

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ПЕТРОЗАВОДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Дружилова Ольга Юрьевна

ЗНАЧЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ЖЕСТКОСТИ
ПРИ СТРАТИФИКАЦИИ КАРДИОРЕНОМЕТАБОЛИЧЕСКОГО РИСКА
У ПАЦИЕНТОВ С АБДОМИНАЛЬНЫМ ОЖИРЕНИЕМ

3.1.18. – внутренние болезни

Диссертация

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Кузнецова Татьяна Юрьевна

Петрозаводск – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение.....	с. 4
Глава 1. Обзор литературы.....	с. 14
Глава 2. Материал и методы исследования.....	с. 45
2.1. Методы и дизайн исследования.....	с. 45
2.2. Статистическая обработка результатов исследования.....	с. 53
2.3. Клинические характеристики исследуемой группы пациентов.....	с. 54
Глава 3. Ассоциация показателей артериальной жесткости с факторами кардиоренометаболического риска.....	с. 61
3.1. Показатели артериальной жесткости у пациентов с наличием/отсутствием факторов риска, метаболических нарушений и субклинических органических поражений.....	с. 61
3.2. Корреляционный анализ показателей артериальной жесткости.....	с. 65
3.3. Предикторы среднесуточной скорости пульсовой волны в аорте.....	с. 69
Глава 4. Показатели артериальной жесткости как дополнительный прогностический инструмент.....	с. 71
4.1. Значения среднесуточной скорости пульсовой волны в аорте, формирующие диапазоны прогностических величин показателя.....	с. 71
4.2. «Высокие» значения среднесуточной скорости пульсовой волны в аорте как инструмент выделения пациентов высокого риска.....	с. 72
4.3. «Низкие» значения среднесуточной скорости пульсовой волны в аорте как отрицательный прогностический инструмент.....	с. 76
4.4. Показатели артериальной жесткости как предикторы выявления субклинического каротидного атеросклероза.....	с. 78
4.5. Среднесуточная скорость пульсовой волны в аорте как предиктор развития артериальной гипертензии при проспективном наблюдении.....	с. 81
Заключение.....	с. 84
Выводы.....	с. 97

Практические рекомендации.....с. 99
Принятые сокращения.....с. 100
Список литературы.....с. 101

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность и степень разработанности темы исследования

Ожирение – хроническое многофакторное гетерогенное заболевание, проявляющееся избыточным накоплением жировой ткани, – в настоящее время ставит перед национальной системой здравоохранения все большие с точки зрения медико-социальной значимости проблемные вопросы. Данный факт определяется как динамикой показателей его распространенности, так и вкладом в формирование кардиоренометаболического или глобального риска [2, 25, 34, 37].

Анализ патофизиологических механизмов взаимосвязи ожирения с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), поражением почек, метаболическими нарушениями и сахарным диабетом (СД) 2 типа, продемонстрировал основополагающее значение висцеральной жировой ткани (ВЖТ) в развитии фенотипа «метаболически нездорового ожирения», органной дисфункции и кардиореноваскулярного ремоделирования [12, 33, 34].

Необходимость верификации ВЖТ с целью риск-стратификации стала отправной точкой для оптимизации методов оценки глобального риска у пациентов с ожирением. Эволюционно данное направление стартовало с внедрения в практическое здравоохранение косвенных показателей выраженности абдоминальной ВЖТ [12].

Эпидемиологические исследования и мета-анализы, продемонстрировавшие большее прогностическое значение показателя окружности талии (ОТ) по сравнению с индексом массы тела (ИМТ), стали основанием для отнесения абдоминального ожирения к факторам, реклассифицирующим сердечно-сосудистый риск (ССР) в случае его исходно «невысоких» значений [127, 163].

Вместе с тем, последующие исследования выявили низкую чувствительность и специфичность пороговых величин ОТ для диагностики висцерального ожирения в рамках персонафицированного подхода к риск-стратификации, что, во многом, объясняет появление таких феноменов, как «парадоксы» и «гетерогенность фенотипов» ожирения [11, 16, 26, 31, 32, 34].

Данные факты сопровождаются ростом внимания исследователей к анализу предикторов, позволяющих напрямую оценивать количество абдоминальной и эктопической ВЖТ в различных висцеральных жировых депо, для оптимизации прогнозирования риска [7, 11, 23, 168], а также поиску других альтернативных инструментов, максимальный интерес из которых представляют «тканевые» биомаркеры сосудистого ремоделирования [3, 152, 195].

В качестве новой патофизиологической модели высокого риска рассматривается концепция раннего сосудистого старения (РСС), предусматривающая анализ показателей артериальной жесткости относительно возраста пациента [152]. Данный подход базируется на результатах исследований и мета-анализов, продемонстрировавших значение скорости пульсовой волны (СПВ) на участке «сонная-бедренная артерия», ключевого показателя артериальной жесткости, в качестве самостоятельного предиктора сердечно-сосудистых осложнений и смерти, в том числе при изначально низком или умеренном ССР [46, 179, 201, 222].

Показателем, обладающим свойством наибольшей сопоставимости с каротидно-фemorальной СПВ, является СПВ в аорте, определяемая на основании вычисления времени распространения пульсовой волны, отраженной от бифуркации аорты [22, 166, 185]. К маркерам артериальной жесткости можно отнести также сердечно-лодыжечный индекс, индекс аугментации и величину систолического артериального давления (АД) в аорте [6].

Европейские и отечественные эксперты рассматривают в настоящее время оценку показателей артериальной жесткости как более приоритетную в

связи с возможностью отражения воздействия как выявленных, так и неидентифицированных факторов риска [6, 195].

Артериальная жесткость увеличивается в результате различных патофизиологических процессов, вовлекающих эндотелиальные, гладкомышечные клетки, экстрацеллюлярный матрикс и другие компоненты сосудистой стенки, в ходе которых изменяются их фенотипы и соотношения [104-106]. Поскольку ремоделирование магистральных артерий эластического типа характерно и для нормального процесса старения [137], были определены диапазоны величин каротидно-фemorальной СПВ в соответствии с возрастом и наличием факторов ССР [171].

При этом изменения структурно-функциональных свойств артериальной стенки при наличии каких-либо факторов риска отмечаются в более молодом возрасте [28, 114, 152]. Среди таких факторов можно выделить и висцеральное ожирение, при котором дисфункциональная ВЖТ оказывает влияние на сосудистое ремоделирование посредством многочисленных механизмов, в том числе развития хронической воспалительной реакции, изменения регуляции тонуса сосудистой стенки, увеличения количества и изменения фенотипа гладкомышечных клеток [9, 13, 14, 42, 92, 152, 199]. Дополнительное значение приобретают дисгликемические состояния, сопровождающиеся отложением в артериальной стенке конечных продуктов гликозилирования [152].

В проспективном исследовании Whitehall-II Study была продемонстрирована ассоциация различных антропометрических диагностических критериев ожирения с показателями артериальной жесткости [53]. По данным других исследований показана более сильная по сравнению с ИМТ и ОТ корреляционная взаимосвязь прямых показателей количественной оценки абдоминальной и эктопической (эпикардальной, периваскулярной) ВЖТ с процессами ремоделирования сосудистой стенки [1, 13, 17, 20, 51, 55, 118, 145, 184, 198].

В свою очередь, показатели артериальной жесткости как в целом в популяции и среди лиц с артериальной гипертензией (АГ), дислипидемией, предиабетом и СД 2 типа [19, 47, 60, 74, 78, 94-98, 109, 216, 218, 219], так и по данным единичных исследований у пациентов с избыточным весом и ожирением [1, 17, 18, 63, 73], ассоциированы с наличием и риском развития многочисленных процессов кардиореноваскулярного ремоделирования, АГ, коронарного и периферического атеросклероза, сердечной недостаточности и фибрилляции предсердий.

Вместе с тем, возможность применения показателей артериальной жесткости в качестве дополнительного прогностического инструмента при проведении риск-стратификации с целью выделения пациентов с ожирением и факторами кардиоренометаболического риска является мало изученной, что послужило основанием для постановки цели и задач исследования.

Цель и задачи исследования

Цель данного исследования: оценить значение показателей артериальной жесткости в качестве дополнительного прогностического инструмента при проведении стратификации риска у пациентов с абдоминальным ожирением.

Задачи:

1. Выполнить у пациентов с абдоминальным ожирением лабораторно-инструментальные исследования для оценки наличия метаболических нарушений, субклинических органических поражений и критериев высокого ССР.

2. Оценить у пациентов с абдоминальным ожирением показатели артериальной жесткости: среднесуточные СПВ в аорте, индекс аугментации и систолическое АД в аорте; сопоставить их средние величины в подгруппах, сформированных в зависимости от возраста, наличия факторов риска, метаболических нарушений, субклинических органических поражений и критериев высокого ССР.

3. Провести у пациентов с абдоминальным ожирением анализ взаимосвязи показателей артериальной жесткости с возрастом, маркерами ожирения, метаболическими нарушениями и параметрами кардиореноваскулярного ремоделирования.

4. Выявить у пациентов с абдоминальным ожирением предикторы величины показателя среднесуточной СПВ в аорте.

5. Определить у пациентов с абдоминальным ожирением значения среднесуточной СПВ в аорте, формирующие диапазоны прогностических величин показателя в отношении выявления/исключения метаболических нарушений, субклинических органных поражений и критериев высокого ССР.

6. Провести сравнительный анализ подгрупп пациентов, выделяемых на основании наличия среднесуточной СПВ в аорте, соответствующей установленным критериям прогностического инструмента выявления/исключения метаболических нарушений, субклинических органных поражений и критериев высокого ССР, с группой пациентов с абдоминальным ожирением, включенных в исследование.

7. Выполнить у пациентов с абдоминальным ожирением анализ вероятности выявления субклинического каротидного атеросклероза с включением в качестве возможных предикторов показателей артериальной жесткости.

8. Проанализировать прогностическую способность показателей артериальной жесткости в отношении оценки вероятности развития АГ у пациентов с абдоминальным ожирением при проспективном наблюдении.

Научная новизна исследования

Впервые в данном исследовании у пациентов с абдоминальным ожирением, без АГ, СД 2 типа и ССЗ, с низким или умеренным риском по шкале SCORE выявлена взаимосвязь между показателями артериальной жесткости и возрастом, маркерами ожирения, метаболическими нарушениями, парамет-

рами кардиореноваскулярного ремоделирования, определены предикторы величины среднесуточной СПВ в аорте; показана возможность использования среднесуточной СПВ в аорте, как ключевого показателя артериальной жесткости, в качестве дополнительного прогностического инструмента выявления/исключения метаболических нарушений, субклинических органных поражений и критериев высокого ССР; определена совокупность предикторов наличия атеросклеротической бляшки (АБ) в сонных артериях и создана соответствующая прогностическая математическая модель; продемонстрировано значение среднесуточной СПВ в аорте в качестве одного из предикторов развития АГ при проспективном наблюдении.

Теоретическая и практическая значимость результатов исследования

У пациентов с абдоминальным ожирением, без АГ, СД 2 типа и ССЗ, с изначально низким или умеренным риском по шкале SCORE, продемонстрирована вероятность выявления субклинических органных поражений и критериев высокого ССР.

Показана возможность оценки показателей артериальной жесткости методом проведения бифункционального суточного мониторирования (СМ) АД, выявлена их ассоциация с возрастом, ультразвуковым маркером абдоминального висцерального ожирения, метаболическими нарушениями, параметрами кардиореноваскулярного ремоделирования. Определены предикторы величины показателя среднесуточной СПВ в аорте.

Разработаны диапазоны значений среднесуточной СПВ в аорте для использования в качестве дополнительного инструмента риск-стратификации, показана более высокая частота выявления критериев высокого ССР у пациентов, выделяемых на основании наличия «высоких» значений среднесуточной СПВ в аорте, и, наоборот, отсутствие таковых у лиц с «низкими» величинами показателя.

Разработана прогностическая математическая модель, позволяющая оценить вероятность наличия у пациента с абдоминальным ожирением каротидного атеросклероза, предикторами в которой наравне с другими определены показатели артериальной жесткости.

Оценено значение показателей артериальной жесткости в прогнозировании вероятности развития АГ на основании результатов проспективного наблюдения за пациентами, создана соответствующая прогностическая математическая модель, в которой среднесуточная СПВ в аорте среди остальных предикторов характеризуется максимальным стандартизированным коэффициентом регрессии.

Методология и методы исследования

Методологической основой исследования являются научные труды российских и иностранных авторов, посвященных анализу ассоциации показателей артериальной жесткости с параметрами кардиореноваскулярного ремоделирования и метаболическими нарушениями.

Для достижения поставленной цели и решения задач было проведено «срезовое» клиническое и лабораторно-инструментальное обследование 274 пациентов, а также осуществлено проспективное наблюдение за 224 пациентами, соответствующих установленным критериям включения в исследование, с последующим анализом результатов современными и соответствующими задачам исследования методами математической статистики.

Положения, выносимые на защиту

1. У каждого пятого пациента в возрасте от 35-ти до 55-ти лет, с абдоминальным ожирением, низким или умеренным риском по шкале SCORE, без АГ, СД 2 типа и ССЗ выявляются критерии высокого ССР.

2. Пациенты с абдоминальным ожирением и предиабетом, гиперурикемией, субклиническими органными поражениями, доклинической диастолической дисфункцией (ДД) левого желудочка (ЛЖ), каротидным атеросклерозом характеризуются более высокими величинами показателей артериальной жесткости.

3. Дополнительным прогностическим инструментом риск-стратификации у пациентов с абдоминальным ожирением в отношении наличия или отсутствия критериев высокого кардиоренометаболического риска могут выступать «высокие» и соответственно «низкие» величины показателя среднесуточной СПВ в аорте ($\geq 7,7$ м/с и $< 6,8$ м/с для мужчин 35-45 лет, $\geq 8,2$ м/с и $< 7,1$ м/с для мужчин 46-55 лет).

4. Вероятность наличия каротидного атеросклероза у пациентов с абдоминальным ожирением определяется совокупностью предикторов, включающей показатели артериальной жесткости (среднесуточную СПВ в аорте и среднесуточное систолическое АД в аорте), уровни мочевой кислоты и глюкозы крови натощак.

5. Вероятность развития АГ у пациента с абдоминальным ожирением, без ССЗ и СД 2 типа, с низким или умеренным риском по шкале SCORE, можно оценить на основании комбинации предикторов – среднесуточной СПВ в аорте, ИМТ, возраста и среднесуточного систолического АД.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Значительное количество включенных пациентов (n=274), применение современных методов обследования в рамках тщательно спланированного дизайна, а также методов статистического анализа полученных данных, соответствующих поставленным цели и задачам исследования, определили высокую достоверность полученных результатов.

Основные положения диссертации были доложены на «Восьмой Санкт-Петербургской школе по диагностике и лечению атеросклероза - 2018» (г.

Санкт-Петербург), представлены в виде постерных докладов на Российском национальном конгрессе кардиологов 2015 года (г. Москва), Европейском конгрессе кардиологов 2018 года (г. Мюнхен, Германия), Российском национальном конгрессе кардиологов 2019 года (г. Екатеринбург), конгрессе «Сердечная недостаточность – 2019» (г. Москва).

По теме диссертации опубликовано 17 работ, в том числе 4 научных статьи в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, и 3 научных статьи в журналах, индексируемых в международной реферативной базе данных SCOPUS.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования, полученные в рамках данной диссертационной работы, внедрены в клиническую практику ГБУЗ Республики Карелия «Городская поликлиника № 4» (г. Петрозаводск), включены в образовательный процесс на кафедре факультетской терапии, фтизиатрии, инфекционных болезней и эпидемиологии медицинского института ФГБОУ ВО «Петрозаводского государственного университета» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Личный вклад автора в проведенное исследование

Все разделы диссертации выполнены лично автором, в том числе осуществлен обзор российской и иностранной литературы по данному направлению, смоделирован дизайн исследования, проведен отбор и клиническое обследование пациентов, сформирована база данных с ее последующей статистической обработкой, анализом и обобщением результатов исследования.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 126 страницах машинописного текста, состоит из введения, 4-х глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, содержит 26 таблиц и 15 рисунков. Библиографический указатель содержит 222 источника (37 работ отечественных и 185 работ зарубежных авторов). Диссертация изложена на русском языке.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Эпидемиологические аспекты избыточного веса и ожирения

Проблема распространенности избыточного веса и ожирения в течение последних десятилетий приобрела мировые масштабы. Так, по оценке Всемирной организации здравоохранения в 2015 году 1,9 миллиарда и 600 миллионов человек в мире имели избыточный вес и ожирение, а каждые десять лет происходит увеличение индекса массы тела (ИМТ) в среднем на 0,4 кг/м² и на 0,5 кг/м² у мужчин и женщин соответственно [215].

Результаты систематического анализа M. Ng с соавт. в 2014 году поставили Российскую Федерацию на девятнадцатое место в мире по распространенности ожирения и на четвертое место по числу лиц с избыточным весом и ожирением [149]. Высокий процент лиц с ожирением в нашей стране был выявлен и в ходе национального эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ: 26,9% среди мужчин и 30,8% среди женщин в возрасте от 25-ти до 64-х лет при оценке по ИМТ [2].

Анализируя результаты эпидемиологических исследований середины 90-х годов прошлого столетия, когда распространенность ожирения, оцениваемого по ИМТ, составляла $8,7 \pm 0,4\%$ и $23,2 \pm 0,5\%$ среди мужчин и женщин соответственно, можно сделать вывод о практически трехкратном увеличении показателя у мужчин и значительном его росте у женщин. Аналогичной динамикой характеризуются и показатели распространенности абдоминального ожирения, оцениваемого на основании пороговых значений окружности талии (ОТ), составляющие в настоящее время 24,3% у мужчин и 38,4% у женщин [36].

Говоря о половозрастных особенностях показателя распространенности ожирения в нашей стране, следует отметить более высокие его значения у мужчин по сравнению с женщинами среди лиц 25-45-летнего возраста [2].

Идентифицируемое как хроническое мультифакторное гетерогенное заболевание, в основе которого лежит чрезмерное накопление жировой ткани, ожирение тесно взаимосвязано с многочисленными нарушениями обмена веществ, формированием и прогрессированием целого спектра состояний и заболеваний (рисунок 1) [72].



Рисунок 1 – Состояния и заболевания, ассоциированные с ожирением [72]

S. Lim с соавт. поставили ожирение в первую десятку факторов, определяющих риски развития и прогрессирования хронических неинфекционных заболеваний, при этом среди основных нозологий, взаимосвязанных с высоким ИМТ, отметили патологию сердечно-сосудистой, эндокринной и костно-мышечной систем, почек, легких и органов желудочно-кишечного тракта, различные онкологические заболевания [121].

Результаты мета-анализов проспективных исследований обнаружили J-образную взаимосвязь ИМТ со смертностью, наadir которой на графике находится в диапазоне от 20,0 (22,5) кг/м² до 25 кг/м², а относительный риск

(ОР) общей и сердечно-сосудистой смерти составляет около 27-31% при каждом увеличении ИМТ на 5 единиц [44, 83, 209].

Данные факты позволяют говорить об ожирении как одной из основных проблем общественного здравоохранения, влияющей на уровень преждевременной смертности и ухудшающей качество жизни пациентов [37].

Кроме того, ожирение способствует увеличению расходов на оказание медицинской помощи населению [119]. Так, было показано, что только прямые медицинские затраты в отношении пациентов с ожирением выше на 30%, а при наличии заболевания, ассоциированного с ожирением, на 65-113% по сравнению с лицами с нормальным ИМТ [212].

Ожирение как фактор кардиоренометаболического риска

Ассоциация ожирения и распространенности сердечно-сосудистых осложнений / риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) выявлена в ходе проведения различных проспективных и эпидемиологических исследований. Так, по данным Т. Pischon с соавт. ОР сердечно-сосудистой смерти у мужчин с ИМТ 30-35 кг/м² составил 1,62 (95% доверительный интервал (ДИ) 1,38–1,90), с ИМТ >35 кг/м² – 2,70 (95% ДИ 2,13–3,42) по сравнению с лицами с ИМТ 23,5-25 кг/м², для женщин 1,31 (95% ДИ 1,07–1,61) и 2,27 (95% ДИ 1,78–2,90) соответственно [164].

Было показано, что ИМТ ≥ 35 кг/м² ассоциирован примерно с четырехкратным увеличением риска хронической сердечной недостаточности и двухкратным увеличением риска инсульта и ишемической болезни сердца [146]. Анализ результатов эпидемиологических исследований, проведенных в 195 странах мира, выявил, что смерти, взаимосвязанные с высоким ИМТ, более чем в 66% случаев представлены смертью от ССЗ [82].

