМ (+), n (%)	41 (12,5%)	22 (3,7%)	<0,001

При анализе групп лиц в зависимости от факта наличия/отсутствия СД значимые различия как по распространенности субклинического поражения артерий, так и в средних значениях были получены только для показателя ТИМ (Таблица 11).

Таблица 11 – Распространенность и средние значения CAVI, СРПВ-В, ЛПИ и ТИМ в зависимости от наличия СД

Показатель	СД (+)	СД (-)	p
CAVIср.	7,5±1,4	7,4±1,3	0,66
CAVI (+), n (%)	7 (10,9%)	130 (11,5%)	1,0
ЛПИср.	1,07±0,11	1,09±0,09	0,14
ЛПИ (+), n (%)	1 (1,6%)	26 (2,3%)	1,0
СРПВ-Вср., м/с	8,0±1,2	7,9±1,8	0,63
СРПВ-В (+), n (%)	2 (3,8%)	117 (11,0%)	0,11
ТИМср., мм	0,74±0,19	0,67±0,16	0,003
ТИМ (+), n (%)	7 (14,6%)	54 (6,2%)	0,03

У пациентов с дислипидемией помимо более высоких средних значений ТИМ также регистрировались более высокие средние значения САВИ. При сравнительной оценке распространенности субклинического поражения артерий в данной группе пациентов были получены значимо более высокие показатели САВИ и ТИМ (Таблица 12).

Таблица 12 – Распространенность и средние значения САВИ, СРПВ-В, ЛПИ и ТИМ в зависимости от наличия дислипидемии*

Показатель	Дислипидемия (+)	Дислипидемия (-)	p
САВИср.	7,5±1,3	7,2±1,3	<0,001
САВИ (+), n (%)	102 (12,5%)	35 (9,1%)	0,09
ЛПИср.	1,09±0,09	1,08±0,09	0,27
ЛПИ (+), n (%)	17 (2,1%)	10 (2,6%)	0,68
СРПВ-Вср., м/с	8,0±1,8	7,8±1,7	0,2
СРПВ-В (+), n (%)	77 (10,3%)	42 (11,4%)	0,61
ТИМср., мм	0,68±0,17	0,65±0,15	0,001
ТИМ (+), n (%)	52 (8,6%)	10 (3,2%)	0,001

*- под дислипидемией тут и далее подразумевается ОХ>4,9 ммоль/л и/или ЛПНП>3,0 ммоль/л и/или терапия статинами

Таким образом, средние значения ТИМ и САВИ были значимо выше у лиц с АГ и дислипидемией, а средние значения ТИМ – еще и у лиц с СД. Средние значения СРПВ-В были значимо выше только у лиц с АГ, а средние значения ЛПИ – только у курящих.

В рамках оценки средних значений факторов сердечно-сосудистого риска при нормальных и патологических значениях маркеров субклинического поражения артерий было выявлено, что лица с повышенным индексом САВИ старше, а также имеют значимо более высокие цифры АД (Таблица 13).

Таблица 13 – Средние значения факторов сердечно-сосудистого риска при патологических и нормальных значениях САВИ

Показатель	САВИ (+)	САВИ (-)	p
------------	----------	----------	---

Возраст, лет	52,5±9,8	44,0±11,3	<0,001
Мочевая кислота, мкмоль/л	310,8±83,4	303,2±90,3	0,35
САД, мм рт.ст.	136,7±21,9	126,9±18,5	<0,001
ДАД, мм рт.ст.	82,5±12,4	78,3±11,6	<0,001
ОХ, ммоль/л	5,5±1,0	5,4±1,1	0,67
ЛПНП, ммоль/л	3,4±0,9	3,4±1,0	0,90
ЛПВП, ммоль/л	1,4±0,4	1,4±0,3	0,83
ТГ, ммоль/л	1,4±0,9	1,3±0,9	0,25
ИМТ, кг/м ²	2,68±4,68	2,68±5,19	0,97
Глюкоза, ммоль/л	5,3±1,1	5,2±1,0	0,29
Лептин, нг/мл	11,3 [4,6; 21,9]	11,9 [5,3; 23,5]	0,49
Адипонектин, нг/мл	9,6 [6,2; 14,6]	9,5 [5,8; 15,5]	0,96
Альбумин/креатинин соотношение в моче, мг/г	6,5 [3,9; 10,0]	6,3 [3,7; 10,9]	0,88
Инсулин, ммоль/л	64,9 [43,7; 86,0]	58,7 [42,2; 91,6]	0,55

При анализе групп пациентов с нормальными и сниженными значениями ЛПИ значимых различий получено не было (Таблица 14).

Таблица 14 – Средние значения факторов сердечно-сосудистого риска при патологических и нормальных значениях ЛПИ

Показатель	ЛПИ (+)	ЛПИ (-)	p
Возраст, лет	45,0±10,5	45,0±11,5	0,97
Мочевая кислота, мкмоль/л	297,6±100,7	304,1±89,4	0,70
САД, мм рт.ст.	127,9±17,5	128,0±19,2	0,98
ДАД, мм рт.ст.	79,6±11,3	78,8±11,8	0,70
ОХ, ммоль/л	5,3±1,3	5,4±1,1	0,43
ЛПНП, ммоль/л	3,3±1,2	3,5±1,0	0,43
ЛПВП, ммоль/л	1,4±0,4	1,4±0,3	0,93
ТГ, ммоль/л	1,3±0,8	1,3±0,9	0,77
ИМТ, кг/м ²	2,62±5,38	2,68±5,13	0,54
Глюкоза, ммоль/л	5,4±2,1	5,2±0,9	0,34
Лептин, нг/мл	8,8 [4,5; 15,6]	12,1 [5,3; 23,1]	0,40
Адипонектин, нг/мл	10,4 [6,4; 15,4]	9,5 [5,8; 15,5]	0,67

Альбумин/креатинин соотношение в моче, мг/г	5,7 [3,4; 9,6]	6,3 [3,7; 11,0]	0,39
Инсулин, ммоль/л	62,1 [47,7; 100,5]	59,2 [42,3; 91,0]	0,77

Лица с повышением СРПВ-В были старше, кроме того имели значимо инсулина (Таблица 15).

Таблица 15 – Средние значения факторов сердечно-сосудистого риска при патологических и нормальных значениях СРПВ-В

Показатель	СРПВ-В (+)	СРПВ-В (-)	p
Возраст, лет	47,3±11,2	44,1±11,5	0,004
Мочевая кислота, мкмоль/л	308,4±76,7	301,8±90,7	0,45
САД, мм рт.ст.	126,4±17,7	127,3±18,5	0,60
ДАД, мм рт.ст.	77,7±10,5	78,5±11,7	0,46
ОХ, ммоль/л	5,4±1,1	5,4±1,1	0,90
ЛПНП, ммоль/л	3,5±1,0	3,4±1,0	0,43
ЛПВП, ммоль/л	1,3±0,3	1,4±0,3	0,08
ТГ, ммоль/л	1,3±0,8	1,3±0,9	0,80
ИМТ, кг/м ²	2,73±4,56	2,65±5,05	0,07
Глюкоза, ммоль/л	5,2±0,8	5,2±0,9	0,60
Лептин, нг/мл	13,6 [6,8; 26,4]	11,3 [4,9; 21,8]	0,06
Адипонектин, нг/мл	9,1 [5,7; 15,2]	9,7 [5,9; 15,6]	0,65
Альбумин/креатинин соотношение в моче, мг/г	5,9 [3,7; 10,4]	6,3 [3,6; 10,9]	0,54
Инсулин, ммоль/л	64,5 [48,9; 96,7]	57,1 [40,7; 87,0]	0,006

Наибольшее количество различий в характеристиках групп были выявлены при анализе данных ТИМ: лица с увеличением ТИМ, помимо более старшего возраста, имели значимое повышение уровня АД, ОХ, ЛПНП, ТГ, ИМТ, лептина и снижение ЛПВП, адипонектина (Таблица 16).

Таблица 16 – Средние значения факторов сердечно-сосудистого риска при патологических и нормальных значениях ТИМ

Показатель	ТИМ (+)	ТИМ (-)	p
Возраст, лет	56,5±6,8	44,4±11,5	<0,001
Мочевая кислота, мкмоль/л	319,9±77,4	307,5±96,5	0,26
САД, мм рт.ст.	136,4±21,6	126,7±19,4	<0,001
ДАД, мм рт.ст.	83,1±11,9	78,5±12,0	0,001
ОХ, ммоль/л	5,8±1,3	5,4±1,2	0,001
ЛПНП, ммоль/л	3,8±1,1	3,4±1,0	<0,001
ЛПВП, ммоль/л	1,3±0,3	1,4±0,4	0,015
ТГ, ммоль/л	1,6±0,9	1,3±0,8	<0,001
ИМТ, кг/м ²	2,93±4,19	2,69±5,35	<0,001
Глюкоза, ммоль/л	5,4±1,1	5,2±0,9	0,08
Лептин, нг/мл	16,0 [7,1; 27,1]	11,3 [4,8; 21,1]	0,02
Адипонектин, нг/мл	8,0 [4,8; 12,8]	9,2 [5,8; 15,1]	0,03
Альбумин/креатинин соотношение в моче, мг/г	7,4 [2,9; 11,1]	6,2 [3,9; 10,7]	0,97
Инсулин, ммоль/л	68,5 [46,3; 101,2]	56,1[38,8; 87,0]	0,006

Оценка связи показателей субклинического поражения артерий, адипокинов и других циркулирующих факторов сердечно-сосудистого риска с традиционными факторами риска была выполнена как при помощи линейной логистической регрессии, так и многофакторным регрессионным анализом.

При оценке данных линейного регрессионного анализа были выявлены следующие значимые ассоциации (Таблица 17).

Таблица 17 – Связь показателей субклинического поражения артерий с традиционными факторами сердечно-сосудистого риска

Показатель	CAVI	СРПВ-В	ТИМ	ЛПИ
Возраст	$\beta=0,03$, $p=0,01$ 95%ДИ [0,03-0,06]	–	$\beta=0,04$, $p<0,001$ 95%ДИ [0,03-0,07]	–
ИМТ	–	–	–	–

ОТ	—	—	$\beta=0,19, p=0,004$ 95%ДИ [0,10-0,34]	—
САД	$\beta=0,03, p<0,001$ 95%ДИ [0,02-0,06]	—	$\beta=0,21, p<0,001$ 95%ДИ [0,17-0,34]	—
ДАД	—	—	—	—
ОХ	—	—	$\beta=0,25, p=0,04$ 95%ДИ [0,11-0,62]	—
ЛПНП	—	—	—	—
ЛПВП	—	—	$\beta=-0,15, p=0,003$ 95%ДИ [-0,98-(-0,10)]	—
Глюкоза	—	—	—	—

*— «—» не значимо

При анализе данных у мужчин значимых ассоциаций получено не было. У женщин, помимо связи ТИМ с САД, ОТ, ОХ и ЛПВП, были получены данные об ассоциации CAVI с уровнем ОХ и ЛПНП (Таблица 18).

Таблица 18 – Связь показателей субклинического поражения артерий с традиционными факторами сердечно-сосудистого риска у женщин

Показатель	CAVI	СРПВ-В	ТИМ	ЛПИ
Возраст	$\beta=0,03, p<0,001$ 95%ДИ [0,02-0,08]	—	$\beta=0,04, p<0,001$ 95%ДИ [0,03-0,06]	—
ИМТ	—	—	—	—
ОТ	—	—	$\beta=0,19, p<0,001$ 95%ДИ [0,11-0,24]	—
САД	$\beta=0,02, p<0,001$ 95%ДИ [0,01-0,06]	—	$\beta=0,30, p<0,001$ 95%ДИ [0,01-0,45]	—
ДАД	—	—	—	—
ОХ	$\beta=0,15, p=0,009$ 95%ДИ [0,13-0,38]	—	$\beta=0,48, p=0,005$ 95%ДИ [0,17-0,97]	—
ЛПНП	$\beta=0,38, p=0,003$ 95%ДИ [0,19-0,93]	—	—	—

ЛПВП	—	—	$\beta=-0,27$, $p<0,001$ 95%ДИ [-0,154-(-0,015)]	—
Глюкоза	—	—	—	—

*— «—» не значимо

По результатам множественного регрессионного анализа, выполненного с поправкой на возраст, были выявлены определяющие факторы субклинического поражения артерий.

Вероятность иметь повышение CAVI выше у лиц с АГ, старшего возраста, а также у лиц мужского пола (Таблица 19).

Таблица 19 – Результаты множественного логистического регрессионного анализа для оценки детерминант повышения индекса CAVI

Показатель	ОШ	95% ДИ	p
Возраст	1,09	1,07-1,11	<0,001
Мужской пол	1,74	1,24-2,45	<0,001
Курение	0,98	0,81-1,19	0,98
Ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м ²)	0,56	0,35-0,89	0,07
Ожирение (ОТ ≥ 80 у женщин и ≥ 94 см у мужчин)	0,68	0,42-1,11	0,12
Ожирение (ОТ ≥ 88 у женщин и ≥ 102 см у мужчин)	1,11	0,66-1,89	0,69
АГ	3,73	2,61-5,32	<0,001
Гиперхолестеринемия (ОХ $>4,9$ ммоль/л)	0,65	0,44-0,95	0,06
Гипертриглицеридемия (ТГ $>1,7$ ммоль/л)	1,18	0,77-1,80	0,45
ЛПВП у мужчин $< 1,0$ и у женщин $< 1,2$ ммоль/л	1,06	0,70-1,59	0,79
Гипергликемия (глюкоза $>5,6$ ммоль/л)	0,97	0,65-1,44	0,87
Сахарный диабет	0,89	0,49-1,64	0,73

При оценке гендерных особенностей различий получено не было: только возраст и АГ являлись детерминантами вероятного повышения CAVI (Таблицы 20-21).

Таблица 20 – Результаты множественного логистического регрессионного анализа для оценки детерминант повышения индекса CAVI у мужчин

Показатель	ОШ	95% ДИ	P
Возраст	1,12	1,08-1,15	<0,001
Курение	1,09	0,80-1,5	0,59
Ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м ²)	0,33	0,14-0,78	0,07
Ожирение (ОТ ≥ 94 см)	0,84	0,38-1,84	0,66
Ожирение (ОТ ≥ 102 см)	1,82	0,72-4,58	0,21
АГ	5,92	3,27-10,74	<0,001
Гиперхолестеринемия (ОХ $>4,9$ ммоль/л)	0,60	0,33-1,12	0,11
ТГ $> 1,7$ ммоль/л	0,77	0,39-1,52	0,45
ЛПВП $< 1,0$ ммоль/л	1,09	0,53-2,26	0,81
Гипергликемия (глюкоза $>5,6$ ммоль/л)	0,58	0,31-1,10	0,10
Сахарный диабет	1,77	0,52-6,01	0,36

Таблица 21 – Результаты множественного логистического регрессионного анализа для оценки детерминант повышения индекса CAVI у женщин

Показатель	ОШ	95% ДИ	P
Возраст	1,07	1,04-1,10	<0,001
Курение	0,83	0,63-1,1	0,20
Ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м ²)	0,67	0,37-1,22	0,19

Ожирение (ОТ \geq 80 см)	0,67	0,35-1,28	0,22
Ожирение (ОТ \geq 88 см)	0,91	0,46-1,79	0,78
АГ	2,63	1,67-4,15	<0,001
Гиперхолестеринемия (ОХ $>4,9$ ммоль/л)	0,68	0,41-1,12	0,13
ТГ $> 1,7$ ммоль/л	1,59	0,91-2,78	0,101
ЛПВП $< 1,2$ ммоль/л	0,98	0,59-1,65	0,95
Гипергликемия (глюкоза $>5,6$ ммоль/л)	1,32	0,78-2,24	0,30
Сахарный диабет	0,68	0,33-1,39	0,29

При поиске маркеров повышения СРПВ-В значимых детерминант выявлено не было (Таблица 22).

Таблица 22 – Результаты множественного логистического регрессионного анализа для оценки детерминант повышения СРПВ-В

Показатель	ОШ	95% ДИ	P
Возраст	1,03	1,01-1,05	0,05
Женский пол	0,99	0,67-1,46	0,95
Курение	0,96	0,77-1,19	0,19
Ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м ²)	1,01	0,61-1,69	0,96
Ожирение (ОТ ≥ 80 у женщин и ≥ 94 см у мужчин)	1,35	0,83-2,21	0,23
Ожирение (ОТ ≥ 88 у женщин и ≥ 102 см у мужчин)	0,84	0,49-1,45	0,53
АГ	1,21	0,83-1,77	0,32
Гиперхолестеринемия (ОХ $>4,9$ ммоль/л)	0,68	0,46-1,01	0,06
Гипертриглицеридемия (ТГ $>1,7$ ммоль/л)	1,01	0,63-1,62	0,96
ЛПВП у мужчин $< 1,0$ и у женщин $< 1,2$ ммоль/л	0,94	0,61-1,43	0,76

Гипергликемия (глюкоза >5,6 ммоль/л)	1,37	0,89-2,10	0,15
Сахарный диабет	1,87	0,73-4,79	0,19

При проведении гендерного анализа возможных детерминант повышения СРПВ-В значимых предикторов также не было выявлено.

В ходе анализа для оценки детерминант повышения ЛПИ значимых предикторов выявлено не было (Таблица 23).

Таблица 23 – Результаты множественного логистического регрессионного анализа для оценки детерминант повышения ЛПИ

Показатель	ОШ	95% ДИ	p
Возраст	1,01	0,97-1,05	0,68
Женский пол	1,13	0,52-2,43	0,76
Курение	1,09	0,72-1,65	0,68
Ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м ²)	1,78	0,59-5,31	0,30
Ожирение (ОТ ≥ 80 у женщин и ≥ 94 см у мужчин)	0,30	0,08-1,09	0,07
Ожирение (ОТ ≥ 88 у женщин и ≥ 102 см у мужчин)	1,75	0,44-7,05	0,42
АГ	0,96	0,45-2,01	0,91
Гиперхолестеринемия (ОХ $>4,9$ ммоль/л)	1,19	0,55-2,63	0,65
Гипертриглицеридемия (ТГ $>1,7$ ммоль/л)	0,89	0,36-2,23	0,81
ЛПВП у мужчин $< 1,0$ и у женщин $< 1,2$ ммоль/л	1,14	0,49-2,61	0,76
Гипергликемия (глюкоза $>5,6$ ммоль/л)	0,77	0,31-1,89	0,57
Сахарный диабет	0,76	0,22-2,63	0,66

При проведении гендерного анализа значимых детерминант повышения ЛПИ не было выявлено ни у мужчин, ни у женщин.

При оценке детерминант увеличения ТИМ были получены данные о том, что вероятность наличия увеличения ТИМ выше у лиц с АГ, старшего возраста, а также у лиц мужского пола (Таблица 24).

Таблица 24 – Результаты множественного логистического регрессионного анализа для оценки детерминант увеличения ТИМ

Показатель	ОШ	95% ДИ	p
Возраст	1,13	1,09-1,17	<0,001
Мужской пол	2,06	1,41-3,01	<0,001
Курение	0,97	0,77-1,23	0,81
Ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м ²)	0,88	0,48-1,58	0,65
Ожирение (ОТ ≥ 80 у женщин и ≥ 94 см у мужчин)	2,17	0,91-5,16	0,08
Ожирение (ОТ ≥ 88 у женщин и ≥ 102 см у мужчин)	1,31	0,66-2,63	0,44
АГ	2,88	1,72-4,80	<0,001
Гиперхолестеринемия (ОХ $>4,9$ ммоль/л)	1,03	0,58-1,82	0,91
Гипертриглицеридемия (ТГ $>1,7$ ммоль/л)	1,78	0,99-3,19	0,05
ЛПВП у мужчин $< 1,0$ и у женщин $< 1,2$ ммоль/л	1,17	0,67-2,05	0,59
Гипергликемия (глюкоза $>5,6$ ммоль/л)	0,55	0,30-1,01	0,07
Сахарный диабет	0,87	0,41-1,83	0,71

При проведении гендерного анализа значимых различий получено не было: АГ и возраст явились детерминантами возможного утолщения ТИМ (Таблицы 25-26).

Таблица 25 – Результаты множественного логистического регрессионного анализа для оценки детерминант увеличения ТИМ у мужчин

Показатель	ОШ	95% ДИ	P
Возраст	1,14	1,08-1,20	<0,001
Курение	1,31	0,92-1,86	0,13
Ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м ²)	1,89	0,61-5,85	0,27
Ожирение (ОТ ≥ 94 см)	2,57	0,82-8,04	0,11
Ожирение (ОТ ≥ 102 см)	0,39	0,12-1,29	0,13
АГ	2,72	1,19-6,22	0,02
Гиперхолестеринемия (ОХ $>4,9$ ммоль/л)	1,11	0,46-2,66	0,82
ТГ $> 1,7$ ммоль/л	1,57	0,64-3,89	0,33
ЛПВП $< 1,0$ ммоль/л	0,84	0,34-2,12	0,72
Гипергликемия (глюкоза $>5,6$ ммоль/л)	0,47	0,19-1,15	0,09
Сахарный диабет	0,62	0,19-1,97	0,42

Таблица 26 – Результаты множественного логистического регрессионного анализа для оценки детерминант увеличения ТИМ у женщин

Показатель	ОШ	95% ДИ	P
Возраст	1,12	1,07-1,18	<0,001
Курение	0,73	0,51-1,02	0,07
Ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м ²)	0,72	0,35-1,45	0,35
Ожирение (ОТ ≥ 80 см)	2,93	0,56-15,27	0,20
Ожирение (ОТ ≥ 88 см)	2,29	0,86-6,10	0,09
АГ	2,98	1,55-5,74	0,001

Гиперхолестеринемия (ХО ₂ >4,9 ммоль/л)	1,06	0,49-2,27	0,89
ТГ> 1,7 ммоль/л	1,82	0,85-3,89	0,12
ЛПВП < 1,2 ммоль/л	1,29	0,62-2,73	0,50
Гипергликемия (глюкоза >5,6 ммоль/л)	0,57	0,24-1,36	0,21
Сахарный диабет	1,36	0,49-3,73	0,56

Подводя итоги оценки данных логистического регрессионного анализа, можно говорить о том, что вероятность наличия повышенных значений как CAVI, так и ТИМ выше у мужчин, лиц старшего возраста и при наличии АГ.

3.1.5. Согласованность методов оценки субклинического поражения артерий

Корреляции показателей CAVI с СРПВ-В и ЛПИ, а также СРПВ-В и ТИМ оказались значимыми ($p<0,0001$), как и CAVI, и ТИМ ($p=0,003$), однако слабыми, о чем свидетельствуют коэффициенты корреляции: $r=0,17$, $r=0,13$, $r=0,13$ и $r=0,11$ (Таблица 27).

Таблица 27 – Корреляционный анализ связи методов оценки субклинического поражения артерий между собой

Показатель	CAVI	СРПВ-В	ЛПИ	ТИМ
CAVI	-	0,17 ($p<0,001$)	0,13 ($p<0,001$)	0,11 ($p=0,003$)
СРПВ-В		-	0,03 ($p=0,32$)	0,13 ($p<0,001$)
ЛПИ			-	0,04 ($p=0,311$)
ТИМ				-

Была проанализирована попарная связь различных методов диагностики субклинического поражения артерий. Из Таблицы 28 видно, что при

сопоставлении методик СРПВ-В и САВИ значимой корреляции получено не было.

Таблица 28 – Связь методик определения СРПВ-В и САВИ (дели в %)

Показатель	СРПВ-В (-)	СРПВ (+)	Всего
САВИ (-)	981 (88,1%)	118 (84,9%)	1099 (87,7%)
САВИ (+)	133 (11,9%)	21 (15,1%)	154 (12,3%)
Всего	1114	139	1253

Коэффициент корреляции Спирмена (Ps) = 0,28, коэффициент согласия «каппа»= 0,03

При анализе методик определения ЛПИ и САВИ значимой корреляции также не было обнаружено (Таблица 29).

Таблица 29 – Связь методик определения ЛПИ и САВИ (дели в %)

Показатель	ЛПИ (-)	ЛПИ (+)	Всего
САВИ (-)	1163 (87,5%)	24 (70,6%)	1187 (87,1%)
САВИ (+)	166 (12,5%)	10 (29,4%)	176 (12,9%)
Всего	1329	34	1363

Коэффициент корреляции Спирмена (Ps) = 0,004, коэффициент согласия «каппа»= 0,06

Анализ соотношения между собой методик определения ТИМ и САВИ не выявил значимой корреляции (Таблица 30).

Таблица 30 – Связь методик определения ТИМ и САВИ (дели в %)

Показатель	ТИМ (-)	ТИМ (+)	Всего
САВИ (-)	703 (93,1%)	30 (81,1%)	733 (92,6%)
САВИ (+)	52 (6,9%)	7 (18,9%)	59 (7,4%)
Всего	755	37	792

Коэффициент корреляции Спирмена (Ps) = 0,007, коэффициент согласия «каппа» = 0,09

При оценке соотношения значений СРПВ-В как с ЛПИ, так и с ТИМ значимых корреляций получено не было (Таблицы 31-32).

Таблица 31 – Связь методик определения ЛПИ и СРПВ-В (дели в %)

Показатель	ЛПИ (-)	ЛПИ (+)	Всего
СРПВ-В (-)	1090 (89,0%)	25 (86,2%)	1115 (88,9%)
СРПВ-В (+)	135 (11,0%)	4 (13,8%)	139 (11,1%)
Всего	1225	29	1254

Коэффициент корреляции Спирмена (Ps) = 0,64, коэффициент согласия «каппа»= 0,01

Таблица 32 – Связь методик определения ТИМ и СРПВ-В (дели в %)

Показатель	ТИМ (-)	ТИМ (+)	Всего
СРПВ-В (-)	638 (89,5%)	29 (85,3%)	667 (89,3%)
СРПВ-В (+)	75 (10,5%)	5 (14,7%)	80 (10,7%)
Всего	713	34	747

Коэффициент корреляции Спирмена (Ps) = 0,44, коэффициент согласия «каппа»= 0,03

Анализ соотношения методик определения ТИМ и ЛПИ не показал наличия значимой корреляции между ними (Таблица 33).

Таблица 33 – Связь методик определения ТИМ и ЛПИ (дели в %)

Показатель	ТИМ (-)	ТИМ (+)	Всего
ЛПИ (-)	742 (98,3%)	35 (94,6%)	777 (98,1%)
ЛПИ (+)	13 (1,7%)	2 (5,4%)	15 (1,9%)
Всего	755	37	792

Коэффициент корреляции Спирмена (Ps) = 0,11, коэффициент согласия «каппа»= 0,05

Таким образом, анализ соотношения между собой методик определения субклинического поражения артерий не выявил значимых корреляций.

3.2. Результаты сравнительного анализа показателей сосудистой жесткости (Сфигмокор и Васера, выборка – 452 пациента)

3.2.1. Общая характеристика выборки

В данную часть исследования было включено 452 человека в возрасте от 25 до 64 лет. Основные показатели, характеризующие выборку, представлены в Таблице 34.

Таблица 34 – Характеристика выборки

Показатель	Все (n=452)	Мужчины (n=203)	Женщины (n=249)	p (муж vs жен)
Возраст, лет	43,9±10,3	43,1±10,3	44,6±10,1	0,11
Рост, см	—	178,5±7,4	164,8±6,3	NA
Вес, кг	—	88,7±15,3	72,3±16,4	NA
ИМТ, кг/м ²	27,1±5,2	27,8±4,2	26,6±5,8	0,01
ИМТ≥30 кг/м ² , n (%)	115 (25,4%)	52 (26,1%)	63 (24,9%)	0,42
ОТ, см	—	96,3±12,6	83,8±13,6	NA
ОТ≥80 у жен и ≥94 см у муж, n (%)	238 (53,6%)	99 (50,3%)	139(56,3)	0,12
САД, мм рт.ст.	128,5±18,6	134,0±16,0	124,0±19,3	<0,0001
ДАД, мм рт.ст.	78,8±12,4	81,8±11,9	76,3±12,2	<0,0001
АГ, n (%)	162 (36,0%)	80(40,3%)	80 (31,8%)	0,03
ОХ, ммоль/л	5,47±1,12	5,43±1,06	5,50±1,18	0,03
ОХ>4,9 ммоль/л, n (%)	245 (54,4%)	115 (58,4%)	130 (51,4%)	0,08
ЛПНП, ммоль/л	3,58±1,02	3,63±0,94	3,53±1,08	0,13
ЛПНП>3,0 ммоль/л, n (%)	319 (70,9%)	155 (78,7%)	164 (64,8%)	0,001
ЛПВП, ммоль/л	1,33±0,32	1,19±0,26	1,44±0,32	NA
ЛПВП у муж <1,0 и у жен <1,2 ммоль/л, n (%)	141 (31,2%)	53 (26,9%)	88 (34,8%)	0,04
ТГ, ммоль/л	1,30±0,86	1,47±1,00	1,16±0,70	<0,0001
ТГ>1,7 ммоль/л, n (%)	90 (19,9%)	59 (29,9%)	31 (12,3%)	<0,0001
Глюкоза, ммоль/л	5,40±1,04	5,62±1,31	5,23±0,72	<0,0001
Глюкоза 5,6-6,9 ммоль/л, n(%)	101 (22,3%)	58 (29,3%)	43 (17,0%)	0,001
Сахарный диабет, n (%)	23 (5,2%)	12 (6,6%)	10 (4,1%)	0,22

NA (Not Applicable) – нецелесообразность сравнения данных

Доля пациентов с АГ, гипертриглицеридемией, гипергликемией и повышением уровня ЛПНП была значимо выше среди мужчин, в то время как среди женщин чаще наблюдалось повышение уровня общего холестерина.