Учитывая комплекс патофизиологических механизмов, лежащих в основе взаимосвязей ожирения и повышения артериального давления (АД), патологии углеводного, липидного обмена и других метаболических нарушений, логичным было бы объяснение ассоциации ожирения и ССЗ с позиции

преимущественного влияния артериальной гипертензии (АГ), предиабета и сахарного диабета (СД) 2 типа, дислипидемии. Вместе с тем, данные большого количества наблюдательных исследований и мета-анализов позволили выявить независимое прогностическое значение показателей выраженности жировой ткани при оценке риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смерти [221], а в ряде случаев ожирение может представлять собой самостоятельную этиопатогенетическую основу развития отдельных нозологических форм ССЗ (рисунок 2) [45].

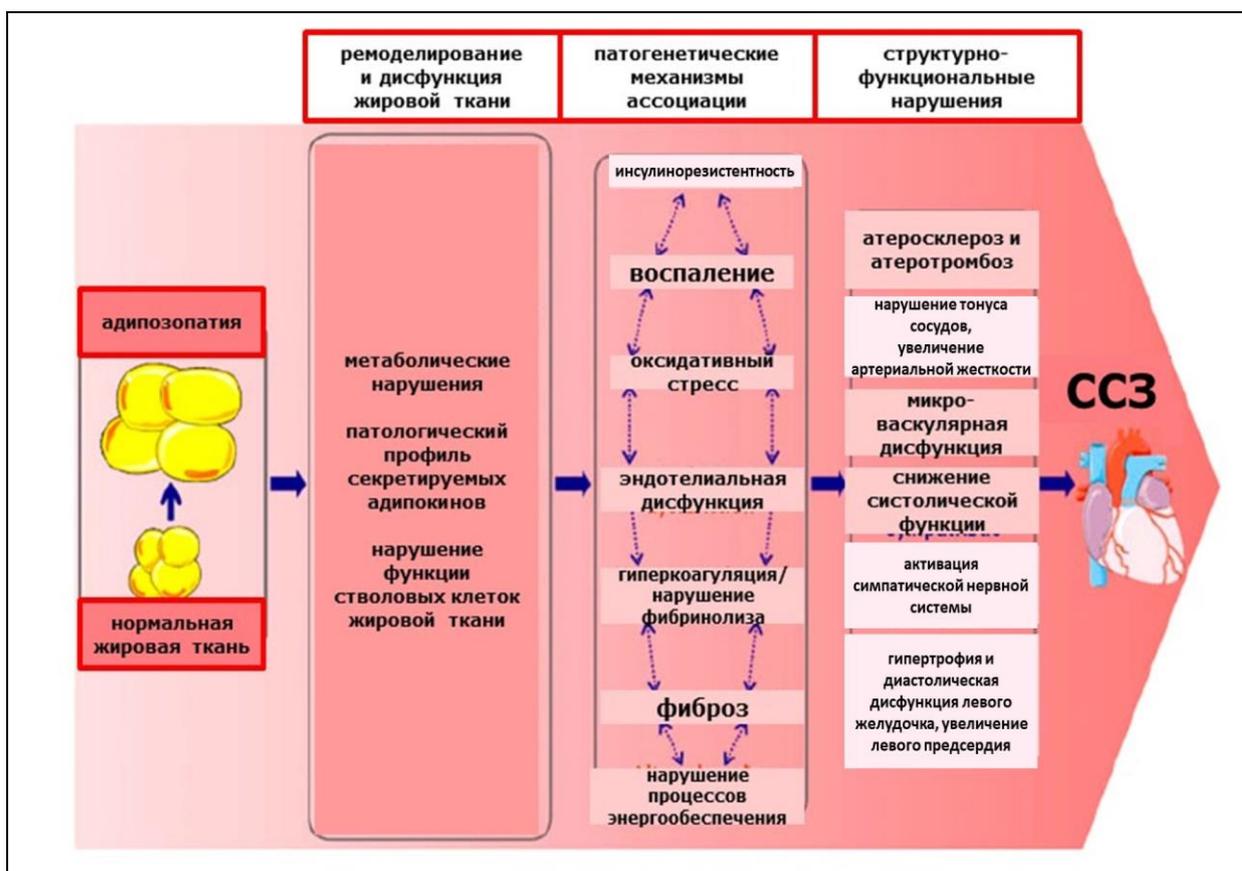


Рисунок 2 – Схематичное представление этиопатогенеза ССЗ при ожирении [45]

С другой стороны, было показано, что ожирение, верифицированное на основании высоких значений ИМТ, является гетерогенным заболеванием в отношении влияния на сердечно-сосудистый риск (ССР), развитие метаболических нарушений, ССЗ, патологии почек и других хронических неинфекционных заболеваний. Доказано существование по меньшей мере двух феноме-

нов для данной ассоциации – феномен «парадокса ожирения» и феномен «различных метаболических фенотипов ожирения» [16, 41].

Феномен «парадокса ожирения» характеризуется противоположной взаимосвязью ИМТ и клинических исходов, проявляющейся большей выживаемостью и меньшей частотой развития неблагоприятных событий у пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями с более высоким ИМТ [68, 75, 85]. Наличие феномена «парадокса ожирения» было отмечено у пациентов с сердечной недостаточностью, различными формами ишемической болезни сердца, нарушением мозгового кровообращения, венозными тромбозами, фибрилляцией предсердий, СД 2 типа, почечной недостаточностью и хронической болезнью почек, а также подвергающихся чрескожному коронарному вмешательству и кардиохирургическим операциям [68].

Феномен «различных метаболических фенотипов ожирения» предполагает выделение «метаболически здорового» и «метаболически нездорового» ожирения. В первом случае предполагается отсутствие каких-либо ассоциированных метаболических нарушений, что нашло подтверждение в различных исследованиях, посвященных эпидемиологии и анализу механизмов развития данного варианта ожирения [162, 174]. Вместе с тем, результаты последующих работ поставили под сомнение не только целесообразность выделения данного фенотипа, но и в целом его существование [71, 80, 89], а в рекомендациях по кардиоваскулярной профилактике Европейского общества кардиологов 2016 года он рассматривается как транзиторное состояние, переходящее в последующем в метаболически нездоровое ожирение [163].

Изучение патофизиологических механизмов взаимосвязи ожирения, СД 2 типа, ССЗ и патологии почек позволило сделать вывод о главенствующем значении в развитии метаболических нарушений, феномена «липотоксичности», органной дисфункции и кардиоваскулярного ремоделирования процессов ремоделирования, воспаления и фиброза, приводящих к дисфункции висцеральной жировой ткани (ВЖТ) в гипертрофированных абдоми-

нальном и эктопических висцеральных жировых депо, сопровождающейся сдвигом баланса секретируемых адипоцитокинов в сторону гиперпродукции провоспалительных, протромбогенных и проатерогенных медиаторов [34, 41, 140, 187, 197].

Патогенетические механизмы ассоциации висцерального ожирения и ССЗ представлены и дисбалансом нейрогуморальных систем, дефицитом функциональных форм натрийуретических пептидов и ускоренным их клиренсом вследствие гиперэкспрессии рецептора типа С и более высоких уровней неприлизина и дипептидилпептидазы 4-го типа, а также селективной инсулинорезистентностью, лептинорезистентностью и адипонектинрезистентностью [27, 147, 165, 182, 207].

Таким образом, наиболее вероятной причиной противоречащих друг другу результатов исследований, анализирующих взаимосвязи метаболических фенотипов ожирения с риском развития ССЗ и их осложнений, представляется основной акцент авторов на метаболических нарушениях вместо количественных и качественных характеристик ВЖТ [16]. Верификация висцерального ожирения лежит и в основе интерпретации истинной «обратной» кардиоваскулярной эпидемиологии наряду с несовершенством дизайна и методологических подходов и недостатками ИМТ как диагностического критерия ожирения в исследованиях, выявивших его «парадоксы» [15].

Данные выводы являются следствием анализа результатов проспективных наблюдательных исследований, в которых проводилась количественная оценка ВЖТ в различных висцеральных жировых депо с помощью мультиспиральной компьютерной томографии или магнитно-резонансной томографии. Было продемонстрировано, что именно висцеральное ожирение ассоциировано с развитием метаболических нарушений, АГ, процессами кардиоваскулярного и ренального ремоделирования и риском сердечно-сосудистой смерти [52, 99, 107, 117, 122, 155].

Таким образом, фенотипом ожирения, характеризующимся наибольшим увеличением ССР, является висцеральное ожирение с соответствующим

типом распределения жировой ткани, превалирующей ВЖТ, а также ее структурно-функциональными изменениями в рамках процессов ремоделирования и дисфункции (рисунок 3) [41, 66].

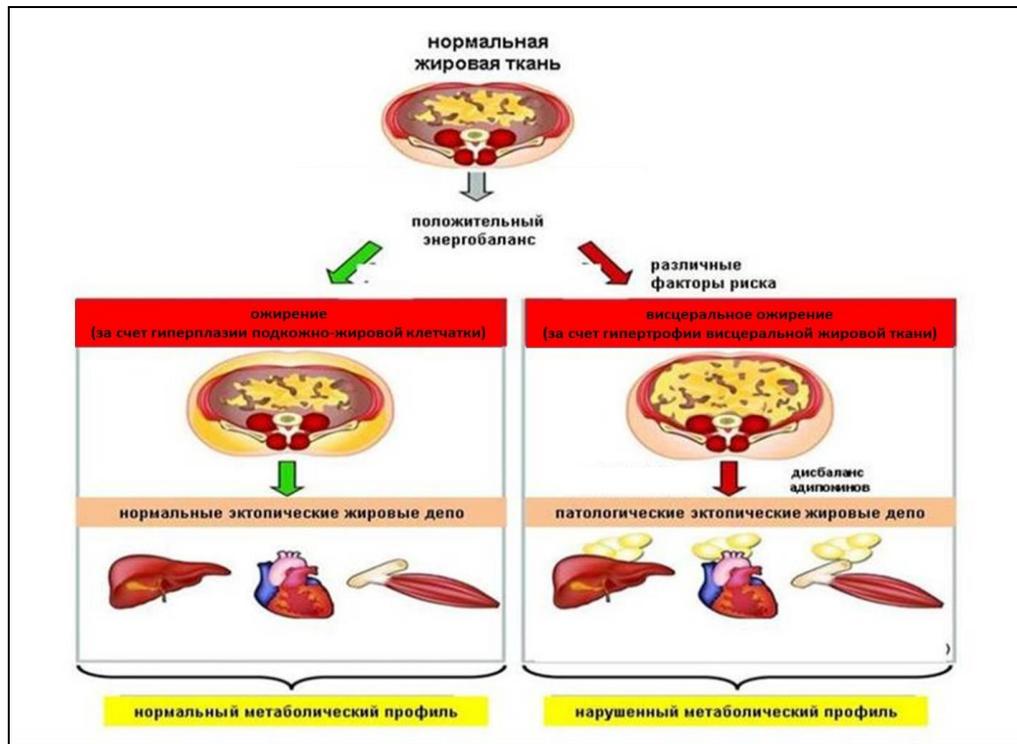


Рисунок 3 – Фенотипы ожирения в зависимости от выраженности ВЖТ и ее функционального статуса [66]

Проблема риск-стратификации у пациентов с ожирением и пути ее решения

Прогнозирование величины риска является краеугольным камнем профилактической медицины при составлении индивидуальных программ первичной или вторичной профилактики. Базовой основой для стратификации риска у лиц без ССЗ являются различные шкалы-рискометры, среди которых наиболее внедрена в клиническую практику шкала SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation) [163]. При этом существенным недостатком практически всех прогностических шкал является недооценка риска у лиц с его исходно «невысокими» значениями, что диктует необходимость совершенствования системы риск-стратификации преимущественно для данной категории пациентов [3, 141].

Учитывая вышеуказанное влияние ожирения на ССР, проводились попытки оптимизации шкал-рискометров путем включения в качестве одного из предикторов ИМТ [61, 196]. При этом, в рекомендациях по кардиоваскулярной профилактике и ожирение, верифицированное по ИМТ, и центральное (абдоминальное) ожирение, диагностированное на основании превышения пороговой величины ОТ, отнесены к реклассификаторам ССР при его исходно умеренных значениях [4, 163].

Вместе с тем, поскольку ожирение представляет собой гетерогенное состояние в отношении ассоциированного ССР, а ИМТ и ОТ отличаются чувствительностью и специфичностью при выделении пациентов с висцеральным ожирением [12, 32], реклассификация риска на основании исключительно этих показателей будет приводить как к завышению доли пациентов с ожирением, отнесенных к лицам высокого ССР, так и к недооценке его у части лиц с их нормальными значениями [34].

Одним из решений данной проблемы является внедрение в клиническую практику показателей прямой количественной оценки ВЖТ в абдоминальном или эктопических висцеральных жировых депо [23, 34]. Поскольку способ диагностики висцерального ожирения должен характеризоваться общедоступностью и воспроизводимостью, а также минимальными временными и материальными затратами, наиболее предпочтительной является ультразвуковая оценка абдоминального висцерального ожирения или определение эхокардиографической толщины эпикардальной ВЖТ [23, 43, 57, 133, 204].

Другим направлением совершенствования системы риск-стратификации у лиц с исходно «невысоким» ССР, в том числе у пациентов с ожирением и абдоминальным ожирением, является выявление с помощью различных методов субклинического органного поражения, отражающего эффект воздействия целого комплекса факторов риска на протяжении длительного времени, представленного в количественном выражении и способного в значительной мере прогнозировать развитие сердечно-сосудистых

осложнений и смерти [4]. На роль одного из данных субклинических органических поражений претендует повышенная артериальная жесткость, оцениваемая по величине скорости пульсовой волны (СПВ) на участке «сонная-бедренная артерия» [179].

Артериальная жесткость и методы ее оценки

Демпфирующая функция магистральных артерий, в первую очередь аорты, лежит в основе эффективного функционирования всей сердечно-сосудистой системы. В норме вследствие высокой эластичности аорты происходит поглощение энергии ударного объема сердца с последующим переносом ее значительной части на период диастолы, что приводит как к снижению негативного эффекта прямой пульсовой волны, так и к улучшению кровоснабжения органов и тканей, а отраженная пульсовая волна, достигающая основания аорты в диастолу, способствует увеличению коронарного кровотока. Эластичность магистральных артерий характеризует их способность преобразовывать ударное давление в восходящей аорте в непрерывное давление и соответственно в непрерывный поток в нижерасположенных участках артериального русла [24, 112, 113].

Способность артерий к растяжению снижается по направлению от проксимальных участков артериального русла к дистальным, что определяется особенностями молекулярной, клеточной и тканевой структур сосудистой стенки и имеет важное значение для сохранения энергии сердечного сокращения вплоть до системы микроциркуляции [111].

Противоположной по смыслу эластичности характеристикой аорты и магистральных артерий является артериальная жесткость или ригидность сосудистой стенки. Аномально высокая при различных патологических состояниях жесткость аорты и магистральных артерий сопровождается нарушением их демпфирующей функции, что лежит в основе развития целого спектра патофизиологических механизмов кардиоваскулярного ремоделирования и органной дисфункции. Среди них основными являются увеличение СПВ, пери-

ферического и центрального систолического и пульсового АД, а также снижение диастолического АД на периферии и в аорте (рисунок 4) [111, 138, 151].

На протяжении более 150 лет разрабатывались и внедрялись в клиническую практику различные методы оценки артериальной жесткости на системном, локальном и региональном уровнях [128].

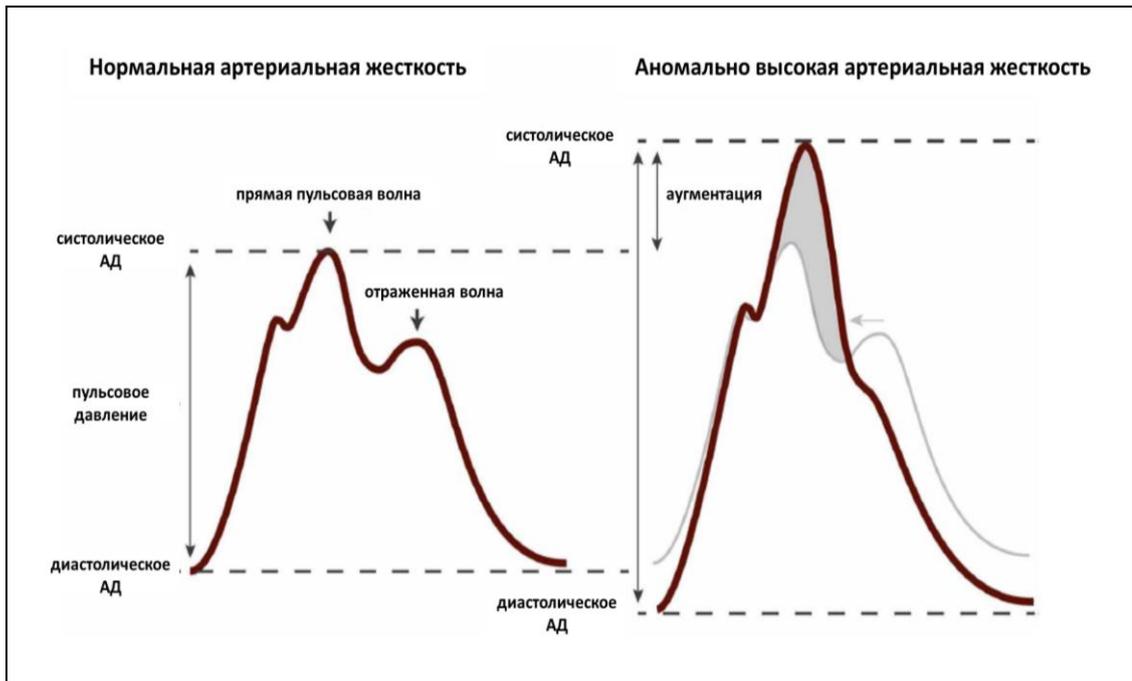


Рисунок 4 – Гемодинамические изменения при аномально высокой артериальной жесткости [151]

Системная артериальная жесткость вычисляется на основании определения емкостного артериального комплаенса, системного сосудистого сопротивления и общего сосудистого импеданса [157]. Для оценки локальной жесткости артериальной стенки применяются методики, позволяющие визуализировать пульсовые колебания диаметра сосудистой стенки при пульсовом изменении уровня давления. К ним относятся ультразвуковое исследование жесткости сонных артерий и оценка жесткости аорты с помощью магнитно-резонансной томографии [135, 192].

Вместе с тем наибольшее значение для клинической практики получили методы оценки региональной артериальной жесткости, основанные на

анализе скоростных характеристик пульсовых волн на определенном участке сосудистого русла, среди которых «золотым» стандартом принято считать оценку каротидно-фemorальной СПВ, доказавшую свое прогностическое значение в отношении развития сердечно-сосудистых событий по результатам многочисленных проспективных наблюдательных исследований и их мета-анализов [6, 192, 195].

Оценка величины каротидно-фemorальной СПВ проводится путем определения временного интервала от начала пульсовой волны на сонной артерии до ее начала на бедренной артерии, а также расстояния между точками регистрации, при этом способ диагностики пульсовой волны отличается в различных устройствах [217].

В частности, в аппарате Complior (Франция) пульсовая волна регистрируется с помощью пьезоэлектрических механодатчиков, в аппаратах SphygmoCor (Австралия) и PulsePen (Италия) – с помощью высокоточной аппланационной тонометрии, в аппарате Pulse Trace PWV (Великобритания) – с помощью доплеровского датчика [217]. В устройстве ПолиСпектр СПВ (Россия) для определения пульсовой волны на каротидной артерии применяются пьезоэлектрические датчики, на бедренной артерии – метод объемной сфигмографии [24]. В одних методиках производится детекция пульсовой волны, синхронизированной с электрокардиограммой, последовательно на сонной и бедренной артериях, в других – одновременная регистрация пульсовых волн в двух точках, что позволяет снизить вариабельность измерений во времени [22].

В качестве расстояния, преодолеваемого пульсовой волной, предлагается оценивать общее расстояние между двумя точками ее регистрации или разницу общего расстояния и расстояния «каротидная артерия – яремная вырезка», или разницу расстояния «яремная вырезка – бедренная артерия» и расстояния «яремная вырезка – каротидная артерия» [185, 194]. В консенсусе европейских экспертов по оценке артериальной жесткости рекомендовано использовать общее расстояние между двумя точками регистрации пульсо-

вой волны, умноженное на коэффициент, равный 0,8 [195]. При этом любой метод измерения должен учитывать зависимость величины каротидно-феморальной СПВ не только от жесткости аорты, но и от уровня среднего АД и частоты сердечных сокращений [87].