3.2.2. Распространенность повышения сосудистой жесткости

Как видно из Таблицы 35, при анализе данных у большинства пациентов (341 (75,4%)) не было выявлено признаков повышения сосудистой жесткости ни одним из методов. При оценке распространенности сосудистой жесткости по данным различных методов ее диагностики было выявлено, что незначимо чаще встречалось отклонение от референсных значений СРПВ-В (37 (8,2%)) по сравнению с САВИ (33 (7,3%)) и СРПВ-С (21 (4,6%)). Поражение артерий одновременно по данным нескольких методик чаще остальных регистрировалось по данным СРПВ-С и СРПВ-В - у 6 (1,3%) пациентов.

Таблица 35 – Распространенность повышения сосудистой жесткости по данным различных методов диагностики

СРПВ-В>10м/с	СРПВ-С>10м/с	САВИ≥9	n (%)
0	0	0	341 (75,4%)
+	0	0	37 (8,2%)
0	0	+	33 (7,3%)
0	+	0	21 (4,6%)
+	+	0	6 (1,3%)
0	+	+	3 (0,7%)
+	0	+	2 (0,4%)
+	+	+	0 (0%)
Итого			443 (100%)

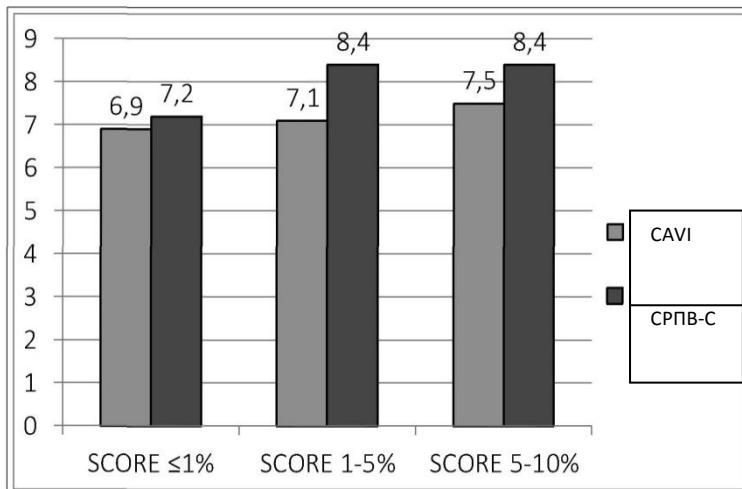
Как видно из представленных в Таблице 36 данных средние значения СРПВ-С и СРПВ-В были значимо выше у мужчин без значимых различий по распространённости маркеров повышенной сосудистой жесткости.

Таблица 36 – Показатели оценки сосудистой жесткости у мужчин и женщин

	Мужчины (n=199)	Женщины (n=253)	p
CAVI	7,02 (6,35; 7,98)	7,23 (6,43; 8,13)	0,45
CAVI \geq 9, n (%)	18 (9,1%)	22 (8,7%)	0,51
СРПВ-С, м/с	7,6 (6,8; 8,7)	7,1 (6,4; 8,0)	0,001
СРПВ-С>10 м/с, n (%)	15 (7,5%)	16 (6,3%)	0,37
СРПВ-В, м/с	7,6 (6,6; 8,5)	7,3 (6,2; 8,3)	0,006
СРПВ-В>10 м/с, n (%)	11 (5,5 %)	37 (14,6 %)	0,84

Среди мужчин риск SCORE более 10% был зафиксирован лишь у 4 пациентов. Среди женщин лиц с очень высоким риском (>10%) вовсе выявлено не было, а высокий риск (5-10%) был зафиксирован лишь у 2 пациентов. Как видно из диаграмм Рисунка 11 по мере нарастания сердечно-сосудистого риска значительно увеличивается только показатель СРПВ-С ($p<0,0001$), независимо от пола.

А. Мужчины.



Б. Женщины.

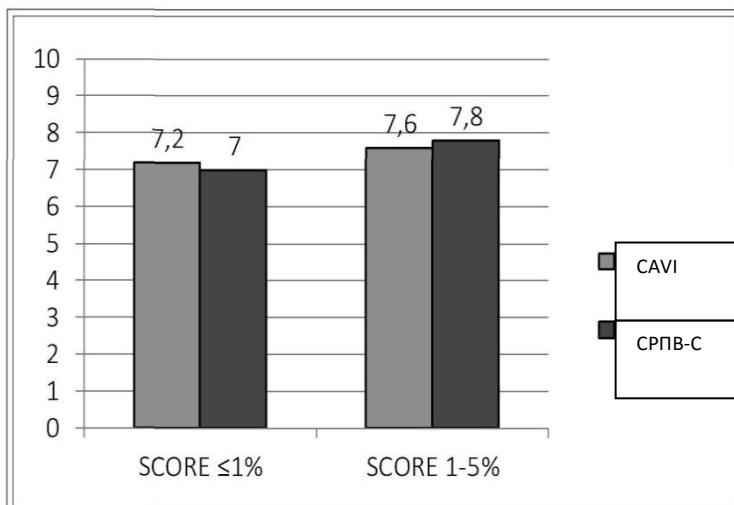


Рисунок 11 – Показатели сосудистой жесткости согласно группам риска SCORE у мужчин и женщин

3.2.3. Ассоциация сосудистой жесткости с факторами сердечно-сосудистого риска

Оценка связи показателей субклинического поражения артерий с традиционными факторами риска была выполнена как при помощи линейного анализа, так и многофакторного регрессионного анализа.

При построении линейной регрессионной модели с включением 8 показателей (возраст, ИМТ, ОТ, САД, ДАД, ЛПВП, ТГ, глюкоза) были выявлены значимые ассоциации возраста с СРПВ-С ($\beta=0,04$, $p<0,001$, 95%ДИ[0,002-0,012]), а также с CAVI ($\beta=0,02$, $p=0,01$, 95%ДИ[0,001-0,003]), независимо от пола. Показатели СРПВ-С и CAVI были значимо связаны с САД ($\beta=0,03$, $p<0,001$, 95%ДИ[0,003-0,008] и $\beta=0,17$, $p<0,001$, 95%ДИ[0,004-0,012] соответственно) и с уровнем глюкозы ($\beta=0,24$, $p=0,03$, 95%ДИ[0,042-0,074] и $\beta=0,19$, $p=0,04$, 95%ДИ[0,014-0,063] соответственно).

Как видно из Таблицы 37, среди мужчин при оценке СРПВ-С отмечалось наибольшее количество корреляций с традиционными факторами риска (возраст, ИМТ, ОТ, АД, ОХ и глюкоза), при анализе CAVI – только с возрастом и уровнем АД.

Таблица 37 – Связь показателей субклинического поражения артерий с традиционными факторами сердечно-сосудистого риска у мужчин

Показатель	CAVI	СРПВ-В	СРПВ-С
Возраст	$\beta=0,04$, $p<0,001$, 95%ДИ [0,01-0,05]	–	$\beta=0,13$, $p<0,001$, 95%ДИ [0,01-0,19]
ИМТ	–	–	$\beta=0,29$, $p<0,001$, 95%ДИ [0,11-0,49]
ОТ	–	–	$\beta=0,29$, $p<0,001$, 95%ДИ [0,12-0,32]
САД	$\beta=0,19$, $p<0,001$, 95%ДИ [0,01-0,20]	–	$\beta=0,39$, $p<0,001$, 95%ДИ [0,02-0,64]
ДАД	$\beta=0,15$, $p=0,04$, 95%ДИ [0,01-0,46]	–	$\beta=0,39$, $p<0,001$, 95%ДИ [0,01-0,82]
ОХ	–	–	$\beta=0,29$, $p<0,001$, 95%ДИ [0,18-0,37]
ЛПНП	–	–	–
ЛПВП	–	–	–
Глюкоза	–	–	$\beta=0,34$, $p=0,03$, 95%ДИ [0,12-0,98]

*– «–» не значимо

При анализе подгруппы женщин был получен более разнообразный спектр корреляций СРПВ-С и CAVI с факторами сердечно-сосудистого риска (Таблица 38).

Таблица 38 – Корреляции показателей субклинического поражения артерий с традиционными факторами сердечно-сосудистого риска у женщин

Показатель	CAVI	СРПВ-В	СРПВ-С
Возраст	$\beta=0,14$, $p<0,001$, 95%ДИ [0,01-0,16]	–	$\beta=0,12$, $p<0,001$, 95%ДИ [0,01-0,19]
ИМТ	–	–	$\beta=0,36$, $p<0,001$, 95%ДИ [0,01-0,46]
ОТ	–	–	$\beta=0,37$, $p<0,001$, 95%ДИ [0,12-0,39]
САД	$\beta=0,14$, $p<0,001$, 95%ДИ [0,04-0,19]	–	$\beta=0,52$, $p<0,001$, 95%ДИ [0,06-0,64]
ДАД	$\beta=0,09$, $p<0,001$, 95%ДИ [0,04-0,12]	–	$\beta=0,45$, $p<0,001$, 95%ДИ [0,01-0,064]

ОХ	$\beta=0,11, p=0,03,$ 95%ДИ [0,04-0,85]	–	$\beta=0,27, p=0,03, 95\%ДИ [0,04-0,83]$
ЛПНП	$\beta=0,09, p=0,03,$ 95%ДИ [0,03-0,94]	–	$\beta=0,29, p=0,03, 95\%ДИ [0,15-0,56]$
ЛПВП	–	–	$\beta=-0,12, p=0,04, 95\%ДИ [-0,026-(-0,005)]$
Глюкоза	$\beta=0,09, p=0,04,$ 95%ДИ [0,05-0,16]	–	$\beta=0,43, p=0,03, 95\%ДИ [0,12-0,76]$

*– «–» не значимо

Таким образом, по результатам линейного регрессионного анализа возраст и уровень АД были ассоциированы как с СРПВ-С, так и с САВИ, уровень гликемии – только с СРПВ-С. При проведении гендерного анализа большее многообразие корреляций было получено у женщин за счет ассоциации компонентов липидного спектра (ОХ, ЛПНП, ЛПВП) как с СРПВ-С, так и с САВИ. В остальном, как у мужчин, так и у женщин была получена связь СРПВ-С с такими факторами сердечно-сосудистого риска, как ИМТ, ОТ, уровень гликемии.

Также была выполнена множественная логистическая регрессия для всех трех методик определения сосудистой жесткости с целью оценки вероятности повышения показателей сосудистой жесткости при соотношении их с традиционными факторами сердечно-сосудистого риска.

При оценке детерминант повышения индекса САВИ были получены данные о том, что вероятность повышения САВИ выше у лиц с АГ (Таблица 39).

Таблица 39 – Результаты множественного логистического регрессионного анализа для оценки детерминант повышения индекса САВИ

Показатель	ОШ	95%ДИ	P
Возраст	1,02	0,98-1,05	0,41
Женский пол	0,86	0,42-1,74	0,67
Курение	0,24	0,12-6,85	0,54

Ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м ²)	0,80	0,29-2,22	0,67
Ожирение (ОТ ≥ 80 у женщин и ≥ 94 см у мужчин)	1,14	0,45-2,91	0,79
Ожирение (ОТ ≥ 88 у женщин и ≥ 102 см у мужчин)	1,19	0,41-3,45	0,75
АГ	3,31	1,25-10,58	0,03
Гиперхолестеринемия (ОХ $>4,9$ ммоль/л)	0,45	0,21-0,94	0,06
Гипертриглицеридемия (ТГ $>1,7$ ммоль/л)	0,49	0,15-1,57	0,23
ЛПВП у мужчин $< 1,0$ и у женщин $< 1,2$ ммоль/л	0,49	0,20-1,19	0,12
Гипергликемия (глюкоза $>5,6$ ммоль/л)	0,79	0,34-1,83	0,58
Сахарный диабет	0,46	0,42-3,58	0,12

При оценке данных с учетом гендерного признака значимой детерминантой повышенных значений САВИ у мужчин была АГ (Таблица 40), у женщин значимых предикторов выявлено не было.

Таблица 40 – Результаты множественного логистического регрессионного анализа для оценки детерминант повышения индекса САВИ у мужчин

Показатель	ОШ	95% ДИ	p
Возраст	1,02	0,97-1,07	0,42
Курение	0,26	0,24-0,64	0,52
Ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м ²)	0,46	0,10-2,12	0,32
Ожирение (ОТ ≥ 94 см)	0,91	0,17-4,98	0,91
Ожирение (ОТ ≥ 102 см)	2,54	0,42-15,35	0,31
АГ	3,29	1,06-10,29	0,04
Гиперхолестеринемия (ОХ $>4,9$ ммоль/л)	0,58	0,18-1,85	0,36
Гипертриглицеридемия (ТГ $> 1,7$ ммоль/л)	0,46	0,11-1,94	0,29
ЛПВП $< 1,0$ ммоль/л	0,32	0,06-1,69	0,18
Гипергликемия (глюкоза $>5,6$ ммоль/л)	0,85	0,28-2,58	0,77
Сахарный диабет	0,94	0,38-4,12	0,56

При оценке детерминант повышения СРПВ-С было выявлено, что вероятность увеличения СРПВ-С выше у лиц старшего возраста, с АГ и гипергликемией (Таблица 41).

Таблица 41 – Результаты множественного логистического регрессионного анализа для оценки детерминант повышения СРПВ-С

Показатель	ОШ	95% ДИ	P
Возраст	1,13	1,06-1,19	<0,001
Женский пол	1,15	0,48-2,78	0,75
Курение	0,80	0,50-1,26	0,33
Ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м ²)	0,79	0,25-2,48	0,68
Ожирение (ОТ ≥ 80 у женщин и ≥ 94 см у мужчин)	1,09	0,35-3,33	0,89
Ожирение (ОТ ≥ 88 у женщин и ≥ 102 см у мужчин)	0,33	0,09-1,17	0,09
АГ	11,24	3,75-34,95	<0,001
Гиперхолестеринемия (ОХ $>4,9$ ммоль/л)	0,83	0,27-2,58	0,75
Гипертриглицеридемия (ТГ $>1,7$ ммоль/л)	2,48	0,86-7,11	0,09
ЛПВП у мужчин $< 1,0$ и у женщин $< 1,2$ ммоль/л	1,08	0,35-3,33	0,89
Гипергликемия (глюкоза $>5,6$ ммоль/л)	2,54	1,05-6,17	0,04
Сахарный диабет	1,56	0,31-7,99	0,59

При проведении гендерного анализа были получены данные о том, что и у мужчин, и у женщин вероятность повышения СРПВ-С выше у лиц с АГ. Однако, кроме того, у мужчин была отмечена еще одна детерминанта повышения СРПВ-С - возраст (Таблицы 42-43).

Таблица 42 – Результаты множественного логистического регрессионного анализа для оценки детерминант повышения СРПВ-С у мужчин

Показатель	ОШ	95% ДИ	P
Возраст	1,25	1,10-1,43	0,001
Курение	0,79	0,41-1,51	0,48
Ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м ²)	0,09	0,01-0,86	0,04
Ожирение (ОТ ≥ 94 см)	1,73	0,26-11,37	0,57
Ожирение (ОТ ≥ 102 см)	0,21	0,02-1,78	0,15
АГ	26,44	3,51-58,22	0,001
Гиперхолестеринемия (ОХ $>4,9$ ммоль/л)	0,15	0,01-1,68	0,12
Гипертриглицеридемия (ТГ $> 1,7$ ммоль/л)	23,30	2,46-52,03	0,12
ЛПВП $< 1,0$ ммоль/л	0,24	0,03-2,37	0,22
Гипергликемия (глюкоза $>5,6$ ммоль/л)	11,35	1,62-49,49	0,02
Сахарный диабет	0,59	0,06-5,87	0,66

Таблица 43 – Результаты множественного логистического регрессионного анализа для оценки детерминант повышения СРПВ-С у женщин

Показатель	ОШ	95% ДИ	P
Возраст	1,07	0,99-1,16	0,11
Курение	0,89	0,47-1,67	0,71
Ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м ²)	2,13	0,45-10,18	0,34
Ожирение (ОТ ≥ 80 см)	0,68	0,12-3,90	0,67
Ожирение (ОТ ≥ 88 см)	0,44	0,06-3,02	0,40
АГ	13,59	2,69-59,44	0,002

Гиперхолестеринемия (ОХ>4,9 ммоль/л)	1,71	0,37-7,87	0,49
Гипертриглицеридемия (ТГ> 1,7 ммоль/л)	1,11	0,25-5,05	0,89
ЛПВП < 1,2 ммоль/л	1,38	0,29-6,60	0,69
Гипергликемия (глюкоза >5,6 ммоль/л)	2,10	0,59-7,52	0,25
Сахарный диабет	2,29	0,20-26,31	0,50

При оценке результатов поиска детерминант повышения СРПВ-В значимых детерминант получено не было (Таблица 44).

Таблица 44 – Результаты множественного логистического регрессионного анализа для оценки детерминант повышения СРПВ-В

Показатель	ОШ	95% ДИ	P
Возраст	1,03	1,00-1,07	0,05
Женский пол	0,69	0,36-1,34	0,28
Курение	0,75	0,72-1,34	0,21
Ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м ²)	1,39	0,52-3,68	0,51
Ожирение (ОТ ≥ 80 у женщин и ≥ 94 см у мужчин)	0,89	0,36-2,21	0,80
Ожирение (ОТ ≥ 88 у женщин и ≥ 102 см у мужчин)	1,23	0,43-3,50	0,69
АГ	1,11	0,56-2,19	0,76
Гиперхолестеринемия (ОХ>4,9 ммоль/л)	0,42	0,21-0,84	0,06
Гипертриглицеридемия (ТГ>1,7 ммоль/л)	0,46	0,16-1,34	0,15
ЛПВП у мужчин < 1,0 и у женщин < 1,2 ммоль/л	0,90	0,43-1,91	0,79
Гипергликемия (глюкоза >5,6 ммоль/л)	0,69	0,31-1,52	0,35
Сахарный диабет	1,14	0,37-3,12	0,25

При проведении гендерного анализа значимых детерминант повышения СРПВ-В не было выявлено ни у мужчин, ни у женщин.

Подводя итоги результатов логистической регрессии, очевидно, что у пациентов с АГ по сравнению с участниками с нормальными значениями АД вероятность наличия повышенных значений сосудистой жесткости по результатам оценки СРПВ-С была выше по сравнению с оценкой по САВИ. Высокие значения ОШ и широкий диапазон ДИ обусловлены, вероятно, немногочисленностью группы лиц без артериальной гипертензии, гипергликемии и гипертриглицеридемии, но с повышенной СРПВ-С. Ассоциация повышенной жесткости с возрастом и гипергликемией была зарегистрирована только по результатам СРПВ-С.

Ассоциаций СРПВ-В с факторами сердечно-сосудистого риска не было выявлено ни по данным линейного регрессионного анализа, ни по результатам множественной логистической регрессии.

3.2.4. Согласованность методов оценки сосудистой жесткости

Клинически значимых корреляций между показателями кфСРПВ-С, кфСРПВ-В и САВИ получено не было как у мужчин, так и у женщин.

Также был проведен попарный анализ различных методов диагностики сосудистой жесткости. Значимых связей показателей СРПВ-С выявлено не было ни с САВИ (Таблица 45), ни с СРПВ-В (Таблица 46). Анализ связи показателей СРПВ-В и САВИ в данном разделе не приводится, так как данные результаты были описаны выше на большей выборке (см. таблица 28).

Таблица 45 – Связь методик определения СРПВ-С и САВИ (доля в %)

Показатель	СРПВ-С (-)	СРПВ-С (+)	Всего
САВИ (-)	403 (91,2%)	38 (92,7%)	441 (91,3%)
САВИ (+)	39 (8,8%)	3 (7,3%)	42 (8,7%)
Всего	442	41	483

Коэффициент корреляции Спирмена (Ps) = 0,74, коэффициент согласия «каппа»=0,04

Таблица 46 – Связь методик определения СРПВ-С и СРПВ-В (доли в %)

Показатель	СРПВ-С (-)	СРПВ-С (+)	Всего
СРПВ-В (-)	385 (90,4%)	26 (81,3%)	411 (89,7%)
СРПВ-В (+)	41 (9,6%)	6 (18,8%)	47 (10,3%)
Всего	426	32	458

Коэффициент корреляции Спирмена (Ps) = 0,10, коэффициент согласия «каппа»= 0,06

3.3. Результаты расчета референсных величин CAVI для популяции жителей Санкт-Петербурга

Как известно, ранее был предложен следующий вариант ступенчатого порога (Милягина И.В. и др., 2008): при возрасте <30 лет - CAVI=7,6; при 30<=возраст<40 - CAVI=8,3; при возрасте>=40 - CAVI=9,0.

При оценке базовых характеристик показателей выше упоминалось о том, что CAVI в нашем исследовании имеет нормальное распределение. Как известно, нормальное распределение симметрично относительно среднего и обладает следующими свойствами: вероятность отклонения от среднего менее одного стандартного отклонения равно 68%, менее двух — 95%, менее трех — 99%. Следовательно, из-за симметрии распределения вероятность превышения одного стандартного отклонения равна $(100\%-68\%)/2=16\%$. Если не учитывать зависимость CAVI от возраста и пола, то, поскольку (согласно данным нашего исследования) среднее арифметическое равно 7,47, а стандартное отклонение — 1,38, «старый» порог - 9,0 был немного больше, чем среднее+стандартное отклонение=8,85, так как для всей выборки превышение порога не должно быть больше 16%. Действительно, превышение оказалось равным 13%: 175/1336 (число человек, имеющих по данным нашего исследования CAVI более 9,0/общее количество лиц, которым выполнялось определение CAVI). Предлагаемый «ступенчатый» порог связан с наличием зависимости от возраста. При взгляде на диаграмму Рисунка 12 хорошо видно, что теоретически и порог должен зависеть от возраста.

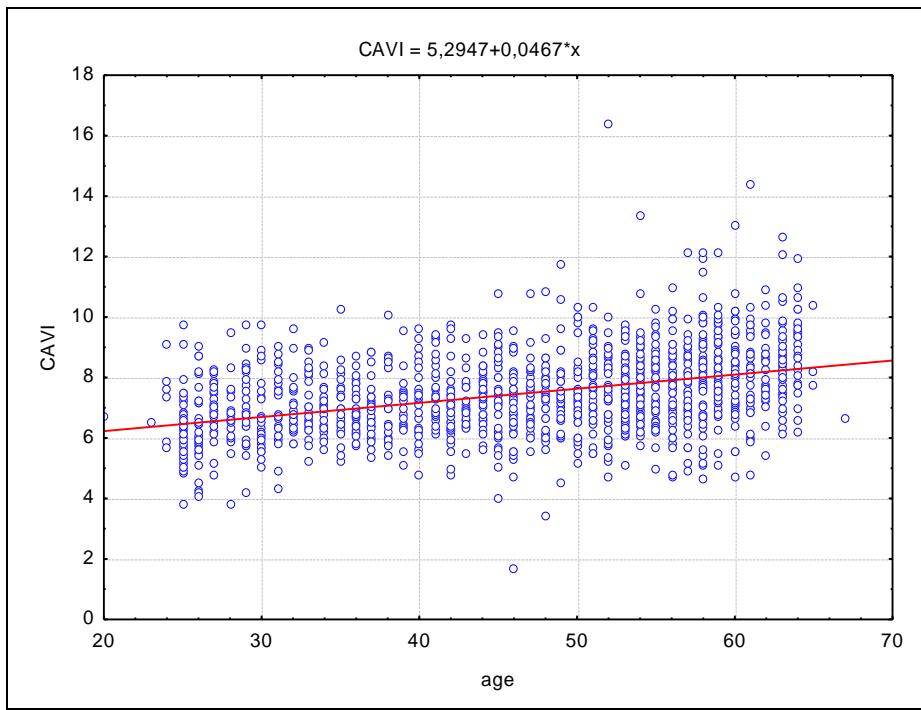


Рисунок 12 – Анализ зависимости показателя CAVI и возраста

Для исключения влияния возраста были проведены вычисления $dCAVI=CAVI-5,2947-age*0,0467$. После исключения из значений CAVI уравнения регрессии, была получена диаграмма без зависимости от возраста. Остатки имели почти нормальное распределение со средним, равным нулю, и стандартным отклонением, равным 1,27 (Рисунок 13).

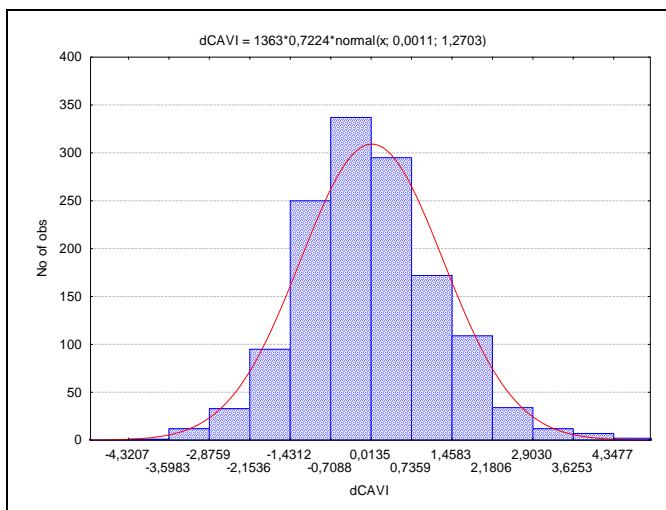


Рисунок 13 – Диаграмма распределения показателя CAVI

Видно, что распределение отклонений не совсем симметрично, поэтому справа необходима граница несколько большая, чем стандартное отклонение. Это хорошо видно из кумулятивной гистограммы (Рисунок 14).

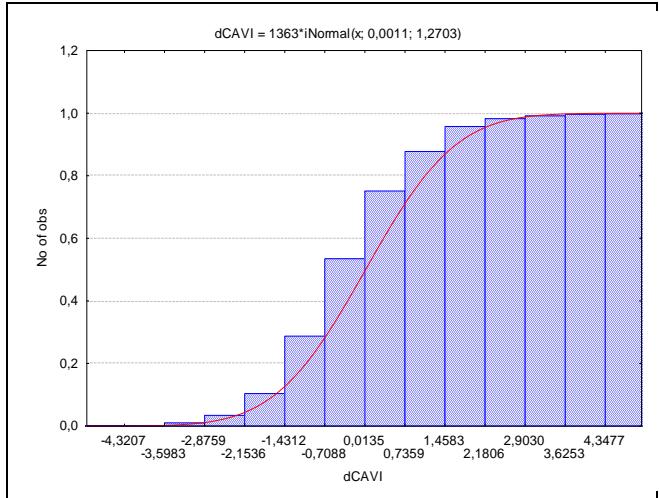


Рисунок 14 – Кумулятивная гистограмма CAVI с расположением остатков по мере возрастания

Чтобы сохранить те же 13–15% патологических случаев, была проведена линия «отсечения» путем сдвига линии регрессии на примерно 1,41 вверх, то есть «патологическими» были признаны случаи, когда $CAVI > 6,7 + 0,047 * age$. Показатель 6,7 был получен путем прибавления к 5,29, взятым из уравнения регрессии $CAVI = 5,2947 - age * 0,0467$, величины 1,41, являющейся квартилем уровня 0,87 (0,87: 100% - 13% = 87%): $5,29 + 1,41 = 6,7$.

Таким образом, стало возможным оценить пороги для десятилетних возрастных диапазонов путем вставки в уравнение $CAVI = CAVI > 6,7 + 0,047 * возраст$ различных возрастов:

20–30 лет — порог=7,88;

30–40 лет — порог=8,35;

40–50 лет — порог=8,82;

50–60 лет — порог=9,29;

60–70 лет — порог=9,76.

Видно, что эти пороги очень похожи на предлагаемые, кроме самой старшей возрастной группы.

Сравнение средних значений CAVI по возрастным подгруппам.

Было получено очевидное (поскольку регрессия статистически значима) статистически значимое различие ($p<0,0001$ по медианному критерию и критерию Краскела-Уоллиса). Критерий ANOVA использовать некорректно из-за больших выбросов в 3-й и 4-й подгруппах (Рисунок 15).

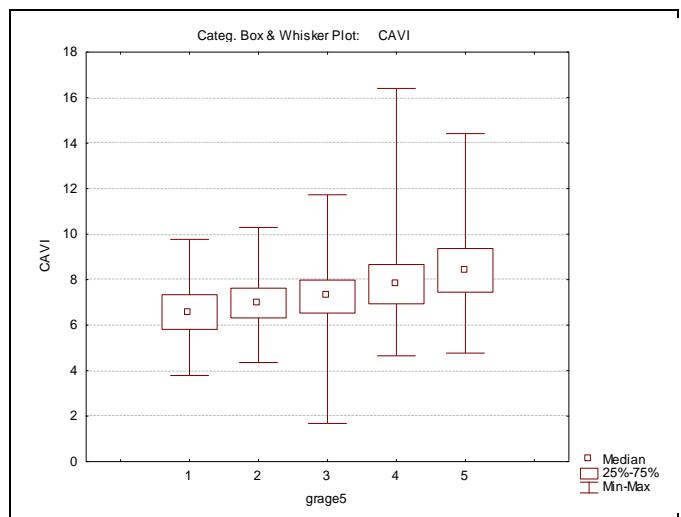


Рисунок 15 – Сравнение средних значений CAVI по возрастным подгруппам

Различие между всеми подгруппами сильнее ($p<0,01$), кроме подгрупп 2 vs 3 ($p=0,07$).

Таким образом, в Таблице 47 приведены референсные значения CAVI для различных возрастных групп жителей Санкт-Петербурга.