Кроме определения каротидно-феморальной СПВ предложены способы оценки жесткости аорты с помощью анализа отраженной волны методами аппланационной тонометрии или осциллометрии [6, 112, 195]. Преимуществом последнего является интеграция оценки жесткости аорты в аппараты для измерения АД и системы суточного мониторирования (СМ) АД [6]. Так, монитор АД «МнСДП-3» с программным обеспечением Vasotens, разработанный отечественной компанией ВРLab (г. Нижний Новгород), предоставляет возможность оценки СПВ в аорте на основании вычисления отношения двойной длины аорты, принимаемой за расстояние от яремной вырезки до лобкового симфиза, ко временному интервалу, соответствующему распространению отраженной от бифуркации аорты пульсовой волны (рисунок 5). Кроме того, данный метод позволяет получать информацию о среднесуточных, среднедневных и средненочных показателях СПВ в аорте и ее вариабельности за соответствующие периоды времени суток [22, 39, 166].

Еще одним способом неинвазивной оценки артериальной жесткости является определение так называемого сердечно-лодыжечного сосудистого индекса (аппарат VaSera-1500 (Япония), представляющего собой сердечно-лодыжечную СПВ, величина которой независима от уровня АД [6, 143].

Дополнительное представление о величине артериальной жесткости могут отражать также индекс аугментации, представляющий соотношение амплитуд прямой и отраженной пульсовых волн, измеряющийся в процентах и в норме имеющий отрицательное значение, а также параметры центрального или аортального АД, представляющего собой давление, измеренное в крупных центральных артериях у основания аорты, систолический компонент которого в норме ниже, чем в плечевой артерии [22]. Вместе с тем, данные показатели не заменяют собой оценку каротидно-феморальной СПВ

(СПВ в аорте) и служат только косвенными или суррогатными маркерами артериальной жесткости [6].

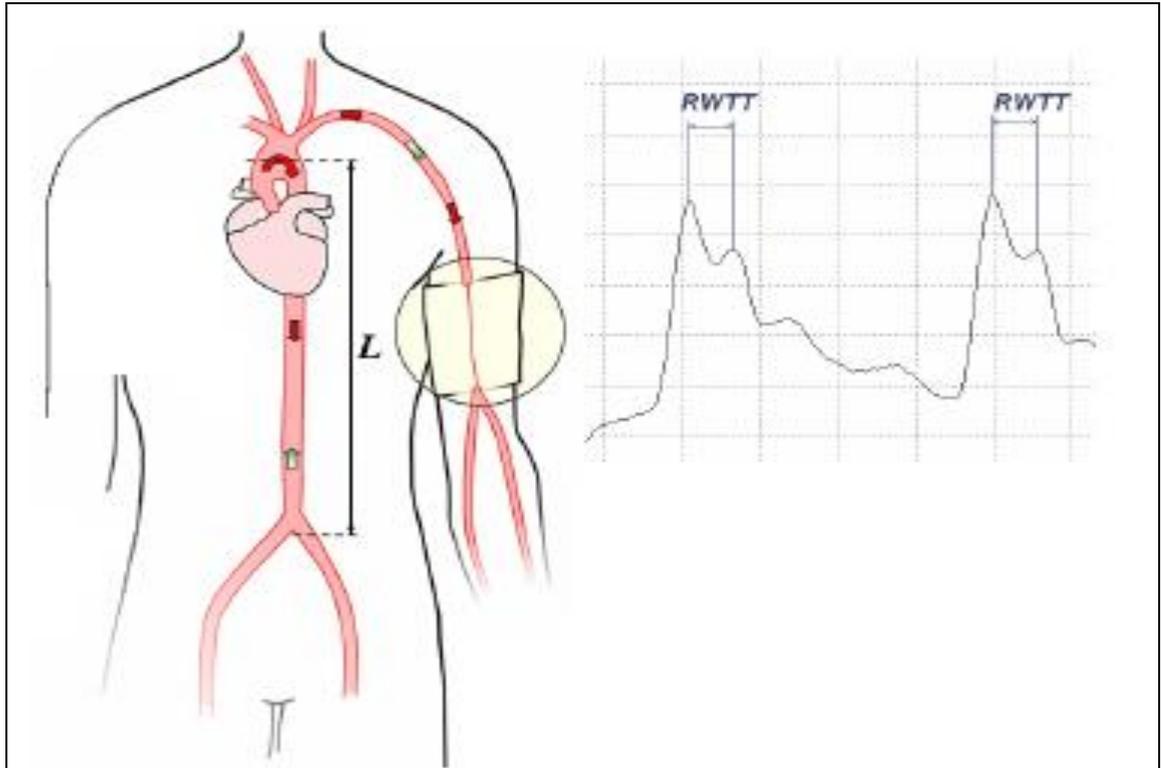


Рисунок 5 – Оценка СПВ в аорте на основании определения времени распространения отраженной волны методом осциллометрии [22]

Патогенетические основы формирования артериальной жесткости

В различных исследованиях были установлены детерминанты величины каротидно-феморальной СПВ, основными из которых являются уровень систолического АД и возраст пациентов [134].

Анализ данных многоцентрового исследования позволил установить нормальные и референсные значения каротидно-феморальной СПВ для лиц без факторов ССР и ССЗ в соответствии с возрастным диапазоном, а также для лиц с различными уровнями систолического АД (таблицы 1, 2) [171].

Артериальная жесткость формируется в результате различных патофизиологических процессов, в которые вовлекаются эндотелиальные и гладкомышечные клетки (ГМК), экстрацеллюлярный матрикс и другие компоненты сосудистой стенки; при этом при различных состояниях и заболеваниях преобладающими могут быть те или иные механизмы ее развития [104-106].

Таблица 1 – Значения каротидно-фemorальной СПВ в соответствии с возрастным диапазоном у пациентов без факторов ССР и ССЗ [171]

Возрастной диапазон	СПВ (м/с) M±2SD	СПВ (м/с) Медиана (10; 90 перцентиль)
<30 лет	6,2 (4,7–7,6)	6,1 (5,3; 7,1)
30-39 лет	6,5 (3,8–9,2)	6,4 (5,2; 8,0)
40-49 лет	7,2 (4,6–9,8)	6,9 (5,9; 8,6)
50-59 лет	8,3 (4,5–12,1)	8,1 (6,3; 10,0)
60-69 лет	10,3 (5,5–15,0)	9,7 (7,9; 13,1)
≥70 лет	10,9 (5,5–16,3)	10,6 (8,0; 14,6)

М – среднее значение, SD – стандартное отклонение, СПВ – скорость пульсовой волны

Так, у пациентов с АГ жесткость аорты и магистральных артерий повышается в соответствии с возрастающей нагрузкой на структурные компоненты экстрацеллюлярного матрикса, преимущественно коллаген, высокими уровнями АД. Ведущее значение имеет повышение активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, обуславливающей структурные изменения артериальной стенки посредством пролиферации ГМК, развития хронического воспаления и увеличения содержания коллагена [113].

При СД 2 типа в формировании артериальной жесткости имеют значение гипергликемия и инсулинорезистентность, приводящие к изменению структурно-функциональных свойств артериальной стенки вследствие увеличения ГМК и синтеза коллагена, накопления конечных продуктов гликозилирования, роста уровней экспрессии генов матриксных металлопротеиназ второго и девятого типов, рецепторов к ангиотензину-II и воспалительных цитокинов [48, 65, 183].

В случае хронической болезни почек превалирующим механизмом формирования артериальной жесткости может выступать кальцификация артериальной стенки, при которой последовательность событий начинается с нарушения экспрессии ГМК ингибиторных белков и заканчивается экспрес-

сией данными клетками и макрофагами хондроцитарных, остеобластических и связанных с остеокластами факторов, ускоряющих процесс кальцификации [86, 193].

Таблица 2 – Значения каротидно-фemorальной СПВ в соответствии с возрастным диапазоном и уровнем систолического АД [171]

Возраст- ной диа- пазон	Категория систолического АД				
	оптималь- ное	нормальное	высокое нормальное	АГ 1 степени	АГ 2-3 степени
СПВ (м/с) – М±2SD					
<30 лет	6,1 (4,6–7,5)	6,6 (4,9–8,2)	6,8 (5,1–8,5)	7,4 (4,6–10,1)	7,7 (4,4–11,0)
30-39 лет	6,6 (4,4–8,9)	6,8 (4,2–9,4)	7,1 (4,5–9,7)	7,3 (4,0–10,7)	8,2 (3,3–13,0)
40-49 лет	7,0 (4,5–9,6)	7,5 (5,1–10,0)	7,9 (5,2–10,7)	8,6 (5,1–12,0)	9,8 (3,8–15,7)
50-59 лет	7,6 (4,8–10,5)	8,4 (5,1–11,7)	8,8 (4,8–12,8)	9,6 (4,9–14,3)	10,5 (4,1–16,8)
60-69 лет	9,1 (5,2–12,9)	9,7 (5,7–13,6)	10,3 (5,5–15,1)	11,1 (6,1–16,2)	12,2 (5,7–18,6)
≥70 лет	10,4 (5,2–15,6)	11,7 (6,0–17,5)	11,8 (5,7–17,9)	12,9 (6,9–18,9)	14,0 (7,4–20,6)
СПВ (м/с) – Медиана (10 и 90 перцентиль)					
<30 лет	6,0 (5,2; 7,0)	6,4 (5,7; 7,5)	6,7 (5,8; 7,9)	7,2 (5,7; 9,3)	7,6 (5,9; 9,9)
30-39 лет	6,5 (5,4; 7,9)	6,7 (5,3; 8,2)	7,0 (5,5; 8,8)	7,2 (5,5; 9,3)	7,6 (5,8; 11,2)
40-49 лет	6,8 (5,8; 8,5)	7,4 (6,2; 9,0)	7,7 (6,5; 9,5)	8,1 (6,8; 10,8)	9,2 (7,1; 13,2)
50-59 лет	7,5 (6,2; 9,2)	8,1 (6,7; 10,4)	8,4 (7,0; 11,3)	9,2 (7,2; 12,5)	9,7 (7,4; 14,9)
60-69 лет	8,7 (7,0; 11,4)	9,3 (7,6; 12,2)	9,8 (7,9; 13,2)	10,7 (8,4; 14,1)	12,0 (8,5; 16,5)
≥70 лет	10,1 (7,6; 13,8)	11,1 (8,6; 15,5)	11,2 (8,6; 15,8)	12,7 (9,3; 16,7)	13,5 (10,3; 18,2)
М – среднее значение, SD – стандартное отклонение, АГ – артериальная гипертензия, АД – артериальное давление, СПВ – скорость пульсовой волны					

Различные классические факторы ССР, в частности курение, дислипидемия, малоподвижный образ жизни, также вносят вклад в увеличение артериальной жесткости независимо от наличия АГ или ССЗ [76, 159]. Установлена аналогичная взаимосвязь и для синдрома обструктивного апноэ сна, сопровождающегося структурно-функциональным ремоделированием крупных артерий [8, 62].

В данном контексте следует отметить, что первоначальное представление об ассоциации жесткости артерий преимущественно с изменением структуры экстрацеллюлярного матрикса в сторону преобладания коллагеновых волокон [205], претерпело существенные изменения [104]. Результаты различных исследований позволили полагать основой формирования артериальной ригидности изменение фенотипа ГМК и нарушение клеточно-межклеточных взаимодействий (рисунок 6) [105].



Рисунок 6 – Новая парадигма формирования артериальной жесткости [105]

В недавно опубликованных обзорах, посвященных патогенезу артериальной жесткости, большое значение отводится вопросам механики и механотрансдукции, процессам воспаления и оксидативного стресса, кальцификации и старению ГМК, эндотелиальной дисфункции и нарушению микроциркуляции, геномным мутациям и эпигенетическим влияниям [58, 70, 90, 126].

Последним факторам в настоящее время уделяется особое внимание с целью разработки в последующем профилактических мероприятий по предупреждению ССЗ [106].

В частности, был выявлен новый вариант гена кальций и интегрин-связывающего белка второго типа, ассоциированный с гипометилированием промоторной области, наличие которого приводит к увеличению экспрессии данного белка и снижению артериальной жесткости [131]. В исследовании на лабораторных животных установлен факт влияния повышенной концентрации натрия на уровень эпигенетического регулятора метилирования дезоксирибонуклеиновых кислот и модифицирования гистонов различных структур артериальной стенки, сопровождающихся увеличением артериальной жесткости и развитием АГ [88]. В другом исследовании продемонстрирован эффект увеличенной экспрессии сиртуина первого типа в отношении снижения уровня артериальной жесткости, одним из механизмов которого являлось уменьшение экспрессии ингибитора активатора плазминогена первого типа и улучшение эндотелиальной функции [206]. Показано влияние эпигенетических факторов (Krüppel-подобного транскрипционного фактора четвертого типа и фосфорилированного фактора транскрипции семейства Ets первого типа) на степень пластичности ГМК артериальной стенки [129].

Отдельные исследования были посвящены изучению ассоциации кишечной микробиоты и артериальной жесткости. Так, результаты анализа выборки из реестра The UK Adult Twin Registry (n=617, женщины) показали, что параметры, характеризующие микробиом, определяли от 4,1% до 8,4% дисперсии каротидно-фemorальной СПВ, в то время как остальные факторы вместе взятые объясняли от 5,51% до 11,24% дисперсии показателя. Кроме того, артериальная жесткость характеризовалась обратной корреляцией с количеством бактерий семейства Ruminococcaceae, продуцирующих бутират [136].

Продемонстрирован положительный эффект на уровень артериальной жесткости мелатонина, оказывающего влияние на антиконтрактельную ак-

тивность периваскулярной ВЖТ, экспрессию медиаторов воспаления и оксидативного стресса в различных структурах стенки аорты [38].

Ожирение как один из факторов развития артериальной жесткости

Ожирение, и, в первую очередь, висцеральное ожирение сопровождается увеличением артериальной жесткости посредством различных патофизиологических механизмов (рисунок 7) [9, 42, 92], что начинает проявляться уже в подростковом возрасте [79, 180].

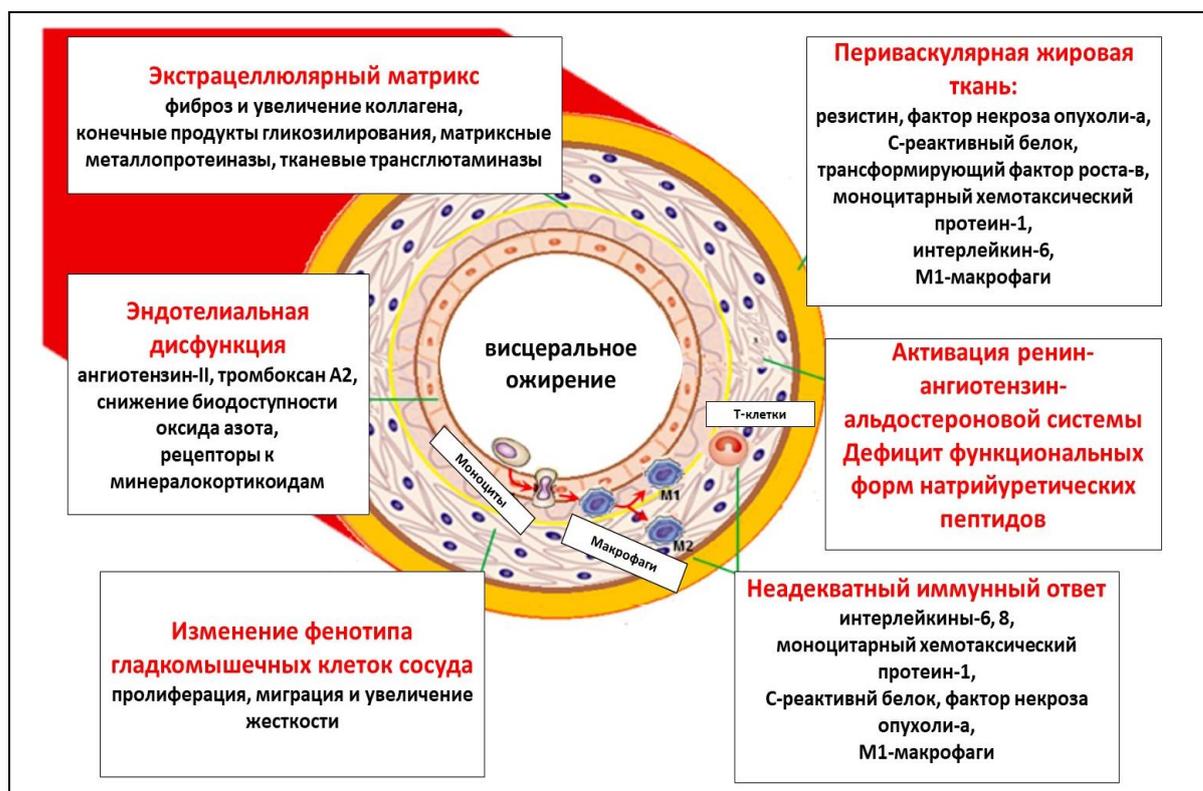


Рисунок 7 – Патофизиологические механизмы формирования артериальной жесткости при висцеральном ожирении [92]

При этом следует отметить характерные возраст-ассоциированные изменения самой жировой ткани. Так, происходит увеличение эктопических висцеральных жировых депо и аккумуляция ВЖТ в мышечной ткани и внутренних органах [189], изменяются структурно-функциональные свойства жировой ткани, приводящие к ее дисфункции [69], отдельное значение в развитии которой приобретают нарушения направленности процессов «коричне-

вения» белых адипоцитов и трансдифференцировки бурых адипоцитов [181], снижение с возрастом уровня сиртуина первого типа, участвующего в деацетилировании различных субстанций и модулирующего митохондриальную функцию, процессы апоптоза и воспаления, а также определяющего чувствительность тканей к лептину и инсулину [56, 81, 167, 177].

Дисфункциональная ВЖТ, особенно периваскулярной локализации, посредством паракринной и эндокринной секреции адипоцитокинов усиливает сосудистое ремоделирование в результате активации воспаления и фиброза, нарушения регуляции тонуса сосудов и эндотелиальной дисфункции, избыточной пролиферации ГМК и изменения их фенотипа, увеличения неангиогенеза [118, 190, 198, 199]. Нарушения углеводного обмена, сопровождающиеся отложением в стенке артерий конечных продуктов гликозилирования, различные матичные рибонуклеиновые кислоты, модулирующие сигнальные пути с участием трансформирующего фактора роста- β , увеличение активности матриксных металлопротеиназ и секреции молекул адгезии также определяют патогенез артериальной жесткости у пациентов с синдромом висцерального ожирения [144, 153]. Высокие уровни ангиотензина-II и альдостерона и более низкие уровни адипонектина, как результат дисфункции ВЖТ, оказывают влияние на инсулин-опосредованную эндотелиальную функцию, тем самым модулируя артериальную жесткость [67, 176, 220].

Анализ результатов проспективного исследования Whitehall II Study, включившего 3789 мужчин и 1383 женщины (средний возраст 66 лет, длительность наблюдения 4 года), выявил корреляцию различных диагностических критериев ожирения (ИМТ, ОТ) вне зависимости от наличия сопутствующих метаболических нарушений с исходной каротидно-фemorальной СПВ и ее увеличением в динамике [53].

Вместе с тем, более сильной корреляционной взаимосвязью характеризуются критерии, отражающие выраженность ВЖТ в различных висцеральных жировых депо [1, 13, 17, 18, 20, 51, 55, 184].

Так, в работе В.А. Корневой с соавт. пациенты с абдоминальным ожирением характеризовались более высокими значениями показателей артериальной жесткости, измеряемых в ходе бифункционального СМ АД, в том числе индекса аугментации [20]. В исследовании В. Strasser с соавт. ОТ и масса абдоминальной ВЖТ по данным двойной энергетической рентгеновской абсорбциометрии являлись более сильными предикторами величин каротидно-фemorальной и плече-лодыжечной СПВ по сравнению с ИМТ [185]. Площадь абдоминальной ВЖТ в исследованиях R. Vouchi с соавт. (n=414, пациенты с СД 2 типа, средний возраст 64 ± 12 лет) и М.В. Андреевской с соавт. (n=132, пациенты с абдоминальным ожирением, возраст от 18-ти до 45-ти лет) характеризовалась максимальной корреляцией с величиной плече-лодыжечной СПВ и СПВ в аорте вне зависимости от ИМТ [1, 51]. В работе О.С. Ивановой с соавт. продемонстрирована наиболее сильная взаимосвязь показателей артериальной жесткости (СПВ в аорте, каротидно-фemorальной СПВ и индекса аугментации) с критерием абдоминального ожирения у женщин разных возрастных групп [18].