Таблица 47 – Медиана и квартили значений СAVI для различных возрастных групп

Возраст, лет	N	Медиана, (квартили)
21–30	185	6,5 (5,8; 7,3)
31–40	234	6,9 (6,3; 7,6)
41–50	323	7,3 (6,5; 8,0)
51–60	477	7,8 (6,9; 8,7)
61–70	136	8,4 (7,5; 9,4)

ГЛАВА 4. Обсуждение результатов исследования

По результатам нашего исследования отмечается невысокая распространенность субклинического поражения артерий в российской популяции, так как у 75% обследованных не отмечается признаков субклинического поражения артерий. Кроме того, в рамках оценки популяционного среза по результатам данной работы было получено небольшое количество лиц с высоким и очень высоким риском по шкале SCORE. В то же время достаточно многочисленной оказалась группа промежуточного риска как среди мужчин, так и среди женщин, требующая особого внимания с учетом парадокса Роуза [75].

Ранее в популяционных исследованиях в России данная проблема широко не освещалась. Кроме того, в целом можно отметить общемировую тенденцию к малочисленности публикаций относительно распространенности субклинического поражения в популяции, а также относительно распространенности различных групп сердечно-сосудистого риска согласно существующим оценочным шкалам риска. Лишь в 2014 году профессор А.Н. Рогоза с соавторами опубликовал данные о распространенности субклинического поражения артерий в относительно здоровой выборке жителей Томска в рамках исследования ЭССЕ-РФ (1348 человек): повышение сосудистой жесткости отмечалось у 37,8% обследованных согласно СРПВ с наложением аморфных датчиков (на аппарате Васера), у 16,6% - согласно CAVI, что выше показателей, полученных в нашем исследовании. При этом у 14,6% на повышенную жесткость указывали оба показателя, у 23,2% отмечалось повышение только СРПВ (Васера) и у 2,0% – только CAVI [1]. Сравнение с «золотым стандартом» определения жесткости сосудистой стенки в данной статье не проводилось, как не оценивались и маркеры субклинического атеросклероза, такие как ТИМ и ЛПИ. В остальных работах

оценка распространенности субклинического поражения артерий проводилась на когортах с различной нозологией.

По данным нашей выборки, где анализировались результаты одновременной оценки СРПВ-С, СРПВ-В, CAVI и ЛПИ, наиболее часто субклиническое поражение артерий наблюдалось по данным CAVI. В выборке, где в анализ также было включено определение ТИМ, именно эта методика стала самой частой по выявляемости субклинического поражения артерий. Стоит отметить, что в популяции частота снижения ЛПИ оказалась минимальной. Из данных мировой литературы следует упомянуть опубликованные результаты популяционного исследования жителей Шотландии в 2008 году о распространенности снижения ЛПИ: так, у 10,9 % обследованных ЛПИ оказался равным 0,9 и менее; кроме того, снижение ЛПИ чаще наблюдалось у женщин (13,9 %) в сравнении с мужчинами (7,3 %), что значительно превосходит по частоте результаты в нашей популяции у обоих полов [69].

Крупных эпидемиологических исследований по количественной оценке различных групп риска по шкале SCORE в российской популяции не проводилось. В 2008 году были опубликованы показатели средних значений риска по шкале SCORE в когорте служащих – мужчин, которые составили $3,8 \pm 0,3\%$ [10]. В 2011 году было выполнена оценка среднего суммарного 10-летнего риска населения Москвы, Санкт-Петербурга и Чувашии, который составил 7,9%, 7,0% и 7,23% для мужчин и 3,9%, 4,5% и 3,5% для женщин соответственно [3]. Однако, в обеих работах не проводилась оценка соотношения лиц в различных группах риска. Если исследование, выполненное в Чувашской республике, относительно сопоставимо с нашим по количеству пациентов и возрастному составу (возрастной диапазон 30-74, количество пациентов – 1123), то к недостаткам исследования Н.А.Чепурина с соавторами с точки зрения данных эпидемиологического масштаба можно отнести небольшую выборку пациентов (174 пациента), а также анализ специфической

выборки (когорты служащих). В Болгарии в 2008 году была проведена оценка сердечно – сосудистого риска по шкале SCORE в популяции (3810 пациентов), по результатам которой 48,7% обследованных оказались в группе высокого риска и 24,4% очень высокого риска по шкале SCORE, что значительно выше показателей, полученных в нашем исследовании [23].

Говоря о данных мировой литературы, наиболее значимыми представляются следующие два исследования. По результатам популяционного исследования в Норвегии в 2003 году 22,5% женщин и 85,9% мужчин в возрастной группе 40-50 лет имели высокий риск фатальных сердечно – сосудистых событий по шкале SCORE, а в группе 50-60 лет 39,5% и 88,7% - у женщин и мужчин соответственно [28]. В нашем же исследовании были получены следующие данные: 2,3% мужчин и 0,1% женщин в возрастной группе 45-54 лет имеют высокий риск, а в группе 55-64 лет – 13,3% и 2,7% у мужчин и женщин соответственно. В США в ходе популяционного обследования 13769 лиц была выполнена оценка сердечно – сосудистого риска согласно алгоритму оценки риска ассоциации NCEP/ATP III, по данным которого у 81,7% лиц 10-летний риск развития ИБС составил менее 10%, у 15,5% – 10-20% и у 2,9% обследованных – более 20%. Сопоставление с данными нашего исследования затруднительно ввиду того, что применялась другая шкала оценки сердечно – сосудистого риска, однако, можно отметить, что в нашем исследовании доля лиц с низким, промежуточным, высоким и очень высоким риском составила 60,6%, 31,0%, 6,2% и 2,2% соответственно [26].

Если говорить о расчете средних значений маркеров поражения артерий для российской популяции, по данным профессора В.А.Милягина с соавторами средние значения CAVI на выборке практически здоровых людей (447 человек) в возрасте от 19 до 90 лет составили $7,8 \pm 1,1$ [5], анализ распространенности повышения сосудистой жесткости не проводился. Более высокие средние значения CAVI в сравнении с нашим исследованием возможно объяснить с

позиции меньшей выборки, но большего возрастного диапазона. В 2014 году по данным А.Н. Рогозы с соавторами при обследовании когорты с АГ I-II степени без терапии средние значения CAVI слева составили $7,7 \pm 1,1$, справа - $8,6 \pm 1,3$, средние значения СРПВ (Васера) слева составили $8,88 \pm 1,47$ м/с [1]. Более высокие показатели СРПВ в сравнении с СРПВ, определенной и с помощью Васера, и с помощью Сфигмокора в нашем исследовании, могут объясняться различной методологией ее определения (в случае сравнения СРПВ-Сфигмокор и СРПВ-Васера имеют место разные методологические процессы – методика аппланационной тонометрии и объемной сфигмографии соответственно), а главное, разными характеристиками выборок (вполне логичными представляются более высокие значения маркеров субклинического поражения артерий у пациентов с АГ в сравнении с выборкой относительно здоровых лиц в нашем исследовании). В 2015 году были опубликованы данные А.Сорокина с соавторами на российской выборке из 114 молодых человек (медиана возраста составила 21 год): средние значения CAVI ($5,87 \pm 0,80$) были значимо ($p < 0,01$) выше в сравнении с данными японских исследователей ($5,36 \pm 0,52$) при сопоставимом гендерном и возрастном составе; распространенность отклонений от референсных значений не определялась [88]. Проанализировать данные в контексте результатов нашего исследования затруднительно, так как данная выборка не сопоставима с нашей по возрасту.

При оценке международных данных в этой области следует отметить крупное японское исследование, в рамках которого было обследовано более 30 тысяч человек без ССЗ (более 16600 мужчин и 15900 женщин) в возрасте от 20 до 74 лет, а затем были отобраны лица без ССЗ (итого 5969 человек: 2239 мужчин и 3730 женщин) для расчета средних значений CAVI, а также референсных значений для относительно здоровой популяции (о полученных формулах расчета CAVI будет сказано несколько позже более детально в сравнении с данными нашего исследования) [91]. Ниже представлена таблица (Таблица 48), полученная по результатам вышеупомянутого японского

исследования, в которой приведены средние значения CAVI с учетом возрастных и гендерных особенностей.

Таблица 48 – Референсные значения CAVI для японской популяции лиц без ССЗ с учетом возрастных и гендерных особенностей

Возраст	Мужчины		Женщины		P
	CAVI	SD*	CAVI	SD	
20-29	6,69	0,70	6,57	0,66	p = 0,005
30-39	7,12	0,68	6,79	0,63	p < 0,001
40-49	7,59	0,70	7,29	0,66	p < 0,001
50-59	8,07	0,76	7,82	0,70	p < 0,001
60-69	8,73	0,81	8,26	0,72	p < 0,001
70-74	9,35	1,00	8,71	0,75	p = 0,071

SD* - стандартное отклонение

При сравнении референсных значений CAVI для японской популяции с результатами, полученными в нашем исследовании (Таблица 47), несмотря на отсутствие гендерной дифференцировки в нашей работе и несколько различные возрастные группы, очевидно, что, в целом, средние значения несколько выше в сравнении с показателями, рассчитанными для японцев. Кроме того, в работе японских авторов была показана значимая линейная зависимость и CAVI с возрастом: каждые 10 лет отмечалось увеличение показателя CAVI на 0,4-0,6 у мужчин и на 0,4-0,5 у женщин. В нашей работе также была получена значимость различий референсных показателей CAVI в разных возрастных группах при анализе всех групп в совокупности. Однако, исключив из анализа самую старшую возрастную группу (61-70 лет), значимых различий в показателях остальных референсных групп получено не было, что говорит, возможно, о целесообразности выделения особых нормативов только лишь для старшей возрастной группы.

В 2014 году были опубликованы данные небольшого корейского популяционного исследования (110 человек в возрасте от 20 до 69 лет), по результатам которого была выявлена значимая связь показателей кфСРПВ с возрастом, средние же значения кфСРПВ составили $9,34 \pm 2,13$ м/с у мужчин и $8,15 \pm 1,69$ м/с у женщин [39], что несколько выше данных, полученных в нашем исследовании. Данный факт, возможно, обусловлен использованием разной аппаратуры (корейскими исследователями использовался аппарат VP-2000, Colin Medical Technology, Komaki, Japan) или же этническими особенностями выборок. В 2015 году были опубликованы результаты исследования MARK, в рамках которого средние значения CAVI у испанцев, полученные на выборке из 500 лиц в возрасте от 35 до 74 лет, составили $8,6 \pm 1,1$ [30]. Причиной более высоких значений в сравнении с нашими данными могут являться особенности выборок, так как в исследование MARK включались лишь пациенты с промежуточным сердечно-сосудистым риском по Фрамингемской шкале, в то время как в нашем исследовании были представлены все группы риска согласно шкале SCORE.

При оценке процентного соотношения субклинического поражения артерий по гендерному признаку мы обнаружили более высокую распространенность лиц с повышением индекса CAVI и более высокие средние значения СРПВ-В у мужчин. По результатам обследования 110 относительно здоровых лиц корейской национальности в возрасте от 20 до 69 лет, упомянутом выше, также были выявлены значимо более высокие средние значения кфСРПВ у мужчин [39]. Причиной более высоких значений СРПВ-В у мужчин в нашей выборке, возможно, является большая гемодинамическая нагрузка у мужчин (более высокий средний уровень офисного АД и более высокая распространенность АГ). В исследовании K. Suzuki с соавторами, о котором упоминалось выше, также отмечались более высокие средние значения CAVI у мужчин в сравнении с женщинами в различных возрастных группах [91]. Напротив, по данным Фрамингемского исследования с включением 2232

пациентов (средний возраст составил 63 года, 58% женщин) при анализе данных кфСРПВ не было получено ассоциации с возрастом и полом [54].

В нашем исследовании не было выявлено значимых различий по гендерному признаку ни при сравнении средних значений ЛПИ, ни при оценке процентного соотношения лиц со сниженным ЛПИ, что согласуется с данными крупного исследования ABC, где по результатам проспективного наблюдения (медиана наблюдения составила 9,37 лет) за 2797 пациентами также не было получено различий в распространенности лиц со сниженными значениями ЛПИ среди мужчин и женщин [33]. При оценке средних значений ТИМ гендерных различий выявлено не было, утолщение же ТИМ достоверно чаще было выявлено у мужчин.

При оценке связи маркеров субклинического поражения артерий были получены данные о связи повышенных значений CAVI с возрастом, а также с уровнем АД. Связь CAVI с возрастом документирована также крупным японским исследованием, в котором K. Suzuki с соавторами, обследовав 6000 относительно здоровых лиц в возрасте от 20 до 70 лет, также пришли к выводу, что величина CAVI линейно увеличивается с возрастом [91]. Полученные данные говорят о необходимости учета возраста пациента, то есть оценки полученных результатов с поправкой на возраст при выполнении исследования. В нашем исследовании у женщин также отмечалась связь CAVI с уровнем общего холестерина и ЛПНП, у мужчин значимых ассоциаций, кроме возраста и уровня АД, выявлено не было. В других работах, где оценка результатов проводилась без учета гендерных особенностей, имеются данные об увеличении CAVI при наличии метаболических нарушений, сахарного диабета и гиперхолестеринемии [58]. Позднее, в 2013 году K. Shirai с соавторами опубликовал обзор, в котором приводятся данные ряда исследований об ассоциации CAVI с сахарным диабетом [83], а также о снижении значений CAVI у пациентов, получающих терапию инсулином [79]. В исследовании A. Takaki с соавторами было показано, что показатель CAVI, помимо ИМТ и

возраста, также ассоциирован с уровнем ОХ, ЛПНП и ЛПВП без учета гендерных различий [93], однако необходимо упомянуть о не популяционном характере выборки в работе А. Takaki (в исследование были включены 80 мужчин и 50 женщин, медиана возраста – 69 ± 12 лет, с болевым синдромом в грудной клетке).

При проведении гендерного анализа показателей СРПВ-С в рамках линейного анализа в нашем исследовании как у мужчин, так и у женщин отмечалось многообразие корреляций. Однако, по результатам множественной логистической регрессии без гендерной дифференцировки были получены данные об ассоциации повышенной СРПВ-С только с возрастом, АГ и гипергликемией. Данные об ассоциации показателей СРПВ-С с возрастом, полученные в нашем исследовании, подтверждаются данными 2010 года, когда коллективом исследователей под руководством Boutouyrie P. в рамках популяционного обследования более 11 тыс. человек без ССЗ, сахарного диабета было показано, что при увеличении цифр АД и возраста отмечается значимое повышение показателей кфСРПВ-С, что было учтено при разработке референсных значений. Однако, при анализе связи с другими факторами сердечно-сосудистого риска, ассоциации СРПВ-С с курением и дислипидемией оказались не значимы [97]. В рамках же Фрамингемского исследования (обследовано более 2 тысяч 200 человек, медиана наблюдения - 7,8 лет) не было получено ассоциаций между показателями кфСРПВ и возрастом, полом. При построении же математической модели с учетом всех стандартных сердечно-сосудистых факторов риска было выявлено, что повышение кфСРПВ ассоциировано с повышенным риском развития сердечно – сосудистого события [54]. Однозначный вывод из вышеописанных противоречивых данных сделать достаточно сложно. В 2012 году был опубликован обзор по проблеме ассоциации СРПВ-С с традиционными факторами СС риска, в котором говорится о том, что даже попытка кластеризации факторов риска как компонентов метаболического синдрома привнесла изменения в показатель

СРПВ-С <1% [80]. Кроме того, результаты проспективного 6-летнего наблюдения, опубликованного в 2002 году, показали, что кроме АГ, другие традиционные факторы СС риска не были ассоциированы с прогрессией СРПВ-С [14]. Наконец, обзор по данной проблеме, опубликованный в 2008 году, также показал слабые корреляции факторов риска, кроме возраста и АГ, с показателями СРПВ-С [20]. Возможно, оптимистичные прогнозы относительно индекса CAVI, который позиционируется как АД-независимый показатель, значимо коррелирующий с традиционными факторами СС риска, обусловлены отсутствием длительных проспективных наблюдений, что связано с относительно молодым возрастом методики. Другой возможной причиной корреляций CAVI с факторами СС риска в отличие от СРПВ-С может являться регистрация данными методиками несколько различающихся патофизиологических сосудистых процессов, что и обуславливает различное их соотношение с циркулирующими факторами СС риска.