Более высокие значения СПВ в аорте и индекса аугментации были показаны у пациентов с эпикардальным висцеральным ожирением, диагностированным с помощью определения эхокардиографической толщины эпикардального жира, а коэффициент линейной корреляции среднесуточной СПВ в аорте и толщины эпикардального жира составил 0,45 ($p < 0,001$) [13]. Результаты многофакторного регрессионного анализа в другом исследовании продемонстрировали основной вклад в формирование аортальной жесткости (показателя СПВ в аорте) наряду с ИМТ и уровнем систолического АД объема эпикардальной жировой ткани [1].

Эпидемиологические исследования выявили ассоциацию показателей артериальной жесткости и с различными компонентами метаболического синдрома, а также влияние числа его компонентов на «возраст» сосудистой стенки [172, 178, 191]. Так, в проспективном мультицентровом международном исследовании (n=2224, пациенты в возрасте от 40 до 90 лет) были про-

демонстрированы достоверно более высокие значения каротидно-фemorальной СПВ у лиц с метаболическим синдромом в каждом возрастном диапазоне ($9,57 \pm 0,06$ м/с против $8,65 \pm 0,10$, $p < 0,001$), при этом каждый из пяти компонентов метаболического синдрома положительно коррелировал с ее величиной [191]. В вышеупомянутом исследовании М.В. Андреевской с соавт. пациенты с абдоминальным ожирением и метаболическими нарушениями, соответствующими критериям метаболического синдрома, отличались большими величинами СПВ в аорте по сравнению с пациентами с абдоминальным ожирением без метаболических нарушений – $6,6 \pm 1,1$ м/с против $4,3 \pm 0,9$ м/с ($p < 0,01$) [1].

Артериальная жесткость как маркер и фактор глобального риска

К настоящему времени известны результаты многочисленных исследований и мета-анализов, продемонстрировавших способность каротидно-фemorальной СПВ прогнозировать риск развития сердечно-сосудистых событий независимо от возраста и уровня АД [46, 139, 179, 201, 222]. Так, по данным Т. Sehestedt с соавт. ($n=1968$, средняя длительность наблюдения 12,8 лет) риск сердечно-сосудистой смерти независимо от изначально оцененного риска по шкале SCORE увеличивался в случае наличия каротидно-фemorальной СПВ, превышающей 12 м/с, в 1,9 раза у пациентов со значением SCORE более пяти процентов и в 7,3 раза у пациентов со значением SCORE менее пяти процентов [179].

Анализ данных Framingham Heart Study ($n=2232$, средняя длительность наблюдения 7,8 лет), выполненный G. Mitchell с соавт. показал, что при увеличении каротидно-фemorальной СПВ на одно стандартное отклонение вне зависимости от выраженности других факторов отмечается рост риска не смертельных сердечно-сосудистых событий на 48%, а при включении данного показателя в Фрамингемскую систему риск-стратификации ее прогностическая способность возрастает на 0,7% [139].

В мета-анализе Y. Ben-Shlomo с соавт. (16 исследований, n=17635) отражено, что увеличение СПВ на участке «сонная-бедренная артерия» на одно стандартное отклонение ассоциировано с увеличением риска сердечно-сосудистых событий на 30%, а её прогностическая роль более значима среди лиц молодого возраста: в группе лиц до 60-ти лет риск сердечно-сосудистых событий увеличивался в 2,04 раза [46].

По данным мета-анализа C. Vlachopoulos с соавт. (17 исследований, n=15877) аналогичное изменение каротидно-фemorальной СПВ приводило к повышению риска сердечно-сосудистых событий на 47%, риска сердечно-сосудистой и общей смерти – на 47% и 42% соответственно [202].

Мета-анализ 19-ти исследований Q. Zhong с соавт. показал, что увеличение каротидно-фemorальной СПВ на 1 м/с ассоциировано с увеличением частоты сердечно-сосудистых событий в 1,12 раза [222]. Аналогичная ассоциация была показана и для плече-лодыжечной СПВ [156].

На основании результатов данных проспективных исследований и мета-анализов был сделан вывод, что артериальная жесткость, отражением которой является увеличенная каротидно-фemorальная СПВ, представляет собой важный и независимый предиктор сердечно-сосудистых событий и смерти, который можно рассматривать в качестве одного из инструментов в системе риск-стратификации, способного обеспечить его более точное прогнозирование [195]. В консенсусе европейских экспертов 2012 года и согласованном мнении российских экспертов 2016 года подчеркивается, что определение каротидно-фemorальной СПВ существенно превосходит в отношении способности риск-стратификации оценку классических факторов риска, отражая напрямую имеющееся поражение сосудистой стенки [6, 195].

Данные выводы нашли подтверждение и по данным вторичного анализа исследования Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT) (3332 женщины и 6029 мужчин, возраст $67,9 \pm 9,4$ лет), в котором каротидно-фemorальная СПВ являлась предиктором наступления первичной конечной точки (ОР 1,30 [95% ДИ 1,17-1,43], $p < 0,001$) и смерти от всех причин (ОР

1,65 [95% ДИ 1,46-1,86], $p < 0,001$) вне зависимости от величины риска по Фрамингемской шкале [203]. Кроме того, интенсивное лечение АГ превосходило стандартное в отношении снижения вероятности наступления первичной конечной точки только тогда, когда оно сопровождалось снижением каротидно-фemorальной СПВ в первый год наблюдения за пациентами, что предполагает целесообразность включения показателей артериальной жесткости в перечень терапевтических целей [203].

Прогностическая роль индекса аугментации и систолического АД в аорте тоже изучалась в проспективных исследованиях [100]. Мета-анализ C. Vlachopoulos с соавт. ($n=5648$, средняя длительность наблюдения 48 месяцев) показал, что увеличение систолического и пульсового АД в аорте на каждые 10 мм рт. ст. и повышение индекса аугментации на каждые 10% соответствовали повышению риска сердечно-сосудистых осложнений на 9%, 14% и 32% соответственно [202].

Артериальная жесткость является также фактором, лежащим в основе развития и прогрессирования АГ, коронарного и периферического атеросклероза, хронической сердечной недостаточности и фибрилляции предсердий, а также патологии почек [19, 60, 74, 94, 96-98, 173]. Так, у лиц с СД 2 типа без симптомов ишемической болезни сердца каротидно-фemorальная и плече-лодыжечная СПВ были ассоциированы с наличием и прогрессированием коронарного атеросклероза по данным мультиспиральной компьютерной коронарной ангиографии, выполненной в динамике [78, 95]. Продемонстрирована ассоциация СПВ в аорте и плече-лодыжечной СПВ с величиной коронарного кальциевого индекса, а также его изменением при проспективном наблюдении за пациентами [63, 116, 200].

Положительная линейная корреляция между каротидно-фemorальной СПВ и толщиной комплекса «интима-медиа» (КИМ) сонных артерий (СА) характерна как в целом для популяции, так и для пациентов с АГ и СД 2 типа [73, 125, 186, 188]. Т. Kubozono с соавт. показали, что «высокие» значения

плече-лодыжечной СПВ являются сильным предиктором выявления толщины КИМ СА $>1,0$ мм [102].

Z. Liu с соавт. (пациенты с АГ в рамках исследования the China Stroke Primary Prevention Trial, $n=13554$, средний возраст $64,3\pm 7,4$ лет) продемонстрировали наиболее высокую частоту выявления атеросклеротических бляшек (АБ) в СА у лиц со значением плече-лодыжечной СПВ, относящимся к четвертой квантили распределения показателя [123]. Аналогичные результаты были получены R. Wocskel с соавт. в отношении прогностической способности показателя СПВ в аорте по выявлению пациентов с АБ в СА среди лиц без АГ, СД 2 типа и ССЗ ($n=236$, мужчины 48%, возраст 47 ± 8 лет): увеличение СПВ в аорте на одно стандартное отклонение удваивало риск наличия каротидного атеросклероза [47]. В проспективных исследованиях также была установлена взаимосвязь между плече-лодыжечной СПВ и формированием АБ в СА, в том числе среди асимптомных лиц в общей популяции [93, 218].

В ряде исследований выявлена корреляция показателей артериальной жесткости с параметрами ремоделирования левого желудочка (ЛЖ) [103, 170, 219, 169]. Так, в работах S. Kwak с соавт. ($n=202$) и С. Yucel с соавт. ($n=140$) гипертензивные пациенты с гипертрофией ЛЖ характеризовались более высокими плече-лодыжечной СПВ и СПВ в аорте соответственно по сравнению с пациентами с АГ без гипертрофии ЛЖ, кроме того выявлена сильная положительная корреляция данных показателей артериальной жесткости с индексом массы миокарда ЛЖ [103, 219]. В исследовании A. Protogerou с соавт. ($n=229$) у пациентов с АГ показана более сильная корреляция среднесуточного АД в аорте с гипертрофией ЛЖ по сравнению со среднесуточным АД, измеряемым на плечевой артерии [169].

Результаты мета-анализа 27-ми исследований ($n=6626$) продемонстрировали сильную обратную корреляцию каротидно-фemorальной СПВ и индекса аугментации с отношением скоростей раннего и позднего наполнения ЛЖ ($r=-0,39$, 95% ДИ $-0,30 - -0,47$ и $r=-0,356$, 95% ДИ $-0,255 - -0,450$) и прямую корреляцию с отношением скоростей движения фиброзного кольца мит-

рального клапана и раннего диастолического трансмитрального потока ($r=0,21$, 95% ДИ 0,3-0,12 и $r=0,321$, 95% ДИ 0,250-0,388) [59]. В клиническом обзоре Т. Weber и J. Chirinos на основании анализа результатов исследований сделали вывод о влиянии артериальной жесткости на постнагрузку ЛЖ, развитие его гипертрофии, ремоделирования и диастолической дисфункции (ДД), а также риск сердечной недостаточности, преимущественно с сохраненной фракцией выброса [208].

В исследовании Р. Lantelme с соавт. ($n=310$, пациенты с АГ, возраст 53 ± 13 лет) показана независимая от других предикторов ассоциация каротидно-фemorальной СПВ с диаметром левого предсердия (ЛП) ($r=0,27$, $p<0,001$), в том числе по результатам многофакторного регрессионного анализа [109]. Сильная корреляционная взаимосвязь плече-лодыжечной СПВ с индексированным объемом ЛП ($r=0,334$, $p<0,001$) отмечена в работе S. Kwak с соавт. [103].

По данным G. Chung с соавт. увеличение сердечно-лодыжечного индекса ассоциировалось с риском фибрилляции предсердий (ОР 1,685, 95% ДИ 1,098 – 2,588, $p=0,017$), в большей степени у лиц с умеренным или высоким риском по Фрамингемской шкале (ОР 3,062, 95% ДИ 1,39 – 6,74 и ОР 3,877, 95% ДИ 1,142 – 13,167 соответственно) [60]. Результаты исследования М. Kranert с соавт. свидетельствуют о взаимосвязи артериальной жесткости и тяжести симптомов у пациентов с пароксизмальной и персистирующей фибрилляцией предсердий [101].

Т. Ishikawa с соавт. продемонстрировали взаимосвязь плече-лодыжечной СПВ с наличием альбуминурии высоких градаций у пациентов без СД 2 типа ($n=328$, возраст $65,7\pm 6,4$ лет) [91]. В исследованиях R. Bouchi с соавт. (пациенты с СД 2 типа, $n=461$) и А. Laucyte-Cibulskiene с соавт. (пациенты с метаболическим синдромом, $n=689$) была показана ассоциация каротидно-фemorальной СПВ с величиной снижения расчетной скорости клубочковой фильтрации и прогрессированием альбуминурии при проспективном наблюдении [50, 110].

Данные факты позволили экспертам вынести заключение о целесообразности рассмотрения артериальной жесткости в качестве инструмента оценки риска развития ССЗ, особенно в случаях, когда стандартное обследование не выявило какого-либо субклинического органного поражения [130, 211].

Артериальная жесткость как основа концепций раннего и супернормального сосудистого старения

В 2019 году ведущие европейские эксперты в области изучения артериальной жесткости подтвердили положение, что последняя является наилучшим показателем, отражающим совокупное действие как известных, так и неидентифицированных факторов риска, предложив выражать аномально высокую и аномально низкую жесткость аорты и магистральных артерий, оцениваемую по величине каротидно-феморальной СПВ, терминами «раннее сосудистое старение» (РСС) и «супернормальное сосудистое старение», схематично представленными на рисунке 8 [114]. Данная иллюстрация отражает параллельно происходящие с течением времени увеличение артериальной жесткости и процессы в рамках сердечно-сосудистого континуума, при этом пациенты, характеризующиеся РСС, достигают каждую из стадий континуума намного раньше, чем в среднем по популяции, и, наоборот, лица, отличающиеся супернормальным сосудистым старением, остаются здоровыми на протяжении практически всей жизни [28, 114].

В качестве возможных гипотез о формировании фенотипа супернормального сосудистого старения предполагается меньшая распространенность среди данных лиц известных факторов ССР и/или наличие у них каких-либо защитных механизмов, противодействующих воздействию неблагоприятных факторов и развитию субклинических органного поражения и ССЗ [114, 175].

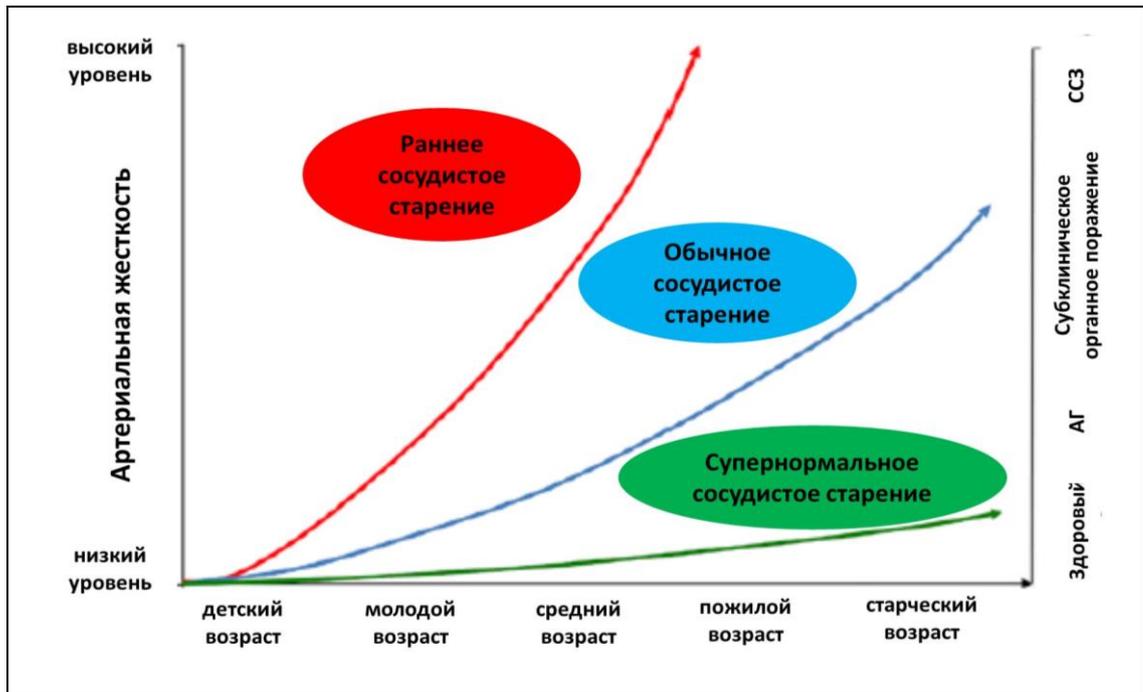


Рисунок 8 – Схематичное изображение концепции РСС и супернормального сосудистого старения [114]

Результаты обследования популяционной выборки в рамках эпидемиологического наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ (n=1600, возраст от 24 до 65 лет) показали, что распространенность фенотипа супернормального сосудистого старения, верифицированного на основании каротидно-феморальной СПВ, не превышающей значение 10-го перцентиля распределения [171], составила 9,8% (среди женщин 11,9% и среди мужчин 7,4%), а данные лица имели более низкие уровни систолического и диастолического АД, ИМТ и гликемии, а также более низкую частоту АГ, ожирения и дислипидемии [29].

Анализ результатов проспективного наблюдения за пациентами, включенных в исследование the Malmö Diet and Cancer Study (n=2642, длительность наблюдения 6,6 лет) показал, что лица, отнесенные к фенотипу супернормального сосудистого старения, отличались более низким риском сердечно-сосудистых событий (ОР 0,59 [95% ДИ 0,41 – 0,85]) в сопоставлении с пациентами с каротидно-феморальной СПВ, соответствующей нормальному уровню для определенного возрастного диапазона [54].

В свою очередь, при действии тех или иных факторов сосудистое ремоделирование начинается в более молодом возрасте. Впервые концепция РСС, основой которой стала артериальная жесткость, сопоставленная с «паспортным» возрастом пациента, была предложена в 2009 году P. Nilsson. Верификация РСС, по мнению большинства экспертов, возможна в случае превышения величины каротидно-фemorальной СПВ более чем на два стандартных отклонения или значения 90-го перцентиля для определенного интервала возраста здоровых лиц [5, 150, 171].

К настоящему времени определены и другие составляющие этой концептуальной модели, в том числе гемодинамические последствия повышенной артериальной жесткости (изолированная систолическая АГ, увеличение систолического и пульсового АД в аорте, повышенная вариабельность АД, нарушение барорецепторного рефлекса), а также нарушенная эндотелиальная функция, хроническое воспаление, инсулинорезистентность и дисгликемические состояния [151, 152]. Вместе с тем, последующие исследования позволили включить в перечень возможных составляющих синдрома РСС нарушения внутриутробного и раннего постнатального развития, укорочение длины теломер, нарушение инкретиновой функции, когнитивную дисфункцию, нарушения кишечной микробиоты и другие компоненты [114].

В целом, появление концепции РСС служило цели создания универсальной модели, объясняющей процессы, приводящие к увеличению сердечно-сосудистого и глобального риска посредством объединения долгосрочных последствий влияния всех идентифицированных и неидентифицированных факторов, а также более точно стратифицирующей риск по сравнению с классическими системами его прогнозирования (рисунок 9) [152].

Действительно, входящие в состав классических рискометров уровни АД, углеводного и липидного спектров крови, не способны даже в совокупности дать точную оценку степени выраженности процессов сердечно-сосудистого ремоделирования и органной дисфункции, и, наоборот, артериальная жесткость, отражающая длительное по времени отрицательное воздействие

на сосудистую стенку как идентифицированных, так и неизвестных факторов риска, позволяет с большей степенью достоверности определить величину риска [150].

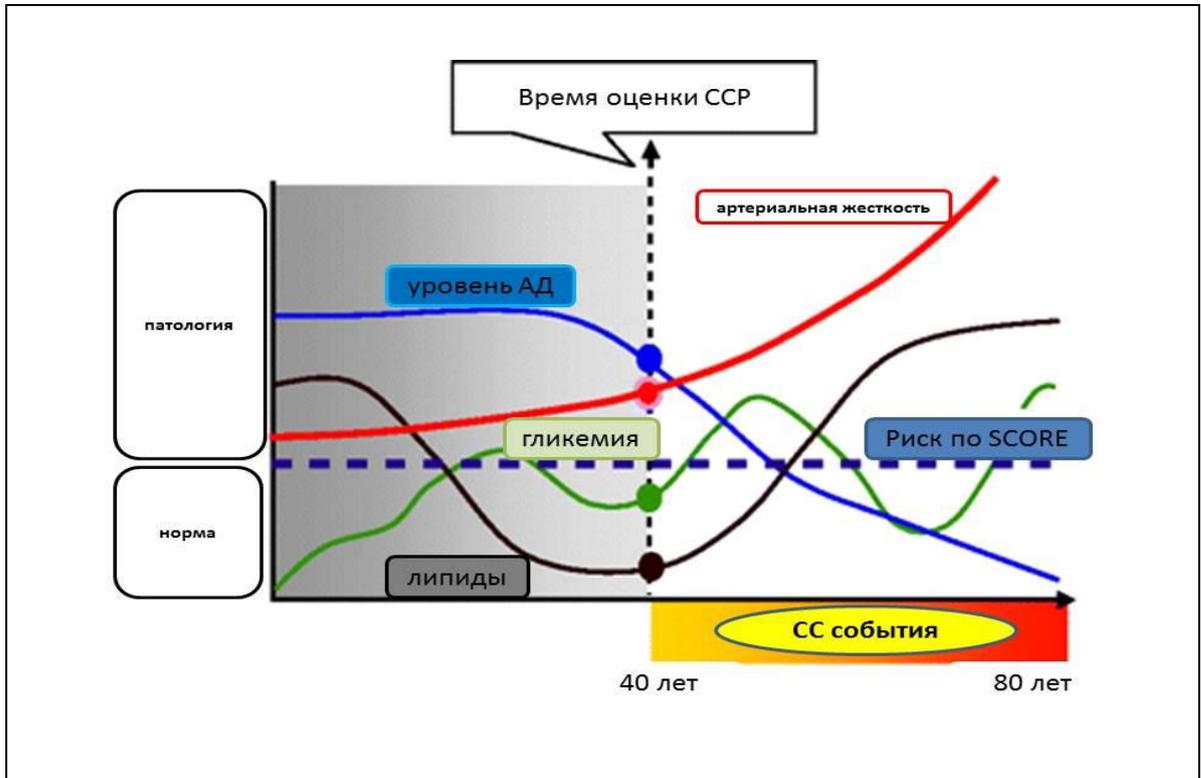


Рисунок 9 – Артериальная жесткость как функция накопления повреждающего воздействия всех факторов риска [150]

Заключение

Новая риск-стратификационная парадигма ожирения в настоящее время позволяет трактовать его как гетерогенное состояние/заболевание в отношении развития ассоциированных нарушений обменных процессов, кардиоваскулярного ремоделирования и органной дисфункции, с многочисленными патофизиологическими механизмами, требующими внедрения в клиническую практику соответствующих терапевтических вмешательств [84, 148].

Этиопатогенетической основой феномена «гетерогенности ожирения» является, в первую очередь, гетерогенность структурно-функциональных свойств жировой ткани, при этом показатели количественной оценки ВЖТ, свидетельствующие о наличии висцерального ожирения, становятся ключе-

вым классификационным и прогностическим инструментом, позволяющим решать возникающие «парадоксы» [15, 16, 34].

Одним из субклинических органных поражений при висцеральном ожирении (синдроме висцерального ожирения) является ремоделирование аорты и магистральных артерий, выражающееся в увеличении жесткости артериальной стенки [42, 92]. В основе данного процесса лежат многочисленные патофизиологические механизмы, основная часть из которых связана с дисфункциональной ВЖТ в периваскулярном эктопическом жировом депо [198]. Таким образом, висцеральное ожирение должно учитываться в качестве одного из факторов, приводящих к развитию фенотипа РСС, или даже в качестве одного из компонентов синдрома [153].

С другой стороны, данная ассоциация открывает возможность изучения показателей артериальной жесткости с точки зрения дополнительного прогностического инструмента при проведении риск-стратификации у пациентов с ожирением с целью выделения пациентов с ожирением и высоким кардиоренометаболическим риском или фенотипом «метаболически нездорового ожирения».

Представленные к настоящему времени результаты большого числа проспективных исследований и мета-анализов доказали значение артериальной жесткости как сильного и независимого от других факторов предиктора развития сердечно-сосудистых событий в общей популяции, с максимальной эффективностью у лиц среднего возрастного диапазона с исходно умеренным ССР по шкалам-рискометрам [6, 195, 210]. Вместе с тем, возможность применения показателей артериальной жесткости в качестве прогностического инструмента при проведении риск-стратификации с целью выделения пациентов с ожирением и факторами кардиоренометаболического риска является мало изученной, особенно у лиц с изначально «невысоким» риском.

Наконец, наиболее важной целью должен стать поиск максимально эффективных терапевтических и профилактических вмешательств, направленных на нормализацию процессов сосудистого старения и редукцию пара-

метров артериальной жесткости [21, 152, 158]. Безусловно, наибольшее значение для клинической практики будут иметь различные нефармакологические и медикаментозные методы коррекции факторов кардиоренометаболического риска, ассоциированных с увеличением артериальной жесткости.

Так, в отношении пациентов с ожирением, метаанализ 20-ти исследований (n=1259, длительность наблюдения до 12-ти месяцев) выявил положительное влияние целенаправленного снижения веса на величину каротидно-феморальной СПВ, что служит доказательством целесообразности формирования здорового образа жизни, изменения диеты и увеличения физической активности для более лучшего контроля факторов глобального риска, уменьшения выраженности артериальной жесткости и замедления процессов сосудистого старения [161].

Одними из первых исследований, анализирующих влияние антигипертензивной терапии на показатели артериальной жесткости, были исследования REASON (pREterax in regression of Arterial Stiffness in a contrOlled double-bliNd study) и ASCOT-CAFE (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial – Conduit Artery Function Evaluation), в которых отмечена более высокая эффективность препаратов из группы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и антагонистов кальция [64, 124]. В другом исследовании в рамках ASCOT-CAFE Trial выявлено благоприятное действие аторвастатина на показатели отраженной волны (индекса аугментации и прироста систолического АД в аорте) при сопоставимых значениях в подгруппах уровней АД [132]. В последнее десятилетие изучается влияние ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера второго типа у лиц с СД 2 типа на динамику показателей артериальной жесткости [49, 160]. Продолжается анализ результатов клинического исследования the Stratégie de Prévention Cardiovasculaire Basée sur la Rigidité Arterielle Study (SPARTE), посвященного оценке влияния стратегии снижения артериальной жесткости различными методами на риск сердечно-сосудистых осложнений и смерти у пациентов с АГ [115].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Методы и дизайн исследования

В данное исследование были включены 274 пациента (100% мужчин, возраст от 35-ти лет до 55-ти лет включительно), проходивших обследование на базе кафедры факультетской терапии, фтизиатрии, инфекционных болезней и эпидемиологии медицинского института Петрозаводского государственного университета в 2013 - 2019 гг.

Включались лица с абдоминальным ожирением, верифицированным на основании превышения значения ОТ >94 см [40] при любом значении ИМТ, без АГ, СД 2 типа и клинических признаков ССЗ, с величиной ССР, определенного по шкале SCORE (для лиц ≥ 40 лет) с учетом уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) <5%.

АГ исключали на основании результатов СМ АД (уровни среднесуточного систолического и диастолического АД <130 мм рт. ст. и <80 мм рт. ст. соответственно) [130].

Дополнительными к вышеуказанным условиям критериями исключения определены вторичные формы ожирения и наличие в анамнезе тяжелых сопутствующих заболеваний, отрицательно влияющих на прогноз (хронической обструктивной болезни легких III стадии и выше, почечной и печеночной недостаточности, онкопатологии), а также прием какого-либо лекарственного препарата для лечения ожирения, наличие гипотензивной и/или гиполипидемической и/или сахароснижающей терапии.

Критерии включения и исключения пациентов из исследования суммированы в таблице 3.

Исследование было проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта» с поправками 2013г. и «Правилами надлежащей клинической

практики», утвержденными приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 01.04.2016г. № 200н.

Всеми участниками заполнялось информированное добровольное согласие, программа исследования утверждалась Комитетом по медицинской этике при Министерстве здравоохранения Республики Карелия и ФГБОУ ВО «Петрозаводском государственном университете» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Таблица 3 – Критерии включения и исключения пациентов в данном исследовании

Критерии включения	Критерии исключения
Мужчины	Артериальная гипертензия
Возраст 35-55 лет включительно	Сахарный диабет 2 типа
Абдоминальное ожирение	Сердечно-сосудистые заболевания
Величина сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE 0-4%	Гипотензивная и/или гиполипидемическая терапия и/или сахароснижающая терапия и/или терапия препаратами для лечения ожирения
	Вторичные формы ожирения
	Наличие в анамнезе тяжелой сопутствующей патологии

Методом анкетирования изучали анамнез курения, наличие отягощенной наследственности в отношении раннего развития ССЗ у родственников первой линии родства (до 65-ти лет у женщин и до 55-ти лет у мужчин) [130].

Рост измерялся настенным ростомером (точность измерения до 1 см), масса тела – напольными электронными медицинскими весами (точность измерения до 100 г). На основании вычисления отношения массы к тела (в кг) к росту (в метрах), возведенному в квадрат, определяли ИМТ, в соответствии с которым пациент был отнесен к определенной группе лиц в

соответствии с классификацией избыточного веса и ожирения Всемирной организации здравоохранения 1997г. (таблица 4) [213].

Таблица 4 – Классификация ожирения в соответствии с ИМТ [213]

Характеристика массы тела	Величина ИМТ, кг/м ²
Недостаточное питание	< 18,5
Нормальное питание	18,5 – 24,9
Избыточный вес	25,0 – 29,9
Ожирение	≥ 30,0
Ожирение первой степени	30,0 – 34,9
Ожирение второй степени	35,0 – 39,9
Ожирение третьей степени	≥ 40,0
ИМТ – индекс массы тела	

ОТ определяли сантиметровой лентой (точность до 0,5 см), измерение проводили в положении пациента стоя, натошак, в фазу выдоха дыхательного цикла, с расположенными вдоль туловища руками. Анатомический ориентир выбран как середина расстояния от вершины гребня подвздошной кости до нижнего бокового края реберной дуги.

Измерение офисного АД проводилось тонометром OMRON M2 Basic (выбиралась манжета соответствующего размера), в положении пациента сидя, спустя 10 минут отдыха, трехкратно с интервалом от 3-х до 5-ти минут, с соблюдением рекомендуемых условий [130]. При анализе учитывались средние величины по данным трех последовательных измерений.

Исследования лабораторных показателей (липидного спектра, мочевой кислоты, креатинина, сахарного профиля крови) выполнялись с помощью реактивов компаний ЗАО «Вектор-Бест» (Россия) и «EKF-Diagnostic» (Германия), анализаторы Random Access A-15 (BioSystems, Испания) и Biosen C-Line (EKF-Diagnostic, Германия). Забор крови для лабораторных исследований, за исключением анализа гликемического профиля, проводился утром натошак из кубитальной вены.

Оценка липидного спектра включала определение уровня общего холестерина и триглицеридов комбинированным энзиматическим методом, холестерина ЛПВП ферментативным методом. По формуле W. Friedwald определяли уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) [77]. Нормальными уровнями были приняты уровни общего холестерина <5,0 ммоль/л, холестерина ЛПНП <3,0 ммоль/л, холестерина ЛПВП >1,0 ммоль/л, триглицеридов <1,7 ммоль/л. При отклонении одного или более показателей от оптимального уровня констатировали дислипидемию [163].

На основании уровня креатинина крови рассчитывалась скорость клубочковой фильтрации по уравнению СКД-ЕРІ 2009, а в случае ее величины <60 мл/мин/1,73м² предусматривалось повторное определение уровня креатинина крови с интервалом не менее 14-ти дней [120]. Бессимптомной гиперурикемией считали уровень мочевой кислоты, превышающий 400 мкмоль/л [35].

Для оценки гликемического профиля использовали капиллярную кровь (натощак и через 2 часа после завтрака). Нарушением гликемии натощак считали уровень гликемии от 5,6 ммоль/л до 6,1 ммоль/л, о нарушенной толерантности к глюкозе делали вывод при постпрандиальной гликемии от 7,8 ммоль/л до 11,1 ммоль/л [214]. При выявлении нарушенной толерантности к глюкозе назначался пероральный глюкозотолерантный тест с оценкой гликемии натощак и через 2 часа после приема 75 г глюкозы.

Количественное определение альбуминурии проводили на аппарате НетоСие Albumin 201 (Швеция), проба для анализа забиралась из общего количества суточной мочи. Альбуминурию высоких градаций (>30 мг/л) [130] констатировали при превышении порогового значения альбумина мочи в двух последовательных анализах, взятых с интервалом не менее 14-ти дней.

Всем обследуемым проводили эхокардиографию (стандартные эхокардиографические позиции, датчик 3,5 МГц), ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий (датчик 10 МГц), ультразвуковую оценку толщины абдоминальной ВЖТ и подкожно-жировой клетчатки

(ПЖК) (датчики 4 МГц и 10 МГц соответственно) на аппарате «Logiq C5» («General Electric», США), а также СМ АД с анализом показателей артериальной жесткости монитором VPlab «МнСДП-3» с функцией Vasotens (ООО «Петр Телегин», Россия).

Масса миокарда ЛЖ оценивалась по формуле Американского эхокардиографического общества [108]. Индекс массы миокарда (ИММ) ЛЖ определяли как соотношение массы миокарда ЛЖ к росту (в метрах), возведенному в степень 2,7. За гипертрофию ЛЖ принимали величину ИММ ЛЖ $>50 \text{ г/м}^{2,7}$ [211]. Объем ЛП вычисляли на основании модели «эллипсоида», индексацию проводили к площади поверхности тела.

Диастолическую функцию ЛЖ анализировали с помощью импульсно-волнового и тканевого доплера. Оценивали раннюю скорость движения фиброзного кольца митрального клапана в диастолу (на уровне межжелудочковой перегородки и боковой стенки ЛЖ), скорость раннего трансмитрального потока в диастолу и их соотношение, максимальную скорость трикуспидальной регургитации, время замедления пика E трансмитрального потока в диастолу и соотношение скоростей раннего и позднего наполнения ЛЖ. ДД ЛЖ верифицировали в соответствии с положениями рекомендаций Американского эхокардиографического общества и Европейской ассоциации по сердечно-сосудистой визуализации 2016 года, рекомендаций Российского кардиологического общества, Национального общества специалистов по заболеваниям миокарда и сердечной недостаточности и Общества специалистов по сердечной недостаточности 2020 года [30, 142] (рисунок 10).

КИМ анализировали с обеих сторон в следующих локациях: дистальная треть общей СА, область бифуркации общей СА и проксимальная треть внутренней СА. За максимальную величину КИМ СА принимали наибольшее значение среди указанных локаций при пороговой величине 0,9 мм. Критериями наличия АБ были выбраны следующие: локальное

утолщение $>0,5$ мм или на 50% по сравнению с соседними участками, утолщение участка артерии $>1,5$ мм [130].

Ультразвуковой толщиной абдоминальной ВЖТ считали расстояние «передняя стенка аорты – задняя поверхность прямой мышцы живота» на 1 см кверху от пупка, ультразвуковая толщина абдоминальной ПЖК оценивалась в аналогичной локации кнаружи от передней поверхности прямой мышцы живота. В последующем определяли их соотношение, расцениваемое отдельными экспертами в качестве вероятного маркера наличия абдоминального висцерального ожирения [133].

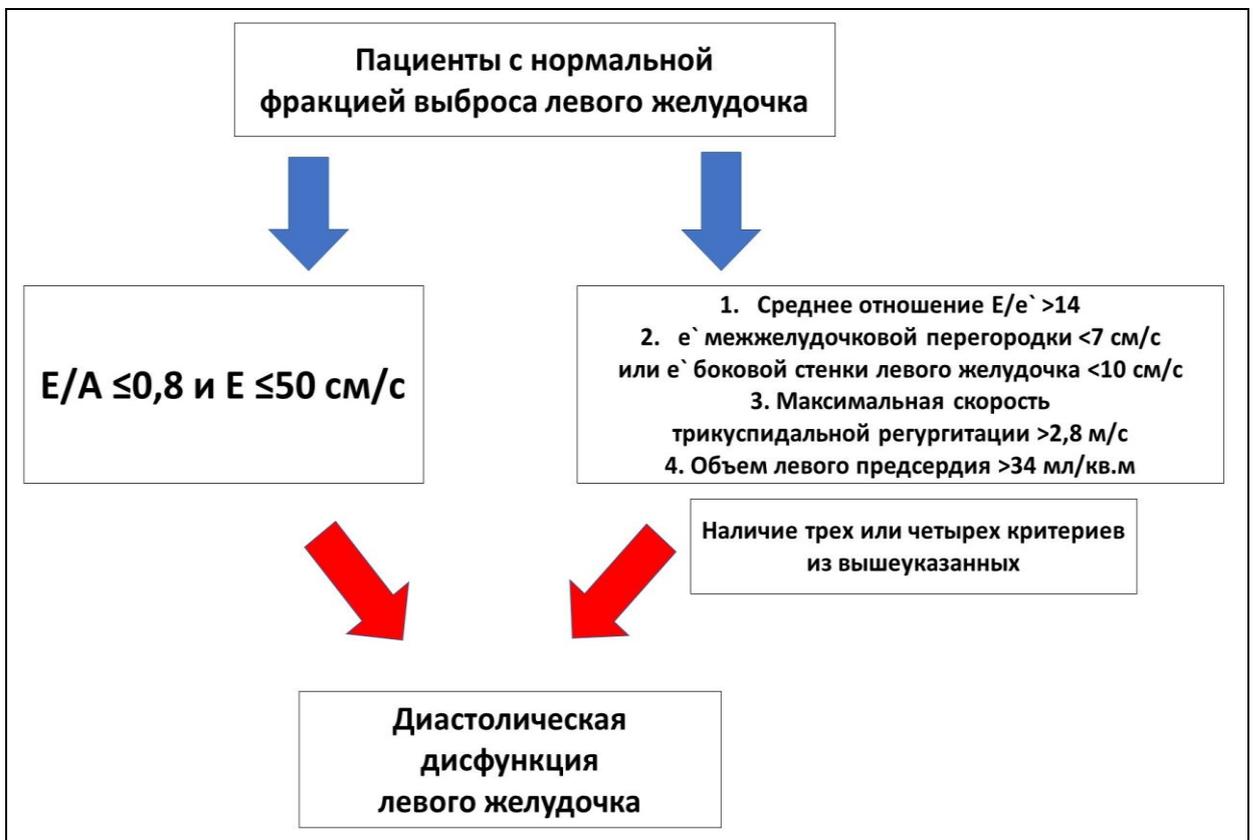


Рисунок 10 – Алгоритм верификации в исследовании ДД ЛЖ на основании эхокардиографических критериев [30, 142]

Измерения АД и показателей артериальной жесткости в ходе выполнения бифункционального СМ проводили днем (7:00-23:00) с интервалом 15 минут, ночью (23:00-7:00) с интервалом 30 минут. Анализировали среднесуточное систолическое и диастолическое АД, среднесуточные значения СПВ в аорте, индекса аугментации и

систолического АД в аорте по технологии Vasotens [22]. Измерение длины аорты, необходимое для программного расчета значения СПВ в аорте, проводили в положении пациента стоя, от яремной вырезки грудины до верхнего края лобкового симфиза. Для данного измерения с целью исключения погрешности определения показателя у пациента с абдоминальным ожирением использовали циркуль с длиной ножек 60 см.

К субклиническим органным поражениям в данном исследовании относили альбуминурию высоких градаций, скорость клубочковой фильтрации <60 мл/мин/1,73м², утолщение КИМ СА более 0,9 мм, АБ в СА и гипертрофию ЛЖ [130].

Категория ССР, первоначально оцененная по шкале SCORE с учетом уровня холестерина ЛПВП для лиц в возрасте ≥ 40 лет [163], пересматривалась с учетом выявленных критериев высокого ССР в соответствии с положениями рекомендаций Европейского общества кардиологов по ведению пациентов с дислипидемиями 2019 года [127] и рекомендаций Национального общества по изучению атеросклероза 2020 года [10] – скорости клубочковой фильтрации <60 мл/мин/1,73м², АБ в СА и гипертрофии ЛЖ.

Дизайн исследования схематически отражен на рисунках 11 и 12.

При решении поставленных задач в рамках «срезового» этапа исследования анализировались показатели артериальной жесткости в подгруппах пациентов с наличием/отсутствием клинико-anamнестических и метаболических факторов риска, субклинических органных поражений и критериев высокого ССР, проводился корреляционный анализ их взаимосвязей с различными антропометрическими, клиническими и лабораторно-инструментальными параметрами, устанавливались предикторы, а также диапазоны величин ключевого показателя артериальной жесткости – среднесуточной СПВ в аорте – в качестве инструмента прогнозирования наличия/отсутствия субклинических органных поражений и критериев высокого ССР, проводился сравнительный анализ подгрупп

пациентов, выделяемых на основании данных величин, со всей группой пациентов. Кроме того, показатели артериальной жесткости изучались в качестве возможных предикторов субклинического каротидного атеросклероза при проведении логистического регрессионного анализа.

Включение в данное исследование изначально нормотензивных пациентов было обусловлено необходимостью исключения влияния АГ на процессы кардиореноваскулярного ремоделирования и на значения показателей артериальной жесткости при расчете их пороговых величин в качестве дополнительных прогностических инструментов, а также последующей оценкой прогностической способности показателей артериальной жесткости в отношении вероятности развития АГ при проспективном наблюдении за пациентами [171].