АД-зависимость аппланационной тонометрии неоднократно упоминается как один из недостатков методики как скринингового инструмента в популяционных исследованиях. Данные об более значимой ассоциации СРПВ-С с уровнем артериального давления по сравнению с CAVI, полученные в нашей работе, подтверждаются рядом исследований, результаты которых обобщены в крупном мета-анализе, указывающем на значимую ассоциацию кфСРПВ с уровнем артериального давления и возрастом [20]. С учетом наших данных о более высоком ОШ наличия АГ по результатам оценки СРПВ-С в сравнении с CAVI, целесообразно рассмотреть возможность использования данной особенности для более ранней диагностики повышения сосудистой жесткости у пациентов с АГ и прегипертонией.

Наибольшее количество ассоциаций в нашем исследовании было выявлено при анализе данных ТИМ: лица с увеличением ТИМ, помимо более старшего возраста, имели значимое повышение уровня АД, ОХ, ЛПНП, ТГ, ИМТ, глюкозы, лептина, адипонектина и снижение ЛПВП, адипонектина.

Данные о связи ТИМ с возрастом, полученные в нашем исследовании, согласуются с результатами А. Kitamura с соавторами [42]. Данных об ассоциациях показателей ТИМ с традиционными факторами риска опубликовано не много, основной акцент был смешен в сторону оценки вклада ТИМ в улучшение предсказательной ценности существующих шкал определения сердечно-сосудистого риска. Так, в 2013 году результаты исследования М. Kavuosi продемонстрировали дополнительную прогностическую значимость ТИМ в совокупности с традиционными факторами риска у женщин 55-75 лет, что позволило реклассифицировать субъектов женского пола из группы низкого риска в группу высокого риска, у мужчин достоверных различий получено не было [24]. Только в 2015 году были опубликованы результаты крупного исследования, в которое было включено более 60 тысяч пациентов, целью которого явилась оценка влияния расовых и этнических различий на соотношение факторов риска развития атеросклероза между собой и с ССЗ [29]. Было показано, что ассоциация возраста с ТИМ была сильнее у европеоидной расы в сравнении с негроидной и азиатской. Уровень АД сильнее коррелировал с показателями ТИМ у азиатской расы, а связь ЛПВП и курения с ТИМ была наиболее слабой у представителей негроидной расы. Результаты данного исследования, свидетельствующие о различии в ассоциациях традиционных факторов СС риска с маркерами атеросклероза у различных рас, позволили авторам предположить о существовании особенностей в патофизиологических механизмах развития атеросклероза у различных рас, что подразумевает необходимость оценки ассоциаций факторов риска в различных этносах для лучшего понимания механизмов развития субклинического поражения артерий, а следовательно, для разработки «адресных» программ профилактики ССЗ.

Если проанализировать связь адипокинов с визуализирующими методами, в рамках данной работы выявлена ассоциация адипонектина с ТИМ. Данная связь, полученная в нашем исследовании, подтверждается результатами

крупного проспективного исследования, в рамках которого у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском (3,4 тысяч человек) с промежутком в 3 года оценивались ТИМ и уровень адипонектина. При повторной оценке была выявлена значимая корреляция уровня адипонектина с ТИМ у мужчин даже после поправки на другие факторы риска [68].

Проблема сопоставления данных сосудистой жесткости, выполненных по-разному методологически (с помощью аппланационной тонометрии и объемной сфигмографии) на разных аппаратах, на сегодняшний день остается актуальной ввиду разнородности получаемых данных. В одном из сравнительных исследований результатов показателей сосудистой жесткости по данным Сфигмокора и Васеры выполнено на выборке из 20 здоровых добровольцев, получена умеренная воспроизводимость результатов данных методик, значимая корреляция методик между собой [36], что, однако, требует дополнительных исследований ввиду немногочисленности выборки и отсутствия подобных связей по результатам нашего исследования. В 2008 году по данным исследования A. Takaki с соавторами была получена значимая связь между показателями CAVI и СРПВ-В [93], однако данное исследование не носило эпидемиологический характер, так как в нем принимали участие только пациенты, которым была выполнена коронароангиография по поводу болевого синдрома в грудной клетке, поэтому экстраполяция полученных данных на популяционную выборку представляется не вполне корректной.

При оценке взаимосвязи результатов диагностики субклинического атеро- и артериосклероза с помощью различных методик в нашей работе значимых корреляций получено не было. Это ставит под сомнение возможность взаимозаменяемости методов исследований (в первую очередь методов диагностики сосудистой жесткости) и диктует необходимость проверки прогностического значения различных методов с целью определения оптимального. В ряде исследований, например, в работе Takaki A. с соавторами [92], а также в исследовании Okura T. [66], была выявлена значимая связь

индекса CAVI и ТИМ, что, возможно, объясняется различными характеристиками и объемом выборок. Если в нашем исследовании проводился анализ относительно здоровой популяции, то в исследование A. Takaki A. с соавторами, о котором упоминалось выше, было отобрано 110 пациентов с болевым синдромом в грудной клетке, а в исследовании T. Okura результаты были получены на выборке лиц с АГ в количестве лишь 70 человек.

Заслуживает особого внимания исследование M. Izuhara с соавторами, которое наиболее полно охватило как методики диагностики субклинического атеросклероза, так и субклинического артериосклероза. 443 пациентам были выполнены исследования СРПВ-В, CAVI, а также оценка коронарного атеросклероза с помощью данных коронароангиографии и оценка атеросклероза сонных артерий с помощью определения ТИМ [38]. Результаты показали, что показатель CAVI, но не СРПВ-В, коррелировал с показателями ТИМ. Несмотря на то, что оба показателя сосудистой жесткости коррелировали с выраженной степенью коронарного атеросклероза по данным коронароангиографии, более сильные связи были получены у индекса CAVI. Методологически данное исследование отличается от нашей работы тем, что исходно были исключены пациенты с $ЛПИ < 0,9$, в то время как в нашем исследовании пациенты с различными значениями ЛПИ не только вошли в анализ, но и сам показатель ЛПИ наряду с другими методиками оценивался как возможный маркер субклинического поражения артерий. Возможно, именно данным фактом смещения выборок обусловлены различные результаты. Поводя итог вышесказанному, следует привести результаты крупного обзора 2012 года [20], в котором говорится о том, что на сегодняшний день проблема соотношения методик сосудистой жесткости и субклинического атеросклероза остается дискутабельной. С учетом данных исследований M. Zureik с соавторами, в котором в ходе обследования 564 пациентов после поправки на возраст и уровень АД, не было выявлено связи между СРПВ-С и ТИМ [113], а также семейного исследования 2005 года, в котором по результатам анализа

данных 88 пробандов и 605 родственников пробандов также после поправки на пол и возраст не было выявлено ассоциации ТИМ с индексом растяжимости артерий по данным ультразвукового обследования [40], была выдвинута гипотеза о том, что увеличение ТИМ нормализует периферическую нагрузку на стенку сосуда в ответ на повышение АД. В поддержку этой гипотезы можно привести исследование S. Laurent с соавторами, в рамках которого отмечались нормальные параметры лучевой артерии по данным фотоплетизмографа как у лиц среднего возраста с АГ и увеличением ТИМ, так и в контрольной группе, в которую вошли лица без АГ и с нормальными значениями ТИМ [47]. Для подтверждения или опровержения вышеописанных гипотез целесообразно проведение проспективных наблюдений, которые позволяют ответить на вопрос, какая из методик коррелирует с другими признанными способами диагностики субклинического поражения артерий, а также в большей степени связана с сердечно-сосудистым прогнозом, заболеваемостью и смертностью, а значит, может претендовать на роль оптимальной и универсальной при скрининге пациентов для определения сердечно-сосудистого риска.

Говоря о расчете референсных значений CAVI, в первую очередь стоит упомянуть наиболее фундаментальное исследование, проведенное в 2011 году, в рамках которого на выборке из более 30 тысяч человек без ССЗ (более 16600 мужчин и 15900 женщин) были получены референсные значения CAVI для относительно здоровой популяции согласно полу и возрасту, на основе которых путем регрессионного анализа были разработаны формулы расчета CAVI с учетом возрастных и гендерных различий [91]. С учетом необходимости корректировки пороговых значений в соответствии с этническими и климатическими особенностями в различных странах, а иногда и в пределах одной страны (если она, как Россия, охватывает несколько климатических поясов и множество этносов) нами была получена формула для расчета CAVI с учетом возрастных порогов для жителей Санкт-Петербурга. В вышеупомянутом исследовании на японской выборке было показано, что

показатель CAVI увеличивается на 0,5 каждые 10 лет, кроме того в результате построения линейной регрессии были получены формулы расчета CAVI для мужчин $CAVI=5,43+0,053 \times \text{возраст}$ и для женщин $CAVI=5,34+0,049 \times \text{возраст}$ [91]. В одном из первых исследований, выполненных на российской популяции (на выборке жителей Смоленска), также была рассчитана подобная формула: $CAVI=5,99+0,04 \times \text{возраст}$, которая демонстрирует, что референсные средние значения для младших возрастных групп несколько выше в сравнении с японскими, однако прирост показателя CAVI по мере увеличения возраста меньше [5]. При расчете нормативов для жителей Томска также было получено аналогичное уравнение - $CAVI=4,60+0,053 \times \text{возраст}$, из которого видно, что прирост показателя CAVI в различных возрастных группах был сопоставим с японскими данными, однако средние значения были ниже в сравнении с японской популяцией во всех возрастных группах [1]. По результатам, полученным в нашем исследовании, а именно согласно уравнению для расчета CAVI в различных возрастных группах и непосредственно возрастным референсным порогам (20–30 лет — порог=7,88; 30–40 лет — порог=8,35; 40–50 лет — порог=8,82; 50–60 лет — порог=9,29; 60–70 лет — порог=9,76), рассчитанным для жителей Санкт-Петербурга, можно сделать вывод об идентичном приросте показателей CAVI в сравнении с японской популяцией, однако о более высоких средних значениях во всех возрастных группах, что необходимо учитывать при интерпретации результатов CAVI.

Выводы

1. Признаки субклинического поражения артерий по данным различных методов диагностики в популяции жителей Санкт-Петербурга в возрасте от 25 до 65 лет отмечаются не более чем у 25% лиц. При этом чаще (17,2%) встречается увеличение толщины комплекса интима-медиа сонных артерий, реже всего (2,1%) — снижение лодыжечно-плечевого индекса.
2. Показатели субклинического поражения артерий, определяемого различными методами, имеют низкую согласованность, что не позволяет говорить об их взаимозаменяемости.
3. У лиц молодого возраста (25-34 лет) с низким суммарным сердечно-сосудистым риском из всех маркеров поражения артерий чаще всего встречается повышение каротидно-феморальной скорости распространения пульсовой волны по данным объемной сфигмографии, а в старших возрастных группах (45-54 лет, 55-64 лет) и у лиц высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска — утолщение комплекса интима-медиа сонных артерий и увеличение сердечно-сосудистого лодыжечного индекса.
4. Доля лиц с субклиническим сосудистым поражением по результатам определения толщины комплекса интима-медиа сонных артерий и скорости распространения пульсовой волны методом аппланационной тонометрии значительно увеличивается по мере нарастания сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE. С повышением величины риска также отмечается не достоверно, но закономерно нарастающая динамика значений сердечно-сосудистого лодыжечного индекса.
5. Возраст и артериальная гипертензия являются определяющими факторами повышения сердечно-лодыжечного сосудистого индекса, скорости распространения пульсовой волны методом аппланационной тонометрии и утолщения комплекса интима-медиа сонных артерий, но не ассоциируются со снижением лодыжечно-плечевого индекса и повышением каротидно-

феморальной скорости распространения пульсовой волны по данным объемной сфигмографии.

6. Дислипидемия, гипергликемия и ожирение являются факторами риска, наиболее ассоциированными с субклиническим поражением артерий по результатам оценки толщины комплекса интима-медиа и скорости распространения пульсовой волны методом аппланационной тонометрии. Выявлена значимая ассоциация адипонектина с толщиной комплекса интима-медиа сонных артерий.

Практические рекомендации

При проведении сердечно-сосудистого скрининга предлагается уделять особое внимание группам пациентов низкого и промежуточного сердечно-сосудистого риска, так как именно среди этих категорий лиц могут встречаться лица с недооцененным сердечно-сосудистым риском согласно шкале SCORE.

С целью оптимизации процесса обследования пациентов на предмет субклинического поражения артерий определение лодыжечно-плечевого индекса, ввиду его низкой распространенности в общей популяции, представляется целесообразным лишь у курящих лиц.

С учетом низкой согласованности с «золотым стандартом» - скоростью распространения пульсовой волны по данным аппланационной тонометрии, а также отсутствия ассоциации с традиционными факторами сердечно-сосудистого риска метод оценки скорости распространения пульсовой волны с помощью объемной сфигмографии не рекомендован к использованию в популяции жителей Санкт-Петербурга.

Для более точной диагностики субклинического поражения артерий по данным сердечно-лодыжечного сосудистого индекса рекомендованы к использованию возрастные нормативы, разработанные на выборке жителей Санкт-Петербурга.

Предложен пакет предпочтительных методов исследования при проведении скрининговых исследований в выборке жителей Санкт-Петербурга, включающий определение толщины комплекса интима-медиа сонных артерий и скорости распространения пульсовой волны по данным аппланационной тонометрии.