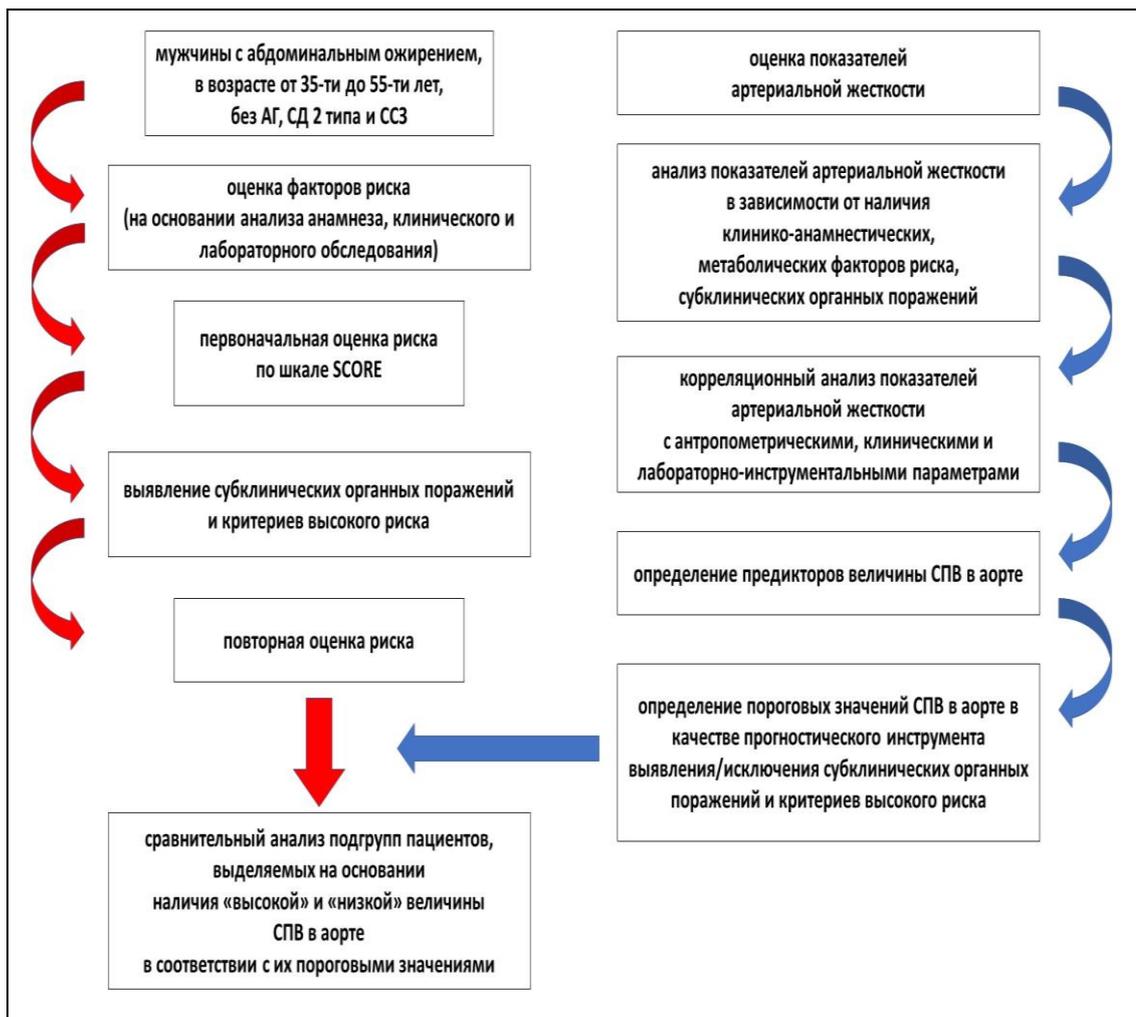


Рисунок 11 – Схема дизайна «срезового» этапа исследования

Из последующего проспективного этапа исследования исключались пациенты, у которых был верифицирован каротидный атеросклероз, поскольку данным лицам была назначена гиполипидемическая терапия.

Ориентировочный срок наблюдения за пациентами был установлен 48 месяцев, после чего выполнялось СМ АД (монитор ВРlab «МнСДП-3», Россия).

Сравнивались исходные характеристики подгруппы лиц, у которых была констатирована АГ, с исходными характеристиками всей группы пациентов, включенных в исследование, проводился логистический регрессионный анализ для определения предикторов вероятности развития АГ.



Рисунок 12 – Схема дизайна проспективного этапа исследования

2.2. Статистическая обработка результатов исследования

Для создания базы данных использовался табличный процессор Microsoft Excel 2010, статистический анализ осуществлялся программами Statistica for Windows 10.0 (StatSoft Inc., США), SPSS 17.0 (SPSS Inc., США).

Нормальное распределение количественных показателей изучалось критериями Колмогорова-Смирнова, Шапиро-Уилка. Количественные показатели отражены средней арифметической и стандартным отклонением ($M \pm SD$) или в виде медианы и значений 25-го и 75-го перцентиля (в соответствии с характером распределения), качественные показатели приведены с указанием частот (%).

Анализ выраженности корреляции выполнен на основании определения коэффициента корреляции Пирсона (r) и его статистической значимости по критерию t .

Предикторы оцениваемого показателя выявлялись в ходе линейного регрессионного анализа.

Сравнительный анализ сформированных подгрупп проводился с помощью двустороннего t -критерия и U -критерия Манна-Уитни (количественные показатели) и с помощью критерия χ^2 Пирсона или точного критерия Фишера (качественные показатели).

Ассоциация между качественным признаком, имеющим значение зависимого результирующего параметра, и количественными показателями, анализирующимися в качестве возможных его предикторов, оценивалась в ходе выполнения логистического регрессионного анализа (опция пошагового включения предикторов). Сопоставимость математической модели с реальными данными оценивалась тестом Хосмера-Лемешоу, качество математической модели анализировали методом построения ROC-кривой. Уровень статистической значимости p был принят $<0,05$.

2.3. Клинические характеристики исследуемой группы пациентов

Таблицы 5 и 6 представляют информацию о клинических характеристиках изучаемой группы пациентов.

Средний возраст пациентов составил $44,8 \pm 5,0$ лет, определено 2 возрастных диапазона: от 35-ти до 45-ти лет включительно ($n=143$, 52,2% пациентов) и от 46-ти до 55-ти лет включительно ($n=131$, 47,8% пациентов).

Средние значения ИМТ и ОТ в группе – $30,7 \pm 3,4$ кг/м² и $103,8 \pm 7,6$ см. ИМТ $\geq 30,0$ кг/м², соответствующий ожирению в соответствии с критериями Всемирной организации здравоохранения 1997г. [213], отмечался у 149 (54,4%) пациентов. Анамнезом курения характеризовались 108 (39,4%) пациентов, отягощенным семейным анамнезом ранних ССЗ – 40 (14,6%) пациентов. Офисное систолическое и диастолическое АД – $124,1 \pm 6,3$ мм рт. ст. и $78,7 \pm 5,4$ мм рт. ст. соответственно.

Таблица 5 – Антропометрические и клинико-анамнестические характеристики исследуемой группы пациентов

Параметр	Значение
Возраст, лет	$44,8 \pm 5,0$
Возраст 35-45 лет, %	52,2
Возраст 46-55 лет, %	47,8
Индекс массы тела, кг/м ²	$30,7 \pm 3,4$
Индекс массы тела ≥ 30 кг/м ² , %	54,4
Окружность талии, см	$103,8 \pm 7,6$
Курение, %	39,4
Отягощенная наследственность по ранним ССЗ, %	14,6
Офисное систолическое АД, мм рт. ст.	$124,1 \pm 6,3$
Офисное диастолическое АД, мм рт. ст.	$78,7 \pm 5,4$
АД – артериальное давление, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания	

Определены средние величины показателей углеводного и липидного обменов: гликемия натощак – $4,8 \pm 1,2$ ммоль/л, постпрандиальная гликемия – $5,4 \pm 1,2$ ммоль/л, общий холестерин – $5,8 \pm 1,0$ ммоль/л, холестерин ЛПВП – $1,4 \pm 0,6$ ммоль/л, холестерин ЛПНП – $3,6 \pm 0,7$ ммоль/л, триглицериды – $1,9 \pm 0,3$ ммоль/л. В 44 (16,7%) случаях констатировано нарушение углеводного обмена: нарушение гликемии натощак у 32 (72,7%) пациентов и нарушенная толерантность к глюкозе у 12 (27,3%) пациентов. Дислипидемия верифицирована в 248 (90,5%) случаях. Уровень холестерина ЛПНП $\geq 3,0$ ммоль/л выявлен у 191 (69,7%) пациентов. Данных за «определенную» или

«вероятную» семейную гиперхолестеринемию в соответствии с голландскими диагностическими критериями [154] не получено.

Таблица 6 – Результаты лабораторных исследований

Параметр	Значение
Гликемия натощак, ммоль/л	4,8±1,2
Постпрандиальная гликемия, ммоль/л	5,4±1,2
Нарушение углеводного обмена, %	16,7
Нарушение гликемии натощак, %	72,7
Нарушенная толерантность к глюкозе, %	27,3
Общий холестерин, ммоль/л	5,8±1,0
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	1,4±0,6
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	3,6±0,7
Триглицериды, ммоль/л	1,9±0,3
Дислипидемия, %	90,5
Холестерин ЛПНП >3,0 ммоль/л, %	69,7
Мочевая кислота, мкмоль/л	351,0±77,1
Гиперурикемия, %	14,6
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/1,73м ²	98,2±18,3
Альбуминурия высоких градаций, %	9,1
ЛПВП – липопротеины высокой плотности, ЛПНП – липопротеины низкой плотности	

Уровень мочевой кислоты крови составил 351,0±77,1 мкмоль/л, бессимптомная гиперурикемия выявлена у 47 (14,6%) мужчин. Пациентов со скоростью клубочковой фильтрации <60 мл/мин/1,73м² не выявлено. 25 (9,1%) пациентов характеризовались наличием альбуминурии высоких градаций.

По результатам оценки ССР по шкале SCORE у 227 мужчин в возрасте ≥40 лет к категории низкого риска отнесены 36 (15,9%) пациентов, к категории умеренного риска – 191 (84,1%) пациент.

В таблице 7 приведены основные результаты эхокардиографического исследования и ультразвукового исследования брахиоцефальных артерий.

Фракция выброса ЛЖ (метод Симпсона) была у всех исследуемых мужчин $>55\%$. Определены средние значения массы миокарда ЛЖ ($87,7 \pm 12,9$ г), ИММ ЛЖ ($40,7 \pm 6,7$ г/м^{2,7}), объема ЛП ($49,6 \pm 8,9$ мл) и индексированного объема ЛП ($21,4 \pm 3,6$ мл/м²). В 19 (6,9%) случаях верифицирована гипертрофия, в 32 (11,7%) случаях – эхокардиографические признаки диастолической дисфункции ЛЖ.

Таблица 7 – Основные результаты эхокардиографии и ультразвукового исследования брахиоцефальных артерий

Параметр	Значение
Масса миокарда ЛЖ, г	$87,7 \pm 12,9$
ИММ ЛЖ, г/м ^{2,7}	$40,7 \pm 6,7$
Гипертрофия ЛЖ, %	6,9
Объем ЛП, мл	$49,6 \pm 8,9$
Индексированный объем ЛП, мл/м ²	$21,4 \pm 3,6$
Эхо-признаки диастолической дисфункции ЛЖ, %	11,7
АБ в СА, %	18,2
КИМ в дистальной трети общей СА, мм	$0,74 \pm 0,13$
Максимальный КИМ СА, мм	$0,86 \pm 0,22$
Максимальный КИМ СА $>0,9$ мм, %	29,2
АБ – атеросклеротическая бляшка, ИММ – индекс массы миокарда, КИМ – комплекс «интима-медиа», ЛЖ – левый желудочек, ЛП – левое предсердие, СА – сонные артерии	

В дистальной трети общей СА КИМ рассчитан как $0,74 \pm 0,13$ мм, его максимальная толщина при оценке в различных локациях – $0,86 \pm 0,22$ мм. Максимальный КИМ СА $>0,9$ мм и каротидный атеросклероз (АБ в СА) констатированы в 80 (29,2%) и в 50 (18,2%) случаях соответственно, при этом степень стеноза СА у лиц с каротидным атеросклерозом не превышала 30%.

По результатам ультразвукового исследования сонографическая толщина абдоминальной ВЖТ и ПЖК составила $69,7 \pm 14,4$ мм и $27,3 \pm 5,6$ мм соответственно, а их соотношение – $2,6 \pm 0,6$ (таблица 8).

В таблице 9 приведены результаты бифункционального СМ АД с оценкой показателей артериальной жесткости. Определены среднесуточные значения систолического/диастолического АД ($118,3 \pm 6,0 / 73,5 \pm 4,1$ мм рт. ст.), частоты сердечных сокращений ($67,6 \pm 7,5$ ударов в мин), СПВ в аорте ($7,5 \pm 0,7$ м/с), индекса аугментации ($-36,5 \pm 18,5\%$), систолического АД в аорте ($108,4 \pm 5,5$ мм рт. ст.).

Таблица 8 – Ультразвуковые показатели количественной оценки абдоминальной жировой ткани

Параметр	Значение
Толщина абдоминальной ВЖТ, мм	$69,7 \pm 14,4$
Толщина абдоминальной ПЖК, мм	$27,3 \pm 5,6$
Соотношение толщины ВЖТ и толщины ПЖК	$2,6 \pm 0,6$
ВЖТ – висцеральная жировая ткань, ПЖК – подкожно-жировая клетчатка	

Таблица 9 – Основные результаты бифункционального СМ АД

Параметр	Значение
Среднесуточное систолическое АД, мм рт. ст.	$118,3 \pm 6,0$
Суточный индекс систолического АД, %	$12,7 \pm 5,5$
Среднесуточное диастолическое АД, мм рт. ст.	$73,5 \pm 4,1$
Суточный индекс диастолического АД, %	$17,0 \pm 7,3$
Среднесуточная ЧСС, ударов в мин	$67,6 \pm 7,5$
Среднесуточная СПВ в аорте, м/с	$7,5 \pm 0,7$
Среднесуточный индекс аугментации, %	$-36,5 \pm 18,5$
Среднесуточное систолическое АД в аорте, мм рт. ст.	$108,4 \pm 5,5$
АД – артериальное давление, СПВ – скорость пульсовой волны, ЧСС – частота сердечных сокращений	

В 67 (24,5%) и 5 (1,8%) случаях пациенты характеризовались паттерном «nondipper» и «nightpeaker» соответственно по систолическому АД, в 30 (10,9%) и 6 (2,2%) случаях – по диастолическому АД.

На основании проведенного лабораторно-инструментального обследования были выявлены субклинические органические поражения в 98 (35,8%) случаях: альбуминурией высоких градаций характеризовались 25 (9,1%), гипертрофией ЛЖ – 19 (6,9%), максимальным КИМ СА >0,9 мм – 80 (29,2%), АБ в СА – 50 (18,2%) пациентов.

Сравнительный анализ выделенных в исследовании возрастных подгрупп пациентов в отношении частоты субклинических органических поражений отражен в таблице 10.

Таблица 10 – Сравнительный анализ возрастных подгрупп в отношении частоты субклинических органических поражений

Показатель	Возрастная подгруппа 35-45 лет (n=143)	Возрастная подгруппа 46-55 лет (n=131)
Альбуминурия высоких градаций, %	2,8**	16,0**
Максимальный КИМ СА >0,9 мм, %	15,4**	44,3**
АБ в СА, %	7,7**	29,8**
Гипертрофия ЛЖ, %	3,5*	10,7*
Субклинические органические поражения, %	18,2**	53,4**
* - p<0,05, ** - p<0,001		
АБ – атеросклеротическая бляшка, КИМ – комплекс «интима-медиа», ЛЖ – левый желудочек, СА – сонные артерии		

Мужчины в возрасте от 46-ти до 55-ти лет по сравнению с мужчинами в возрасте от 35-ти до 45-ти лет отличались большей частотой выявления субклинических органических поражений (53,4% и 18,2%, p<0,001), в частности, альбуминурии высоких градаций (16,0% и 2,8%, p<0,001), гипертрофии ЛЖ (10,7% и 3,5%, p<0,05), максимального КИМ СА >0,9 мм (44,3% и 15,4%, p<0,001), АБ в СА (29,8% и 7,7%, p<0,001).

При этом данные возрастные подгруппы статистически достоверно не различались по частоте наличия предиабета (19,1% и 13,3%), значениям

показателей липидного обмена (холестерин ЛПНП $3,6\pm 0,5$ ммоль/л и $3,3\pm 0,7$ ммоль/л, триглицериды $2,1\pm 0,4$ ммоль/л и $1,9\pm 0,5$ ммоль/л) и мочевой кислоты крови ($353,2\pm 78,9$ мкмоль/л и $350,1\pm 74,8$ мкмоль/л), величинам ИМТ ($31,0\pm 3,7$ кг/м² и $30,4\pm 3,1$ кг/м²), ОТ ($104,2\pm 7,6$ см и $103,5\pm 7,7$ см) и соотношения ультразвуковой толщины абдоминальной ВЖТ и ПЖК ($2,7\pm 0,5$ и $2,6\pm 0,7$), уровням среднесуточного систолического и диастолического АД ($117,8\pm 6,4/73,2\pm 4,5$ мм рт. ст. и $118,7\pm 5,7/73,5\pm 4,0$ мм рт. ст.).

Высокий ССР вследствие выявления каротидного атеросклероза и гипертрофии ЛЖ был констатирован у 56 (29,3%) из 191 пациента, относящихся исходно к категории умеренного риска по шкале SCORE.

Среди 36 пациентов, исходно отнесенных к категории низкого риска по шкале SCORE, а также у мужчин в возрасте 35-39 лет (47 человек), критерии высокого ССР не были верифицированы.

В таблице 11 отражены результаты риск-стратификации. Практически у каждого четвертого пациента в возрасте ≥ 40 лет (у 24,7% мужчин) были выявлены критерии высокого ССР.

Таблица 11 – Результаты риск-стратификации
исследуемой группы пациентов в возрасте ≥ 40 лет (n=227)

Категория ССР	Низкий	Умеренный	Высокий
Определенная по шкале SCORE, количество пациентов	36	191	0
Определенная по шкале SCORE, % пациентов	15,9	84,1	0
Определенная с учетом результатов комплекса лабораторно-инструментальных исследований, количество пациентов	36	135	56
Определенная с учетом результатов комплекса лабораторно-инструментальных исследований, % пациентов	15,9	59,5	24,7
ССР – сердечно-сосудистый риск			

ГЛАВА 3. АССОЦИАЦИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ЖЕСТКОСТИ С ФАКТОРАМИ КАРДИОРЕНОМЕТАБОЛИЧЕСКОГО РИСКА

3.1. Показатели артериальной жесткости у пациентов с наличием/отсутствием факторов риска, метаболических нарушений и субклинических органических поражений

Для оценки взаимосвязи изучаемых показателей артериальной жесткости с клиничко-анамнестическими факторами риска, метаболическими нарушениями и субклиническими органическими поражениями, по аналогии с ранее проведенными исследованиями R. Wocskel с соавт., R. Fagundes с соавт., T. Ishikawa с соавт., S. Kwak с соавт. [47, 73, 91, 103], были проанализированы средние величины данных показателей в подгруппах пациентов, выделенных на основании их наличия/отсутствия.

Данные результаты отражены в таблицах 12, 13, 14.

Так, не отмечено достоверных различий средних значений показателей артериальной жесткости в подгруппах, выделенных в зависимости от наличия ожирения по критерию ИМТ ≥ 30 кг/м², анамнеза курения и отягощенно-го семейного анамнеза ранних ССЗ (таблица 12).

По данным таблицы 13 у мужчин с предиабетом выявлены более высокие уровни среднесуточных СПВ в аорте ($7,9 \pm 0,6$ м/с и $7,4 \pm 0,7$ м/с, $p < 0,001$), индекса аугментации ($-28,8 \pm 22,0\%$ и $-38,0 \pm 17,4\%$, $p < 0,05$), систолического АД в аорте ($110,3 \pm 4,9$ мм рт. ст. и $108,1 \pm 5,5$ мм рт. ст., $p < 0,01$). Аналогичная ситуация была характерна и для пациентов с бессимптомной гиперурикемией: $7,8 \pm 0,7$ м/с и $7,4 \pm 0,7$ м/с ($p < 0,01$), $-30,2 \pm 20,9\%$ и $-37,6 \pm 17,3\%$ ($p < 0,05$), $110,2 \pm 6,0$ мм рт. ст. и $108,1 \pm 5,3$ мм рт. ст. ($p < 0,05$) соответственно. Пациенты с холестерином ЛПНП $\geq 3,0$ ммоль/л не имели достоверных различий в отношении средних величин среднесуточных показателей артериальной жесткости по сравнению с лицами без данного варианта дислипидемии.