Список сокращений

- АГ – артериальная гипертензия
- АД – артериальное давление
- АДП – адипонектин
- АСБ – атеросклеротическая бляшка
- ГЛК – глюкоза
- ИБС – ишемическая болезнь сердца
- Индекс CAVI – сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (cardio-ankle vascular index)
- ИНС – инсулин
- кфСРПВ – каротидно-феморальная скорость распространения пульсовой волны
- ЛЖ – левый желудочек
- ЛПВП – липопротеины высокой плотности
- ЛПИ – лодыжечно-плечевой индекс
- ЛПНП – липопротеины низкой плотности
- ЛПТ – лептин
- МК – мочевая кислота
- ОХ – общий холестерин
- ОШ – отношение шансов
- плСРПВ – плече-лодыжечная скорость распространения пульсовой волны
- СРПВ-В – скорость распространения пульсовой волны (Васера)
- СРПВ-С – скорость распространения пульсовой волны (Сфигмокор)
- ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
- ССР – сердечно-сосудистый риск
- ТГ – триглицериды
- ТИМ – толщина интима-медиа
- УЗДГ – ультразвуковая допплерография
- ФР – факторы риска
- ЭхоКГ – эхокардиография

Список литературы

1. Андреевская, М.В. Определение скорости пульсовой волны в аорте с использованием метода ультразвукового дуплексного сканирования / М.В. Андреевская, А.Н. Рогоза, М.А. Сайдова и др. // Кардиологический вестник. – 2014. – Т.3. – С.75–83.
2. Евдокимова, А.А. Изучение факторов риска и оценка суммарного риска сердечно–сосудистых заболеваний среди городского взрослого населения: дис. ... канд. мед. наук : 14.01.05 / Евдокимова Альбина Александровна. – М., 2010. – 121с.
3. Ильченко, И.Н. Артериальная гипертония и суммарный сердечно–сосудистый риск в популяции Чувашской Республики / И.Н. Ильченко, Н.В. Макарова, Р.И. Ерусланова // Социальные аспекты здоровья населения. – 2011. – Т.17. – Режим доступа: vestnik.mednet.ru/content/view/258/30/lang,ru/
4. Лондон, Ж.М. Ремоделирование артерий и артериальное давление у больных с уремией / Ж.М. Лондон // Нефрология и диализ. – 2000. – Т.2. – № 3. – С.124–130.
5. Милягина, И.В. Сердечно–лодыжечный сосудистый индекс – новый предиктор сердечно – сосудистого риска / И.В. Милягина, В.А. Милягин, Ю.М. Поздняков и др. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2008. – Т.7. – С.22–26.
6. Мордвинова, Е.В. Жесткость сосудистой стенки и функциональное состояние сосудов микроциркуляторного русла кожи у лиц средней возрастной группы с артериальной гипертензией / Е.В. Мордвинова, Е.В. Ощепкова, А.А. Федорович и др. // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. –2014. – Т.4. – № 52. – С.18–27.
7. Научно–организационный комитет проекта ЭССЕ–РФ. Эпидемиология сердечно–сосудистых заболеваний в различных регионах России (ЭССЕ–

- РФ). Обоснование и дизайн исследования // Профилактическая медицина. – 2013. – Т.6. – С. 25–34.
8. Пурыгина, М.А. Сердечно–лодыжечный сосудистый индекс (CAVI) – неинвазивный метод определения атеросклеротического поражения коронарных артерий / М.А. Пурыгина, В.А. Милягин, О.А. Агеенкова и др. // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – Т.4. Режим доступа: www.science-education.ru/ru/article/view?id=9687
 9. Чазова, Л.В. Основные эпидемиологические методы изучения сердечно–сосудистых заболеваний. Методические материалы / Л.В. Чазова, А.М. Калинина // Москва. – 1993. – С.72.
 10. Чепурина, Н.А. Прогностическая значимость суммарного риска развития сердечно – сосудистых заболеваний и факторов, его определяющих: 10–летнее наблюдение выборки мужчин — государственных служащих / Н.А. Чепурина, С.А. Шальнова, А.Д. Деев // Кардиология и сердечно–сосудистая хирургия. – 2009. – Т.1. – С. 15–20.
 11. Anderson, K.M. A nonproportional hazards Weibull accelerated failure time regression model // Biometrics. – 1991. – Vol. 47. – № 1. – P. 281–288.
 12. Armentano, R. Effects of hypertension on viscoelasticity of carotid and femoral arteries in humans / R. Armentano, J.L. Megnien, A. Simon et al. // Hypertension. – 1995. – Vol. 26. – P. 48–54.
 13. Assmann, G. The Munster Heart Study (PROCAM)/ G. Assmann, P. Cullen, H. Schulte // European Heart Journal. – 1998. – Vol. 19 (Suppl. A). – P. A2–A11.
 14. Benetos, A. Determinants of accelerated progression of arterial stiffness in normotensive subjects and in treated hypertensive subjects over a 6–year period / A. Benetos, C. Adamopoulos, J.M. Bureau et al. // Circulation. – 2002. – Vol. 105. – P. 1202–1207.
 15. Bots, M.L. Carotid intima–media thickness measurements in intervention studies: design options, progression rates, and sample size considerations: a point of view / M.L. Bots, G.W. Evans, W.A. Riley et al. // Stroke. – 2003. –Vol. 34.

- P. 2985–2994.
16. Bots, M.L. Common carotid intima–media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam study / M.L. Bots, A.W. Hoes, P.J. Koudstaal et al. // *Circulation*. – 1997. – Vol. 96. – P. 1432–1437.
17. Boutouyrie, P. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study / P. Boutouyrie, A.I. Tropeano, R. Asmar et al. // *Hypertension*. – 2002. – Vol. 39. – P. 10–15.
18. Brindle, P. Predictive accuracy of the Famingham Coronary Risk Score in British Men: prospective cohort study/ P. Brindle, J. Emberson, F. Lample et al. // *BMJ innovations*. – 2003. – Vol. 327. – P. 1267–1270.
19. Castelli, W.P. A population at risk. Prevalence of high cholesterol levels in hypertensive patients in the Framingham Study / W.P. Castelli, K. Anderson // *American Journal Medicine*. – 1986. – Vol. 14. – № 2A. – P. 23–32.
20. Cecelja, M. Dissociation of aortic pulse wave velocity with risk factors for cardiovascular disease other than hypertension: a systematic review / M. Cecelja, P. Chowienczyk. – *Hypertension*. – 2009. – Vol. 54. – № 6. – P. 1328–1336.
21. Conroy, R.M. Estimation of ten–year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project / R.M. Conroy, K. Pyorala, A.P. Fitzgerald et al. // *European Heart Journal*. – 2003. – Vol.24. – № 11. – P. 987–1003.
22. Den Ruijter, H.M. Common carotid intima–media thickness measurements in cardiovascular risk prediction. A meta–analysis / H.M. Den Ruijter, S.A. Peters, J. Todd et al. // *Journal American Medicine Association*. – 2012. – Vol. 308. – № 8. – P. 796–803.
23. Dyakova, M. Cardiovascular Risk Assessment of Bulgarian Urban Population: Cross– sectional Study / M. Dyakova, E. Shipkovenska, P. Dyakov et al. // *Croatian Medical Journal*. – 2008. – Vol. 49. – P. 783–789.
24. Elias–Smale, S.E. Common carotid intima–media thickness in cardiovascular risk stratification of older people: the Rotterdam Study / S.E. Elias–Smale, M.

- Kavousi, G.C. Verwoert et al. // European Journal of Preventive Cardiology. – 2012. – Vol. 19. – № 4. – P. 698–705.
25. Finn, A.V. Correlation between carotid intimal/ medial thickness and atherosclerosis: A point of view from pathology / A.V. Finn, F.D. Kolodgie, R. Virmani // Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology. – 2010. – Vol. 30. – P. 177–181.
26. Ford, E.S. The Distribution of 10-Year Risk for Coronary Heart Disease Among U.S. Adults / E.S. Ford, W.H. Giles, A.H. Mokdad // Journal of the American College of Cardiology. – 2004. – Vol. 43. – № 10. – P. 1791– 1796.
27. Fowkes, F.G. Ankle Brachial Index Combined With Framingham Risk Score to Predict Cardiovascular Events and Mortality: a meta-analysis / F.G. Fowkes, G.D. Murray, I. Butcher et al. // JAMA. – 2008. – Vol.300. – № 2. – P. 197–208.
28. Getz, L. Estimating the high risk group for cardiovascular disease in the Norwegian HUNT 2 population according to the 2003 European guidelines: modelling study / L. Getz, J. Sigurdsson, I. Hetlevik et al. // BMJ. – 2005. – Vol. 331. – № 7516. – P. 551–557.
29. Gijsberts, C.M. Race/Ethnic Differences in the Associations of the Framingham Risk Factors with Carotid IMT and Cardiovascular Events / C.M. Gijsberts, K.A. Groenewegen, I.E. Hoefel et al. // PLoS One. – 2015. – Vol. 10(7): e0132321.
30. Gomez-Sánchez, L. The association between the Cardio-ankle Vascular Index and other parameters of vascular structure and function in Caucasian adults: MARK Study / L. Gomez-Sánchez, L. García-Ortiz, M.C. Patino-Alonso et al. // Journal of Atherosclerosis and Thrombosis. – 2015. – Vol. 22. – № 9. – P.901–911.
31. Greenland, P. Major risk factors as antecedents of fatal and nonfatal coronary heart disease events/ P. Greenland, M.D. Knoll, J. Stamler et al. // JAMA. – 2003. – Vol. 290. – P. 891–897.
32. Grundy, S.M. Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome: An American Heart Association. National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific

- Statement / S.M. Grundy, J.I. Cleeman, S.R. Daniels et al. // Circulation. – 2005. – Vol. 112. – P. 2735–2752.
33. Hiramoto, J. Sex differences in the prevalence and clinical outcomes of subclinical peripheral artery disease in the Health, Aging, and Body Composition (Health ABC) study / J. Hiramoto, R. Katz, J. Ix et al. // Vascular. – 2014. – Vol. 22. – № 2. – P. 142–148.
34. Homma, S. Negative associations between arterial stiffness parameter evaluated by cardio–ankle vascular index and serum low–density lipoprotein cholesterol in early–stage atherosclerosis / S. Homma, K. Kato, J. Hayashi et al. // Angiology. – 2015. – Vol. 66. – P. 143–149.
35. Howard, G. Carotid artery intimal–medial thickness distribution in general populations as evaluated by B–mode ultra– sound. ARIC Investigators / G. Howard, A.R. Sharrett, G. Heiss et al. // Stroke. – 1993. – Vol. 24. – P. 1297–1304.
36. Huck, C.J. Noninvasive measurements of arterial stiffness: Repeatability and interrelationships with endothelial function and arterial morphology measures / C.J. Huck, U.G. Bronas, E.B. Williamson // Vascular Health and Risk Management. – 2007. – Vol. 3. – № 3. – P. 343–349.
37. Inaba, Y. Carotid plaque, compared with carotid intima–media thickness, more accurately predicts coronary artery disease events: A meta–analysis / Y. Inaba, J.A. Chen, S.R. Bergman // Atherosclerosis. – 2011. – P.128–133.
38. Izuhara, M. Relationship of Cardio–Ankle Vascular Index (CAVI) to Carotid and Coronary Arteriosclerosis / M. Izuhara, K. Shioji, S. Kadota et al. // Circulation Journal. – 2008. – Vol. 72. – № 1. – P. 1762 – 1767.
39. Jang, S.Y. Determinants of brachial–ankle pulse wave velocity and carotid–femoral pulse wave velocity in healthy Koreans / S.Y. Jang, E.Y. Ju, E.H. Huh et al. // Journal of Korean Medical Science. – 2014. – Vol. 29. – № 6. – P. 798–804.

40. Juo, S.H. Heritability of carotid artery distensibility in Hispanics: the Northern Manhattan Family Study / S.H. Juo, T. Rundek, H.F. Lin et al. // Stroke. – 2005. – Vol. 36 – № 11. – P. 2357–2361.
41. Jurcut, C. Cardiovascular risk and rheumatoid arthritis: from mechanisms of atherosclerosis to therapeutic approach / C. Jurcut, R. Jurcut, C. Tanasescu // Romanian Journal of Internal Medicine. – 2004. – Vol. 42. – № 4. – P. 659–669.
42. Kitamura, A. Carotid intima–media thickness and plaque characteristics as a risk factor for stroke in Japanese elderly men / A. Kitamura, H. Iso , H. Imano et al. // Stroke. – 2004. – Vol. 35. – P. 2788–2794.
43. Kubota, Y. Predictor of cardiovascular disease – CAVI / Y. Kubota // CAVI. Now and future. The best solution. – 2012. – Vol. 1. – P. 38–42.
44. Lauer, M.S. Elements of danger: the case of medical imaging / M.S. Lauer // England Journal of Medicine. – 2009. – Vol. 361. – P. 841–843.
45. Laurent, S. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients/ S. Laurent, P. Boutouyrie, R. Asmar et al. // Hypertension. – 2001. – Vol. 37. – P. 1236–1241.
46. Laurent, S. Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension / S. Laurent, S. Katsahian, C. Fassot et al. // Stroke. – 2003. –Vol. 34. – P. 1203–1206.
47. Laurent, S. Carotid artery distensibility and distending pressure in hypertensive humans / S. Laurent, B. Caviezel, L. Beck et al. // Hypertension. – 1994. – Vol. 23. – № 2. – P. 878–883.
48. Lee, A.J. Improved prediction of fatal myocardial infarction using the ankle brachial index in addition to conventional risk factors: the Edinburgh Artery Study / A.J. Lee, J.F. Price, M.J. Russell et al. // Circulation. – 2004. – Vol. 110. – № 19. – P. 3075–3080.
49. Liang, J. Adiponectin genotype, blood pressures and arterial stiffness: the cardiometabolic risk in Chinese (CRC) study / J. Liang, Q. Qiu, Y. Gong et al. //

- Journal of Clinical Hypertension (Greenwich). – 2015. – Vol.17. – № 5. – P. 395–400.
50. Liu, H. Comparative analysis of cardio–ankle vascular index between Japanese and Russians. In: Esashi M, K. I, Ohuchi N, Osumi N, Sato M, Yamaguchi T, editors. Future Medical Engineering Based on Bionanotechnology: Proceedings of the Final Symposium of the Tohoku University 21st Century Center of Excellence Program / H. Liu, Y. Saijo, X. Zhang et al. // Imperial College Press: London. – 2006. – P. 411–418.
51. Lorenz, M.W. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima–media thickness: a systematic review and meta–analysis / M.W. Lorenz, H.S. Markus, M.L. Bots et al. // Circulation. – 2007. – Vol. 115. – № 4. – P. 459–467.
52. Matsuoka, O. Arterial stiffness independently predicts cardiovascular events in an elderly community – Longitudinal Investigation for the Longevity and Aging in Hokkaido County (LILAC) study / O. Matsuoka, K. Otsuka, S. Murakami et al. // Biomed Pharmacother. – 2005. – Vol.59. – № 2. – P. 40–44.
53. Mattace–Raso, F.U. Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam Study / F.U. Mattace–Raso, T.J. van der Cammen, A. Hofman et al. // Circulation. – 2006. – Vol.113. – P. 657– 663.
54. Mitchell, G.F. 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.
55. Mitchell, J.F. Changes in arterial stiffness and wave reflection with advanced age in healthy man and women: the Framingham Heart Study / G.F. Mitchell, H. Parise, E.J. Benjamin // Hypertension. – 2004. – Vol. 43. – № 6. – P. 1239–1245.
56. Munakata, M. Prognostic significance of the brachial–ankle pulse wave velocity the in patients with essential hypertension: final results of the J–TOPP study / M. Munakata, S. Konno, Y. Miura et al. // Hypertension Research. – 2012. – Vol.35. – № 8. – P. 839–842.