Таблица 12 – Показатели артериальной жесткости в подгруппах с наличием/отсутствием клиничко-анамнестических факторов риска

Критерий деления группы	Среднесуточная СПВ в аорте, м/с	Среднесуточный индекс аугментации, %	Среднесуточное систолическое АД в аорте, мм рт. ст.
ИМТ ≥ 30 кг/м ² + (n=149)	7,5 \pm 0,7*	-34,2 \pm 19,6*	108,8 \pm 5,4*
ИМТ < 30 кг/м ² – (n=125)	7,4 \pm 0,7*	-38,3 \pm 18,7*	107,9 \pm 5,5*
Курение + (n=108)	7,5 \pm 0,7*	-35,5 \pm 18,7*	108,7 \pm 5,4*
Курение – (n=166)	7,5 \pm 0,7*	-39,2 \pm 19,3*	108,0 \pm 5,5*
Семейный анамнез ранних ССЗ + (n=40)	7,5 \pm 0,7*	-33,2 \pm 19,1*	109,5 \pm 5,1*
Семейный анамнез ранних ССЗ – (n=234)	7,5 \pm 0,7*	-37,1 \pm 18,4*	108,2 \pm 5,5*
* - p>0,05			
АД – артериальное давление, ИМТ – индекс массы тела, СПВ – скорость пульсовой волны, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания			

Как показано в таблице 14, подгруппы пациентов с субклиническими органическими поражениями (альбуминурией высоких градаций, гипертрофией ЛЖ, максимальным КИМ СА $> 0,9$ мм и каротидным атеросклерозом) характеризовались достоверно более высокими средними величинами средних значений изучаемых показателей артериальной жесткости. В частности, средняя среднесуточная СПВ в аорте у лиц с альбуминурией высоких градаций составила 8,0 \pm 0,8 м/с против 7,5 \pm 0,7 м/с (p<0,01), у лиц с гипертрофией ЛЖ – 8,1 \pm 0,7 м/с против 7,5 \pm 0,7 м/с (p<0,01), у лиц с максимальным КИМ СА $> 0,9$ мм – 7,9 \pm 0,6 м/с против 7,3 \pm 0,6 м/с (p<0,001), у лиц с АБ в СА – 8,3 \pm 0,4 м/с против 7,3 \pm 0,6 м/с (p<0,001).

Мужчины с ДД ЛЖ (n=32) характеризовались более высокими величинами среднесуточных показателей артериальной жесткости: СПВ в аорте (8,2 \pm 0,7 м/с и 7,5 \pm 0,7 м/с, p<0,001), систолического АД в аорте (112,2 \pm 4,3 мм

рт. ст. и $107,9 \pm 4,9$ мм рт. ст., $p < 0,001$), индекса аугментации ($-19,0 \pm 18,4\%$ и $-39,8 \pm 17,1\%$, $p < 0,001$).

Таблица 13 – Показатели артериальной жесткости в подгруппах с наличием/отсутствием метаболических нарушений

Критерий деления группы	Среднесуточная СПВ в аорте, м/с	Среднесуточный индекс аугментации, %	Среднесуточное систолическое АД в аорте, мм рт. ст.
Нарушение углеводного обмена + (n=44)	$7,9 \pm 0,6^{***}$	$-28,8 \pm 22,0^*$	$110,3 \pm 4,9^{**}$
Нарушение углеводного обмена – (n=230)	$7,4 \pm 0,7^{***}$	$-38,0 \pm 17,4^*$	$108,1 \pm 5,5^{**}$
Холестерин ЛПНП $\geq 3,0$ ммоль/л + (n=191)	$7,5 \pm 0,7$	$-35,5 \pm 18,4$	$108,5 \pm 5,2$
Холестерин ЛПНП $< 3,0$ ммоль/л – (n=83)	$7,4 \pm 0,6$	$-39,0 \pm 18,6$	$108,2 \pm 6,1$
Гиперурикемия + (n=47)	$7,8 \pm 0,7^{**}$	$-30,2 \pm 20,9^*$	$110,2 \pm 6,0^*$
Гиперурикемия – (n=227)	$7,4 \pm 0,7^{**}$	$-37,6 \pm 17,3^*$	$108,1 \pm 5,3^*$
* - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$			
АД – артериальное давление, ЛПНП – липопротеины низкой плотности, СПВ – скорость пульсовой волны			

Полученные данные согласуются с результатами вышеупомянутых исследований. Так, в работе R. Wocskel с соавт. (n=236, пациенты без АГ и СД 2 типа, средний возраст 47 ± 8 лет, средний ИМТ $25,7 \pm 4,1$ кг/м²) более высокую СПВ в аорте, имели лица с каротидным атеросклерозом ($9,3 \pm 1,6$ м/с против $7,9 \pm 1,3$ м/с, $p < 0,001$) [47], в работе R. Fagundes с соавт. (n=355, пациенты с АГ (79,7%), СД 2 типа (18,3%), средний возраст $56,1 \pm 14,8$ лет, средний ИМТ $28,7 \pm 4,9$ кг/м²) – с гипертрофией ЛЖ ($9,1$ ($8,7-9,5$) м/с против $7,6$ ($7,5-8,0$) м/с, $p < 0,001$), КИМ СА $> 1,0$ мм ($9,1$ ($8,3-9,9$) м/с против $8,1$ ($7,8-8,3$) м/с, $p = 0,006$) и АБ в СА ($9,1$ ($8,8-9,4$) м/с против $7,4$ ($7,1-7,8$) м/с, $p < 0,001$) [73]. Более высокими значениями плече-лодыжечной СПВ в исследованиях T. Ishikawa с

соавт. (n=328, пациенты с АГ, без СД 2 типа, средний возраст $65,7 \pm 6,4$ лет, средний ИМТ $23,9 \pm 2,9$ кг/м²) и S. Kwak с соавт. (n=202, пациенты с АГ, СД 2 типа (31,2%), средний возраст $62,2 \pm 11,9$ лет, средний ИМТ $25,2 \pm 3,6$ кг/м²) характеризовались лица с альбуминурией высоких градаций ($17,7 \pm 3,3$ м/с против $16,1 \pm 2,9$ м/с, $p < 0,001$) [91] и с гипертрофией и ДД ЛЖ ($17,6$ ($16,2-19,2$) м/с против $16,8$ ($15,5-18,5$) м/с ($p=0,004$) и $18,5$ ($17,2-19,6$) м/с против $16,8$ ($15,4-18,0$) м/с ($p < 0,001$) соответственно) [103].

Таблица 14 – Показатели артериальной жесткости в подгруппах с наличием/отсутствием субклинических органических поражений

Критерий деления группы	Среднесуточная СПВ в аорте, м/с	Среднесуточный индекс аугментации, %	Среднесуточное систолическое АД в аорте, мм рт. ст.
Альбуминурия высоких градаций + (n=25)	$8,0 \pm 0,8^{**}$	$-23,5 \pm 18,6^{**}$	$111,0 \pm 3,9^{**}$
Альбуминурия высоких градаций – (n=249)	$7,5 \pm 0,7^{**}$	$-37,8 \pm 18,4^{**}$	$108,3 \pm 5,8^{**}$
Гипертрофия ЛЖ + (n=19)	$8,1 \pm 0,7^{**}$	$-18,1 \pm 18,2^{***}$	$111,9 \pm 3,6^{***}$
Гипертрофия ЛЖ – (n=255)	$7,5 \pm 0,7^{**}$	$-37,9 \pm 17,8^{***}$	$108,2 \pm 5,5^{***}$
Максимальный КИМ СА $>0,9$ мм + (n=80)	$7,9 \pm 0,6^{***}$	$-28,8 \pm 21,0^{***}$	$110,9 \pm 4,4^{***}$
Максимальный КИМ СА $\leq 0,9$ мм – (n=194)	$7,3 \pm 0,6^{***}$	$-39,7 \pm 16,4^{***}$	$107,4 \pm 5,5^{***}$
АБ в СА + (n=50)	$8,3 \pm 0,4^{***}$	$-20,7 \pm 19,7^{***}$	$112,7 \pm 4,5^{***}$
АБ в СА – (n=224)	$7,3 \pm 0,6^{***}$	$-40,0 \pm 16,3^{***}$	$107,5 \pm 5,2^{***}$
* - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$			
АБ – атеросклеротическая бляшка, АД – артериальное давление, КИМ – комплекс «интима-медиа», ЛЖ – левый желудочек, СА – сонные артерии, СПВ – скорость пульсовой волны			

3.2. Корреляционный анализ показателей артериальной жесткости

Результаты оценки наличия корреляционных взаимосвязей изучаемых показателей артериальной жесткости с возрастом, уровнями АД, различными критериями ожирения, метаболическими нарушениями, параметрами кардиореноваскулярного ремоделирования приведены в таблицах 15, 16, 17.

Таблица 15 – Корреляционные характеристики среднесуточной СПВ в аорте

Анализируемый параметр	Значение коэффициента линейной корреляции Пирсона (r)
Возраст	0,30***
ИМТ	0,10*
ОТ	0,14**
Соотношение толщины абдоминальной ВЖТ и толщины ПЖК	0,44***
Глюкоза крови натощак	0,31***
Глюкоза крови постпрандиальная	0,28***
Холестерин ЛПНП	0,11**
Альбумин мочи	0,32***
Скорость клубочковой фильтрации	0,03
Мочевая кислота	0,22***
КИМ в дистальной трети общей СА	0,30***
Максимальный КИМ СА	0,40***
ИММ ЛЖ	0,17***
Индексированный объем ЛП	0,15***
Среднесуточное систолическое АД	0,24***
Среднесуточное диастолическое АД	0,25***
* - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$	
АД – артериальное давление, ВЖТ – висцеральная жировая ткань, ИММ – индекс массы миокарда, ИМТ – индекс массы тела, КИМ – комплекс «интима-медиа», ЛЖ – левый желудочек, ЛП – левое предсердие, ЛПНП – липопротеины низкой плотности, ОТ – окружность талии, ПЖК – подкожно-жировая клетчатка, СА – сонные артерии	

Корреляционная взаимосвязь среднесуточной СПВ в аорте средней силы ($r \geq 0,3$, $p < 0,001$) обнаружена с возрастом (0,3), соотношением ультразвуковой толщины абдоминальной ВЖТ и ПЖК (0,44), гликемией натощак (0,31), альбуминурией (0,32), КИМ в дистальной трети общей СА (0,3) и максимальным КИМ СА (0,4) (таблица 15).

Высоко достоверную корреляцию ($p < 0,01$ и $p < 0,001$) меньшей силы ($r < 0,3$) среднесуточная СПВ в аорте имела с ОТ (0,14), постпрандиальной гликемией (0,28), холестерином ЛПНП (0,11), урикемией (0,22), ИММ ЛЖ (0,17), объемом ЛП, индексированным к площади поверхности тела (0,15), а также среднесуточным систолическим и диастолическим АД (0,24 и 0,25 соответственно).

Полученные данные не противоречат результатам исследования по определению нормальных и референсных значений каротидно-фemorальной СПВ [171], а также работ М.В. Андреевской с соавт. ($n=116$, пациенты с абдоминальным ожирением, АГ от 17,4% до 78,6%, без СД 2 типа, в возрасте от 18-ти до 45-ти лет) и R. Fagundes с соавт. ($n=355$, пациенты с АГ (79,7%), СД 2 типа (18,3%), средний возраст $56,1 \pm 14,8$ лет, средний ИМТ $28,7 \pm 4,9$ кг/м²), в которых коэффициент корреляции СПВ в аорте с возрастом составил 0,28 ($p < 0,001$), с площадью абдоминальной ВЖТ – 0,55 ($p < 0,01$), с объемом эпикардальной ВЖТ – 0,45 ($p < 0,01$), с гликемией натощак – 0,18 ($p < 0,01$), с индексом инсулинорезистентности НОМА-IR – 0,42 ($p < 0,001$) [1], с толщиной КИМ СА – 0,31 ($p < 0,001$) [73].

Как видно из таблицы 16, высоко достоверная корреляция средней силы ($r \geq 0,3$, $p < 0,001$) выявлена для среднесуточного индекса аугментации с возрастом (0,39), соотношением ультразвуковой толщины абдоминальной ВЖТ и ПЖК (0,32), ИММ ЛЖ (0,34) и индексированным объемом ЛП (0,33). Высоко достоверная корреляция ($p < 0,01$ и $p < 0,001$) меньшей силы ($r < 0,3$) отмечалась с ИМТ (0,12), гликемией натощак (0,16) и постпрандиальной гликемией (0,21), уровнем альбумина мочи (0,15), расчетной скоростью клубочковой фильтрации (0,16), КИМ в дистальной трети общей СА и максималь-

ным КИМ СА (0,24 и 0,26 соответственно), значением среднесуточного диастолического АД (0,14).

Таблица 16 – Корреляционные характеристики среднесуточного индекса аугментации

Анализируемый параметр	Значение коэффициента линейной корреляции Пирсона (r)
Возраст	0,39**
ИМТ	0,12*
ОТ	0,04
Соотношение толщины абдоминальной ВЖТ и толщины ПЖК	0,32**
Глюкоза крови натощак	0,16**
Глюкоза крови постпрандиальная	0,21**
Холестерин ЛПНП	0,07
Альбумин мочи	0,15**
Скорость клубочковой фильтрации	0,16**
Мочевая кислота	0,03
КИМ в дистальной трети общей СА	0,24**
Максимальный КИМ СА	0,26**
ИММ ЛЖ	0,34**
Индексированный объем ЛП	0,33**
Среднесуточное систолическое АД	0,04
Среднесуточное диастолическое АД	0,14*
* - $p < 0,01$, ** - $p < 0,001$	
АД – артериальное давление, ВЖТ – висцеральная жировая ткань, ИММ – индекс массы миокарда, ИМТ – индекс массы тела, КИМ – комплекс «интима-медиа», ЛЖ – левый желудочек, ЛП – левое предсердие, ЛПНП – липопротеины низкой плотности, ОТ – окружность талии, ПЖК – подкожно-жировая клетчатка, СА – сонные артерии	

Как показано в таблице 17, высоко достоверная корреляция ($p < 0,01$ и $p < 0,001$) выявлена для среднесуточного систолического АД в аорте с возрастом (0,15), ИМТ (0,12) и ОТ (0,11), соотношением ультразвуковой толщины

абдоминальной ВЖТ и ПЖК (0,26), уровнем гликемии натощак (0,14) и после приема пищи (0,15), альбуминурией (0,18), урикемией (0,15), КИМ в дистальной трети общей СА и максимальным КИМ СА (0,27 и 0,29 соответственно), ИММ ЛЖ (0,23) и индексированным объемом ЛП (0,2).

Таблица 17 – Корреляционные характеристики среднесуточного систолического АД в аорте

Анализируемый параметр	Значение коэффициента линейной корреляции Пирсона (r)
Возраст	0,15**
ИМТ	0,12*
ОТ	0,11*
Соотношение толщины абдоминальной ВЖТ и толщины ПЖК	0,26**
Глюкоза крови натощак	0,14*
Глюкоза крови постпрандиальная	0,15**
Холестерин ЛПНП	0,04
Альбумин мочи	0,18**
Скорость клубочковой фильтрации	0,04
Мочевая кислота	0,15**
КИМ в дистальной трети общей СА	0,27**
Максимальный КИМ СА	0,29**
ИММ ЛЖ	0,23**
Индексированный объем ЛП	0,20**
* - $p < 0,01$, ** - $p < 0,001$	
ВЖТ – висцеральная жировая ткань, ИММ – индекс массы миокарда, ИМТ – индекс массы тела, КИМ – комплекс «интима-медиа», ЛЖ – левый желудочек, ЛП – левое предсердие, ЛПНП – липопротеины низкой плотности, ОТ – окружность талии, ПЖК – подкожно-жировая клетчатка, СА – сонные артерии	

При анализе значений корреляционных коэффициентов среднесуточных показателей артериальной жесткости и параметров кардиоваскулярного ремоделирования можно отметить более высокие их значения у взаимосвязей СПВ в аорте с характеристиками ремоделирования артериальной стенки

(КИМ СА), а у взаимосвязей индекса аугментации и систолического АД в аорте, характеризующих прежде всего отраженную волну, с параметрами кардиального ремоделирования (ИММ ЛЖ и индексированным объемом ЛП).

3.3. Предикторы среднесуточной скорости пульсовой волны в аорте

С целью получения возможности приблизительной оценки среднесуточной СПВ в аорте у мужчин с критериями включения в исследуемую группу выполнен линейный регрессионный анализ с включением в качестве предикторов параметров, для которых ранее была показана высоко достоверная корреляция.

Результаты анализа представлены в таблице 18.

Таблица 18 – Предикторы количественной оценки среднесуточной СПВ в аорте

Предиктор	Нестандартизированный коэффициент	Стандартизированный коэффициент	Уровень значимости, р
Возраст, лет	0,04	0,24	<0,001
Среднесуточное систолическое АД, мм рт. ст.	0,031	0,494	<0,001
Соотношение ультразвуковой толщины ВЖТ и толщины ПЖК	0,355	0,127	<0,001
Гликемия натощак, ммоль/л	0,217	0,141	<0,001
АД – артериальное давление, ВЖТ – висцеральная жировая ткань, ПЖК – подкожно-жировая клетчатка			

Как видно из таблицы 18 получено уравнение прогностической оценки величины среднесуточной СПВ в аорте:

$$\text{СПВ}_{\text{ао}} = \text{возраст} * 0,04 + \text{САД} * 0,031 + \text{ТАВЖТ/ТПЖК} * 0,355 + \text{ГН} * 0,217;$$

где $СПВ_{ao}$ – среднесуточная СПВ в аорте в м/с, САД – среднесуточное систолическое АД в мм рт. ст., ТАВЖТ/ТПЖК – соотношение ультразвуковой толщины абдоминальной ВЖТ и ПЖК; ГН – гликемия натощак в ммоль/л.

В таблице 18 указаны стандартизированные коэффициенты регрессионного уравнения для входящих в него предикторов: 0,240 для возраста ($p < 0,001$), 0,494 для среднесуточного систолического АД ($p < 0,001$), 0,127 для соотношения ультразвуковой толщины абдоминальной ВЖТ и толщины ПЖК ($p < 0,001$) и 0,141 для гликемии натощак ($p < 0,001$).

Коэффициент детерминации регрессионного уравнения равен 0,9, что демонстрирует соответствие реальным данным, а коэффициент Дарбина-Ватсона – 2,1, свидетельствующий об отсутствии автокорреляции.

Полученная математическая модель сопоставима с аналогичными результатами других исследований, показавших наибольший вклад в величину СПВ в аорте кроме возраста и уровня систолического АД показателей оценки эпикардального висцерального жира [1, 13].

ГЛАВА 4. ПОКАЗАТЕЛИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ЖЕСТКОСТИ КАК ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЙ ПРОГНОСТИЧЕСКИЙ ИНСТРУМЕНТ

4.1. Значения среднесуточной скорости пульсовой волны в аорте, формирующие диапазоны прогностических величин показателя

Для оценки возможности использования в качестве дополнительного инструмента прогнозирования риска среди изучаемых показателей артериальной жесткости анализировалась среднесуточная СПВ в аорте, принимая во внимание ее наибольшее соответствие каротидно-фemorальной СПВ [22].

Учитывая наличие корреляции среднесуточной СПВ в аорте с возрастом пациентов, проведено сравнение средних значений показателя в выделенных возрастных подгруппах, при этом обнаружена их статистически достоверная разница ($7,3 \pm 0,6$ м/с у мужчин 35-45 лет и $7,7 \pm 0,7$ м/с у мужчин 46-55 лет, $p < 0,01$). Данные результаты не противоречат выводам аналогичных исследований [171].

Принимая во внимание полученные данные, для формирования диапазонов «высоких» и «низких» значений среднесуточной СПВ в аорте, приняты величины ее 75-го и 25-го перцентилей в каждой возрастной подгруппе: 7,7 м/с у мужчин 35-45 лет и 8,2 м/с у мужчин 46-55 лет, 6,8 м/с у мужчин 35-45 лет и 7,1 м/с у мужчин 46-55 лет соответственно (таблица 19).

Таблица 19 – Величина 75-го и 25-го перцентилей среднесуточной СПВ в аорте в соответствии с возрастным диапазоном

Возрастная подгруппа пациентов	Значение 75-го перцентиля среднесуточной СПВ в аорте	Значение 25-го перцентиля среднесуточной СПВ в аорте
35-45 лет	7,7 м/с	6,8 м/с
45-55 лет	8,2 м/с	7,1 м/с
СПВ – скорость пульсовой волны		

В соответствии с принятыми в данном исследовании пороговыми величинами среднесуточной СПВ в аорте в последующем были выделены группы пациентов с «высокой» и «низкой» артериальной жесткостью, что, в целом, соответствует принципам выделения в популяционных срезových и проспективных исследованиях пациентов, относящихся к категориям РСС и «супер-нормального» сосудистого старения [5, 28, 29, 54, 114, 150].

4.2. «Высокие» значения среднесуточной скорости пульсовой волны в аорте как инструмент выделения пациентов высокого риска

На основании наличия «высокой» среднесуточной СПВ в аорте, равной или превышающей рассчитанную соответствующую пороговую величину для каждого возрастного диапазона, была выделена подгруппа пациентов с «высокой» артериальной жесткостью, которую сравнивали с группой пациентов в целом по частоте выявления клиничко-анамнестических факторов риска, метаболических нарушений и субклинических органических поражений (рисунок 13).