57. Murphy, T.P. Ankle-brachial index and cardiovascular risk prediction: An analysis of 11,594 individuals with 10-year follow-up / T.P. Murphy, R. Dhangana, M.J. Pencina et al. // Atherosclerosis. – 2008. – Vol. 220. – № 1. – P. 160–167.
58. Namekata, T. Establishing baseline criteria of cardio-ankle vascular index as a new indicator of arteriosclerosis: a cross-sectional study / T. Namekata, K. Suzuki, N. Ishizuka et al. // BMC Cardiovascular Disorders. – 2011. – 11:51. Режим доступа: 10.1186/1471-2261-11-51.
59. Newman, A.B. Ankle-arm index as a predictor of cardiovascular disease and mortality in the Cardiovascular Health Study / A.B. Newman, L. Shemanski, M. Cushman et al. // Arterioscler Thromb Vasc Biol. – 1999. – Vol. 19. – № 3. – P. 538–545.
60. Newman, A.B. Cardiovascular Health Study Group. Ankle-arm index as a predictor of cardiovascular disease and mortality in the Cardiovascular Health Study / A.B. Newman, L. Shemanski, T.A. Manolio et al. // Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology. – 1999. – Vol. 19. – № 3. – P. 538–545.
61. Nichols, W.W. Clinical measurement of arterial stiffness obtained from noninvasive pressure waveforms / W.W. Nichols // American Journal Hypertension. – 2005. – Vol. 18(1 Pt 2). – P. 3–10.
62. Nilsson, P. Vascular aging: a tale of EVA and ADAM in cardiovascular risk assessment and prevention / P. Nilsson, P. Boutouyrie, S. Laurent // Hypertension. – 2009. – Vol. 54. – № 1. – P. 3–10.
63. O’Leary, D.H. Carotid artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group / D.H. O’Leary, J.F. Polak, R.A. Kronmal et al. // New England Journal of Medicine. – 1999. – Vol. 340. – № 1. – P. 14–22.
64. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation / WHO Technical Report Series 894 // Geneva: World Health Organization. – 2000.

65. Ogihara, T. The Japanese Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension (JSH 2009) / T. Ogihara, K. Kikuchi, H. Matsuoka et al. // Hypertension Research. – 2009. – Vol. 32. – P. 104–107.
66. Okura T. Relationship between cardio–ankle vascular index (CAVI) and carotid atherosclerosis in patients with essential hypertension / T. Okura, S. Watanabe, M. Kurata et al. // Hypertension Research. – 2007. – Vol. 30. – № 4. – P. 335–340.
67. Pannier, B. Stiffness of capacitive and conduit arteries: prognostic significance for end–stage renal disease patients / B. Pannier, A.P. Guerin, S.J. Marchais et.al. // Hypertension. – 2005. – Vol. 45. – P. 592–596.
68. Persson, J. Sex–specific effects of adiponectin in carotid intima–media thickness and incident cardiovascular disease / J. Persson, R.J. Strawbridge, O. McLead et al. // Journal of American Heart Association. – 2015. – Vol. 4(8): e001853.
69. Price, J.F. Frequency of a low ankle brachial index in the general population by age, sex and deprivation: cross–sectional survey of 28,980 men and women / J.F. Price, M.C. Stewart, A.F. Douglas et al. // European Journal for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. – 2008. – Vol. 15. – № 3. – P. 370–375.
70. Rajzer, M.W. Comparison of aortic pulse wave velocity measured by three techniques: Complior, SphygmoCor and Arteriograph / M.W. Rajzer, W. Wojciechowska, M. Klocek et al. // Hypertension. – 2008. –Vol. 26. – № 10. – P. 2001–2007.
71. Raymond, R. T. Recommendations for Improving and Standardizing Vascular Research on Arterial Stiffness / R. T. Raymond, I.B. Wilkinson, E.L. Schiffrin et al. // Vascular Research on Arterial Stiffness. – 2015. – Vol. 66. – № 3. – P. 698–722.
72. Reddy, R.K. Identification of Predictable Biomarkers in Conjunction to Framingham Risk Score to Predict the Risk for Cardiovascular disease (CVD) in Non Cardiac Subjects / R.K. Reddy, J. Mahendra, P. Gurumurthy et al. // Journal of Clinical and Diagnostic Research. – 2015. – Vol. 9. – № 2. – P. 23–27.

73. Resnick, H.E. Relationship of high and low ankle brachial index to all-cause and cardiovascular disease mortality: the Strong Heart Study / H.E. Resnick, R.S. Lindsay, M.M. McDermott et al. // Circulation. – 2004. – Vol. 109. – № 6. – P. 733–739.
74. Robati, R.M. Increased serum leptin and resistin levels and increased carotid intima–media wall thickness in patients with psoriasis: is psoriasis associated with atherosclerosis? / R.M. Robati, M. Partovi–Kia, H.R. Haghishatkhah // Journal of the American Academy of Dermatology. – 2014. – Vol.71. – № 4. – P. 642–648.
75. Rose, G. The Strategy of Preventive Medicine / G. Rose // Oxford University Press. –1992. – P. 171.
76. Ross, R. Atherosclerosis – an inflammatory disease / R. Ross // The new England Journal of Medicine. – 1999. – Vol. 340. – P. 115–126.
77. Sabbatinia, A.R. An update on the role of adipokines in arterial stiffness and hypertension / A.R. Sabbatinia, V. Fontanaa , S. Laurent et al. // Journal of Hypertension. – 2015. – Vol.33. – № 3. – P. 435–444.
78. Satoh, N. Evaluation of the cardio–ankle vascular index, a new indicator of arterial stiffness independent of blood pressure, in obesity and metabolic syndrome / N. Satoh, A. Shimatsu, Y. Kato et al. // Hypertension Research. – 2008. –Vol. 31. – № 10. – P. 1921–1930.
79. Satoh–Asahara, N. Urinary Cystatin C as a Potential Risk Marker for Cardiovascular Disease and Chronic Kidney Disease in Patients with Obesity and Metabolic Syndrome / N. Satoh–Asahara, T. Suganami, T. Majima et al. // Clinical Journal of the American Society of Nephrology. – 2011. – Vol. 6. – P. 265–273.
80. Scuteri, A. Metabolic syndrome amplifies the age–associated increases in vascular thickness and stiffness / A. Scuteri, S.S. Najjar, D.C. Muller et al. // Journal of the American College of Cardiology. – 2004. – Vol. 43. – № 8. – P. 1388–1395.

81. Sehestedt, T. Risk prediction is improved by adding markers of subclinical organ damage to SCORE / T. Sehestedt, J. Jeppesen, T.W. Hansen et al. // European Heart Journal. – 2010. – Vol. 31. – № 7. – P. 883–889.
82. Shirai, K. Contradictory effects of β 1- and α 1- adrenergic receptor blockers on cardio–ankle vascular stiffness index (CAVI) – CAVI independent of blood pressure / K. Shirai, M. Song, J. Suzuki et al. // Journal of Atherosclerosis and Thrombosis. – 2011. – Vol. 18. – № 1. – P. 49–55.
83. Shirai, K. Evaluation of Blood Pressure Control using a New Arterial Stiffness Parameter, Cardio–ankle Vascular Index (CAVI) / K. Shirai, J. Utino , A. Saiki et al. // Current Hypertension Reviews. – 2013. – Vol. 9. – P. 66–75.
84. Shirai, K. A novel blood pressure–independent arterial wall stiffness parameter; cardio–ankle vascular index (CAVI) / K. Shirai, J. Utino, K. Otsuka et al. // Journal of Atherosclerosis and Thrombosis. – 2006. – Vol.13. – № 2. – P. 101–107.
85. Shkolnikova, M. Biological mechanisms of disease and death in Moscow: rationale and design of the survey on stress aging and health in Russia (SAHR) / M. Shkolnikova, J.W. Vaupel, S. Shalnova et al. // BMC Public Health. – 2009. – Vol. 9: 293.
86. Shoda, T. Vascular Pathology Research with pulse wave examination CAVI–VaSera / T. Shoda and Co. // ME Times, Tokyo. – 2005. – P. 7.
87. Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention Developed in collaboration with the International Atherosclerosis Society. Appropriate use criteria for carotid intima media thickness testing // Atherosclerosis. – 2011. – Vol. 214. – № 1. – P. 43–46.
88. Sorokin, A.V. Antioxidant–related gene polymorphisms associated with the cardio–ankle vascular index in young Russians / A.V. Sorokin, K. Kotani, O.Y. Bushueva et al. // Cardiology in the Young. – 2016. – Vol. 26. – № 4. – P. 677–682.

89. Stein, J.H. Use of Carotid Ultrasound to Identify Subclinical Vascular Disease and Evaluate Cardiovascular Disease Risk: A Consensus Statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima–Media Thickness / J.H. Stein, C.E. Korcarz, T. Hurst et al. //Journal of American Society Echocardiography. – 2008. – Vol. 21. – № 2. – P. 93–111.
90. Stewart, A.D. Acute reduction of blood pressure by nitroglycerine does not normalize large artery stiffness in essential hypertension / A.D. Stewart, B. Jiang, S.C. Millasseau et al. // Hypertension. – 2006. – Vol.48. – P. 404–410.
91. Suzuki, K. Establishment of reference values of CAVI and disease characteristics. From bench to bedside: CAVI as a novel indicator of vascular function / K. Suzuki, N. Ishizuka, M. Makoto et al. // Nikkei Medical Publishing, Inc. Minato-ku, Tokyo. – 2009. – P. 30–41.
92. Takaki, A. Cardio–Ankle Vascular Index is a New Noninvasive Parameter of Arterial Stiffness / A. Takaki, H. Ogawa, T. Wakeyama et al. // Circulation. – 2007. – Vol. 71. – P. 1710–1714.
93. Takaki, A. Cardio–Ankle Vascular Index is superior to brachial–ankle pulse wave velocity as an index of arterial stiffness / A. Takaki, H. Ogawa, T. Wakeyama et al. // Hypertension Research. – 2008. – Vol.31. – № 7. – P. 1347–1355.
94. Takashima, N. The relationship of brachial–ankle pulse wave velocity to future cardiovascular disease events in the general Japanese population: the Takashima Study / N. Takashima, T.C. Turin, K. Matsui et al. // Journal of Human Hypertension. – 2014. – Vol. 28. – № 5. – P. 323–327.
95. Takata, M. Principle role of the Cardio–Ankle Vascular Index in the assessment of Vascular Function / M. Takata, A. Shimakura // From bench to bedside: CAVI as a novel indicator of vascular function. – 2009. – P. 2–15.
96. Takenaka, T. Cardio–ankle vascular index to screen cardiovascular diseases in patients with end–stage renal diseases / T. Takenaka, H. Hoshi, N. Kato et al. // Journal of Atherosclerosis and Thrombosis. – 2008. – Vol.15. – № 6. – P. 339–344.

97. The Reference Values for Arterial Stiffness Collaboration. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: establishing normal and reference values // European Heart Journal. – 2010. – Vol. 31. – P. 2338–2350.
98. Tomiyama, H. Brachial–ankle pulse wave velocity is a simple and independent predictor of prognosis in patients with acute coronary syndrome / H. Tomiyama, Y. Koji, M. Yambe et al. // Circulation. – 2005. – Vol. 69. – P. 815–822.
99. Uurtuya, S. Comparative study of the cardio–ankle vascular index and ankle–brachial index between young Japanese and Mongolian subjects / S. Uurtuya, N. Taniguchi, K. Kotani [et al.] // Hypertension Research. – 2009. – Vol.32. – № 2. – P. 140–144.
100. Van Bortel, L.M. 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. // Hypertension. – 2012. – Vol. 30. – № 3. – P. 445–448.
101. Vasan, R.S. Biomarkers of cardiovascular disease: molecular basis and practical considerations / R.S. Vasan // Circulation. – 2006. – Vol. 113. – P. 2335–2362.
102. Vlachopoulos, C. Prediction of Cardiovascular Events and All–Cause Mortality With Arterial Stiffness / C. Vlachopoulos, K. Aznaouridis, C. Stefanadis // Journal of the American College of Cardiology. – 2010. – Vol. 55. – № 13. – P.1318–1327.
103. Wald, N.J. Screening for future cardiovascular disease using age alone compared with multiple risk factors and age / N.J. Wald, M. Simmonds, J.K. Morris // PLoS ONE. – 2011. – Vol. 6(5): e18742.
104. Wang, T.J. Assessing the role of circulating, genetic, and imaging biomarkers in cardiovascular risk prediction / T.J. Wang // Circulation. – 2011. – Vol. 123. – № 5. – P. 551–565.

105. Weatherley, B.D. The association of the ankle–brachial index with incident coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study, 1987–2001 / B.D. Weatherley, J.J. Nelson, G. Heiss et al. // BMC Cardiovascular Disorders. – 2007. – Vol. 7. – P.3.
106. Wildman, R.P. Weight change is associated with change in arterial stiffness among healthy young adults / R.P. Wildman, G.N. Farhat, A.S. Patel et al. // Hypertension. –2005. – Vol. 45. – P. 187–192.
107. Yamashina, A. Validity, reproducibility, and clinical significance of noninvasive brachial–ankle pulse wave velocity measurement / A. Yamashina, H. Tomiyama, K. Takeda et al. // Hypertension Research. – 2002. – Vol. 25. – P.359–364.
108. Yamazaki, Y. Clinical impact of the leptin to soluble leptin receptor ratio on subclinical carotid atherosclerosis in patients with type 2 diabetes / Y. Yamazaki, M. Emoto, T. Morioka et al. // Journal of Atherosclerosis and Thrombosis. – 2013. – Vol. 20. – № 2. – P. 186–194.
109. Yeboah, J. Comparison of novel risk markers for improvement in cardiovascular risk assessment in intermediate–risk individuals / J. Yeboah, R.L. McClelland, T.S. Polonsky et al. // Journal American Medicine Association. – 2012. – Vol. 308. – № 8. – P. 788–795.
110. Yeboah, K. Using CAVI for assessing arterial stiffness in West Africa and elsewhere / K. Yeboah, A.M.Amoah, J.K. Cruickshank // CAVI. Now and future. The best solution. – 2015. – Vol. 4. – P. 40–42.
111. Yoshiaki, K. Cardio–Ankle Vascular Index is a predictor of cardiovascular events / K. Yoshiaki, M. Daisuke, T. Makoto et al. // Artery Research. – 2011. – Vol. 5. – P. 91–96.
112. Zachariah, J.P. Circulating adipokines and vascular function: cross–sectional associations in a community–based cohort / J.P. Zachariah, S. Hwang, N.M. Hamburg et al. // Hypertension. – 2016. – Vol. 67. – № 2. – P. 294–300.

113. Zureik, M. Carotid plaques, but not common carotid intima–media thickness, are independently associated with aortic stiffness / M. Zureik, M. Temmar, C. Adamopoulos et al. // Journal of Hypertension. – 2002. – Vol. 20. – № 1. – P.85–93.