Результаты сравнительного анализа приведены в таблице 20. Выделенная подгруппа пациентов ($n=78$) отличалась более высокой частотой нарушений углеводного обмена (35,9% и 16,7%, $p<0,001$), гиперурикемии (33,3% и 14,6%, $p<0,01$), варианта дислипидемии в виде холестерина ЛПНП $\geq 3,0$ ммоль/л (84,6% и 69,7%, $p<0,01$), альбуминурии высоких градаций (26,9% и 9,1%, $p<0,001$), гипертрофии ЛЖ (19,2% и 6,9%, $p<0,01$), максимального КИМ СА $>0,9$ мм (56,4% и 29,2%, $p<0,001$), наличия АБ в СА (55,1% и 18,2%, $p<0,001$).

Критерии высокого ССР выявлены у 59,0% пациентов с «высокой» среднесуточной СПВ в аорте по сравнению с их частотой 20,4% во всей исследуемой группе ($p<0,001$). Подгруппа не отличалась по частоте курения и наличия отягощенной наследственности по ранним ССЗ, а также ожирения, верифицированного на основании превышения пороговой величины ИМТ ≥ 30 кг/м².

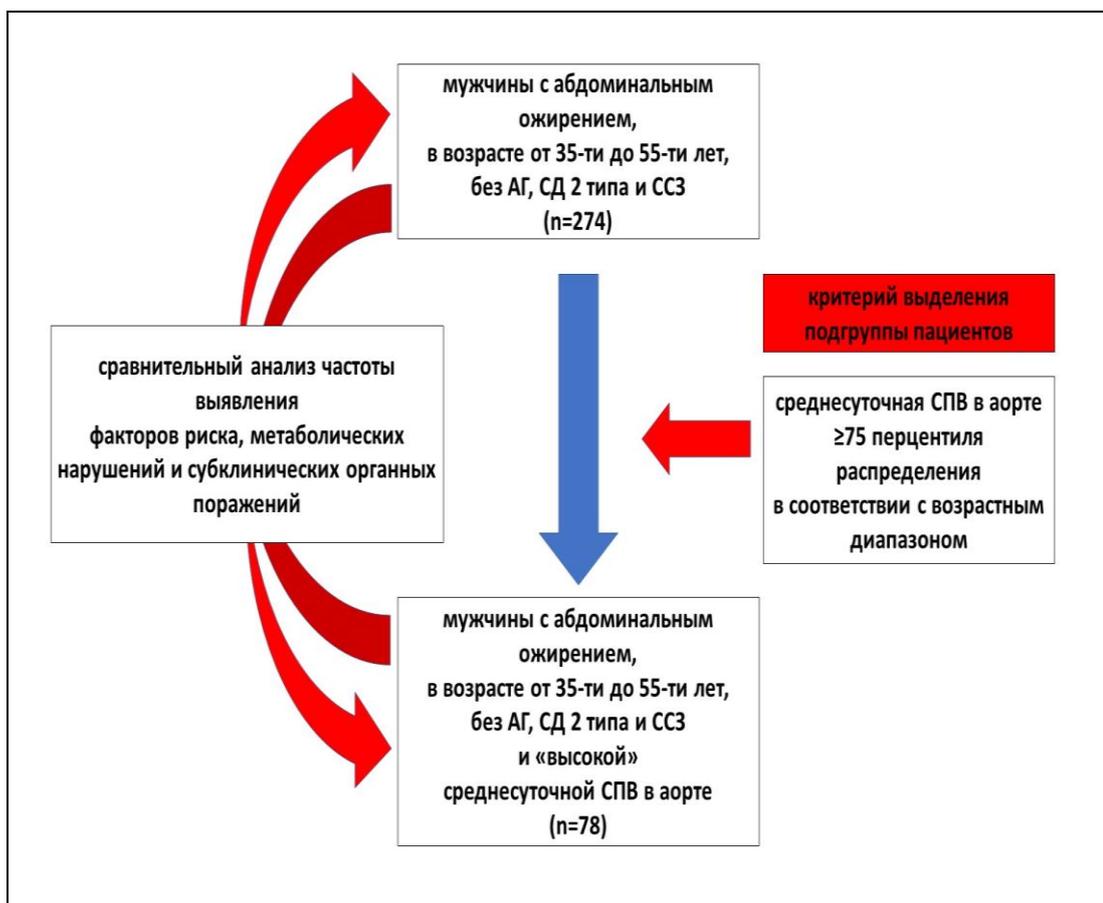


Рисунок 13 – Схема анализа «высоких» значений среднесуточной СПВ в аорте в качестве дополнительного прогностического инструмента

Не установлено достоверных различий по возрасту пациентов ($45,6 \pm 5,0$ лет и $44,8 \pm 5,0$ лет), среднесуточному систолическому и диастолическому АД ($119,2 \pm 5,6 / 74,0 \pm 3,9$ мм рт. ст. и $118,3 \pm 6,0 / 73,5 \pm 4,1$ мм рт. ст.), ИМТ ($31,2 \pm 3,3$ кг/м² и $30,7 \pm 3,4$ кг/м²) и ОТ ($105,3 \pm 8,5$ см и $103,8 \pm 7,6$ см). Вместе с тем, данная подгруппа характеризовалась большей величиной соотношения ультразвуковой толщины абдоминальной ВЖТ и ПЖК ($3,1 \pm 0,5$ и $2,6 \pm 0,6$, $p < 0,001$), а также меньшей величиной суточного индекса систолического АД ($11,0 \pm 6,3\%$ и $12,7 \pm 5,5\%$, $p < 0,05$).

Данные результаты не противоречат выводам ранее проведенных работ. Так, Z. Liu с соавт. ($n=13554$, пациенты с АГ, средний возраст $64,3 \pm 7,4$ лет, средний ИМТ $24,9 \pm 3,8$ кг/м²), показали, что лица с плече-лодыжечной СПВ, соответствующей четвертому квартилю распределения, характеризовались большей частотой выявления АБ в СА ($53,8\%$) по сравнению с лицами

со значениями показателя, относящимися к первой квантили распределения (30,8%) [123]. В работе S. Wu с соавт. (n=420, пациенты без АГ и СД 2 типа, возраст $42,6 \pm 13,5$ лет) лица с «высокой» артериальной жесткостью характеризовались большей частотой наличия альбуминурии (21,6% против 7,3%, $p < 0,05$) и гипертрофии ЛЖ (27,0% против 10,2%, $p < 0,05$) [216].

Таблица 20 – Факторы риска, метаболические нарушения и субклинические органнне поражения у пациентов с «высокой» среднесуточной СПВ в аорте

Показатель	Среднесуточная СПВ в аорте ≥ 75 -го перцентиля (n=78)	Вся группа (n=274)
ИМТ ≥ 30 кг/м ² , %	66,7	54,4
Курение, %	46,2	39,4
Семейный анамнез ранних ССЗ, %	15,4	14,6
Предиабет, %	35,9**	16,7**
Холестерин ЛПНП $\geq 3,0$ ммоль/л, %	84,6*	69,7*
Гиперурикемия, %	33,3*	14,6*
Альбуминурия высоких градаций, %	26,9**	9,1**
Максимальный КИМ СА $> 0,9$ мм, %	56,4**	29,2**
Каротидный атеросклероз, %	55,1**	18,2**
Гипертрофия ЛЖ, %	19,2*	6,9*
Критерии высокого ССР, %	59,0**	20,4**
* - $p < 0,01$, ** - $p < 0,001$		
ИМТ – индекс массы тела, КИМ – комплекс «интима-медиа», ЛЖ – левый желудочек, ЛПНП – липопротеины низкой плотности, СА – сонные артерии, СПВ – скорость пульсовой волны, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ССР – сердечно-сосудистый риск		

В таблице 21 отражена способность данного прогностического критерия выделять пациентов с субклиническими органнными поражениями и кри-

териями высокого ССР из всей группы исследуемых мужчин с абдоминальным ожирением.

Показано, что «высокая» среднесуточная СПВ в аорте в данном исследовании способна выделить 84,0% пациентов с альбуминурией, 55,0% пациентов – с максимальным КИМ СА >0,9 мм, 86,0% пациентов – с наличием АБ в СА, 78,9% пациентов – с гипертрофией ЛЖ, 82,1% пациентов – с критерием высокого ССР.

Таблица 21 – Доля пациентов с субклиническими органными поражениями и критериями высокого ССР в выделяемой подгруппе с помощью «высоких» значений среднесуточной СПВ в аорте

Параметр	Доля лиц с параметром в подгруппе с «высокой» величиной СПВ в аорте, %	Доля лиц с параметром в группе в целом, %
Альбуминурия высоких градаций	84,0	100
Максимальный КИМ СА >0,9 мм	55,0	100
Каротидный атеросклероз	86,0	100
Гипертрофия ЛЖ	78,9	100
Критерии высокого риска	82,1	100
КИМ – комплекс «интима-медиа», ЛЖ – левый желудочек, СА – сонные артерии, СПВ – скорость пульсовой волны		

По результатам сравнительного анализа эхокардиографических параметров ремоделирования сердца в подгруппах пациентов с наличием/отсутствием «высоких» значений среднесуточной СПВ в аорте (данные приведены в таблице 22), мужчины с абдоминальным ожирением и «высокой» среднесуточной СПВ в аорте имели более высокие ИММ ЛЖ ($43,0 \pm 7,7$ г/м^{2,7} и $39,6 \pm 5,9$ г/м^{2,7}, $p < 0,001$) и объем ЛП, индексированный к площади поверхности тела ($22,5 \pm 3,9$ мл/м² и $20,9 \pm 3,4$ мл/м², $p < 0,01$). Также у данных лиц

чаще выявлялась гипертрофия (19,2% и 2,0%, $p<0,001$) и признаки ДД ЛЖ (33,3% и 3,1%, $p<0,001$).

Таблица 22 – Показатели структурно-функционального кардиального ремоделирования в подгруппах пациентов с наличием/отсутствием «высокой» среднесуточной СПВ в аорте

Параметр	Среднесуточная СПВ в аорте ≥ 75 -го перцентиля (n=78)	Среднесуточная СПВ в аорте < 75 -го перцентиля (n=196)
Индекс массы миокарда ЛЖ, г/м ^{2,7}	43,0 \pm 7,7**	39,6 \pm 5,9**
Гипертрофия ЛЖ, %	19,2**	2,0**
Индексированный объем ЛП, мл/м ²	22,5 \pm 3,9*	20,9 \pm 3,4*
Диастолическая дисфункция ЛЖ, %	33,3**	3,1**
* - $p<0,01$, ** - $p<0,001$		
ЛЖ – левый желудочек, ЛП – левое предсердие, СПВ – скорость пульсовой волны		

4.3. «Низкие» значения среднесуточной скорости пульсовой волны в аорте как отрицательный прогностический инструмент

На основании установленных в данном исследовании «низких» значений среднесуточной СПВ в аорте выделена подгруппа пациентов с «низкой» артериальной жесткостью, которую сравнивали с группой пациентов в целом по частоте выявления клинико-anamnestических факторов риска, метаболических нарушений и субклинических органических поражений (рисунок 14).

Результаты сравнительного анализа приведены в таблице 23.

Пациенты с «низкой» артериальной жесткостью (n=69) отличались меньшей частотой наличия предиабета (4,3% и 16,7%, $p<0,01$), гиперурикемии (7,2% и 14,6%, $p<0,05$), альбуминурии (1,4% и 9,1%, $p<0,05$), максимального КИМ СА $>0,9$ мм (14,5% и 29,2%, $p<0,05$). Среди данных лиц не было

выявлено случаев гипертрофии ЛЖ, каротидного атеросклероза, и соответственно, критериев высокого ССР.

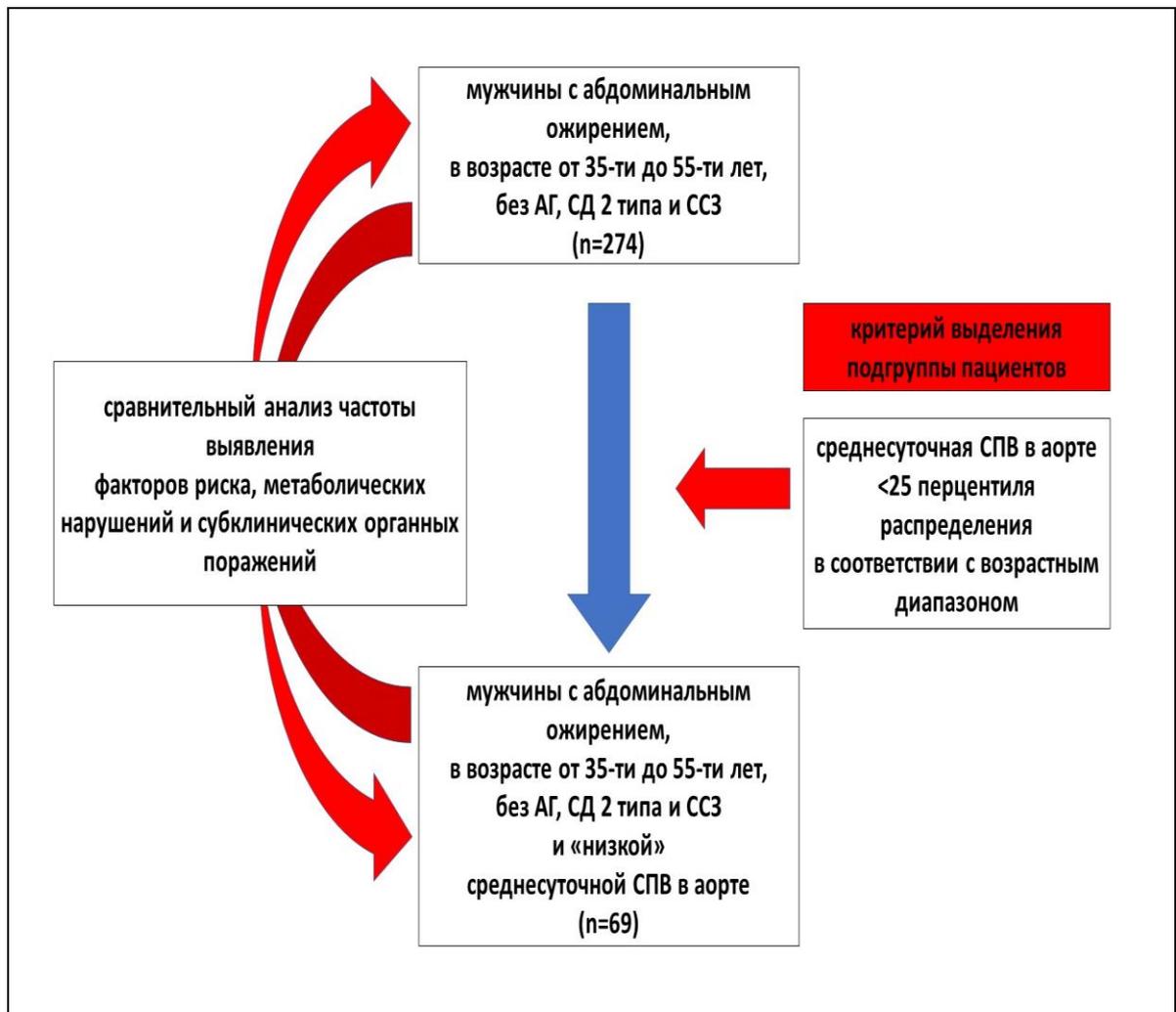


Рисунок 14 – Схема анализа «низких» значений среднесуточной СПВ в аорте в качестве отрицательного прогностического инструмента

При сопоставимых средних величинах возраста ($44,4 \pm 5,0$ лет и $44,8 \pm 5,0$ лет), среднесуточного систолического и диастолического АД ($117,4 \pm 5,8/72,9 \pm 3,6$ мм рт. ст. и $118,3 \pm 6,0/73,5 \pm 4,1$ мм рт. ст.), ИМТ ($30,1 \pm 3,1$ кг/м² и $30,7 \pm 3,4$ кг/м²) и ОТ ($102,2 \pm 6,4$ см и $103,8 \pm 7,6$ см), данная подгруппа пациентов характеризовалась достоверно меньшим соотношением ультразвуковой толщины абдоминальной ВЖТ и толщины ПЖК ($2,3 \pm 0,6$ и $2,6 \pm 0,6$, $p < 0,001$), а также более высоким суточным индексом систолического АД ($14,0 \pm 4,4\%$ и $12,7 \pm 5,5\%$, $p < 0,05$).

Таблица 23 – Частота наличия факторов риска, метаболических нарушений и субклинических органических поражений в подгруппе пациентов с «низкими» значениями среднесуточной СПВ в аорте

Показатель	СПВ в аорте <25-го перцентил (n=69)	Вся группа (n=274)
ИМТ ≥ 30 кг/м ² , %	50,7	54,4
Курение, %	24,6*	39,4*
Семейный анамнез ранних ССЗ, %	13,0	14,6
Нарушение углеводного обмена, %	4,3**	16,7**
Холестерин ЛПНП $\geq 3,0$ ммоль/л, %	58,0	69,7
Гиперурикемия, %	7,2*	14,6*
Альбуминурия высоких градаций, %	1,4*	9,1*
Максимальный КИМ СА $>0,9$ мм, %	14,5*	29,2*
Каротидный атеросклероз, %	0***	18,2***
Гипертрофия ЛЖ, %	0*	6,9*
Критерии высокого риска, %	0***	20,4***
* - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$		
ИМТ – индекс массы тела, КИМ – комплекс «интима-медиа», ЛЖ – левый желудочек, ЛПНП – липопротеины низкой плотности, СА – сонные артерии, СПВ – скорость пульсовой волны, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ССР – сердечно-сосудистый риск		

4.4. Показатели артериальной жесткости как предикторы выявления субклинического каротидного атеросклероза

Для оценки возможности применения показателей артериальной жесткости в совокупности с другими предикторами (антропометрическими параметрами, данными клинического и лабораторного обследования) при определении вероятности выявления АБ в СА был проведен логистический многофакторный регрессионный анализ.

Подобный подход с анализом возможной прогностической роли показателя артериальной жесткости применялся в ранее проведенных исследованиях, в которых, в частности, ставилась задача оценки вероятности наличия альбуминурии высоких градаций (Т. Ishikawa с соавт. [91]), каротидного атеросклероза (R. Vocskei с соавт. [47]), гипертрофии и ДД ЛЖ (S. Kwak с соавт. [103]).

Результаты выполненного логистического регрессионного анализа приведены в таблице 24.

Таблица 24 – Результаты логистического регрессионного анализа вероятности выявления субклинического каротидного атеросклероза

Шаг	Предиктор	Коэффициент регрессии	Статистика Вальда хи-квадрат	Уровень значимости предиктора	Общий процент верных предсказаний
1	СПВ в аорте	2,292	16,745	<0,001	84,8
	Константа	-19,968	19,148	<0,001	
2	СПВ в аорте	2,115	14,085	<0,001	90,2
	Систолическое АД в аорте	0,183	7,252	<0,01	
	Константа	-38,822	18,177	<0,001	
3	Мочевая кислота крови	5,609	3,743	<0,05	90,9
	СПВ в аорте	2,32	15,745	<0,001	
	Систолическое АД в аорте	0,214	8,661	<0,01	
	Константа	-45,909	19,304	<0,001	
4	Гликемия натощак	0,79	5,302	<0,05	91,7
	Мочевая кислота крови	5,794	4,471	<0,05	
	СПВ в аорте	1,994	12,758	<0,001	
	Систолическое АД в аорте	0,248	9,889	<0,01	
	Константа	-51,173	19,074	<0,001	
АД – артериальное давление, СПВ – скорость пульсовой волны					

Как видно из таблицы 24, наиболее значимой определена комбинация среднесуточной СПВ в аорте, среднесуточного систолического АД в аорте, уровней мочевой кислоты и глюкозы крови натощак.

Регрессионное уравнение представлено следующим образом:

$$\gamma = 0,79*ГН + 5,794*МК + 1,994*СПВ_{ао} + 0,248*САД_{ао} - 51,173;$$

где ГН – гликемия натощак в ммоль/л, МК – мочевая кислота крови в ммоль/л, СПВ_{ао} – среднесуточная СПВ в аорте в м/с, САД_{ао} – среднесуточное систолическое АД в аорте в мм рт. ст.

Уровень значимости при выполнении теста согласия (критерий Хосмера-Лемешоу) рассчитан как 0,82 (адекватная модель прогнозирования), общий процент верных решений составил 91,7% (высокая прогностическая способность).

Для оценки качества полученной математической модели также выполняли построение ROC-кривой (рисунок 15).

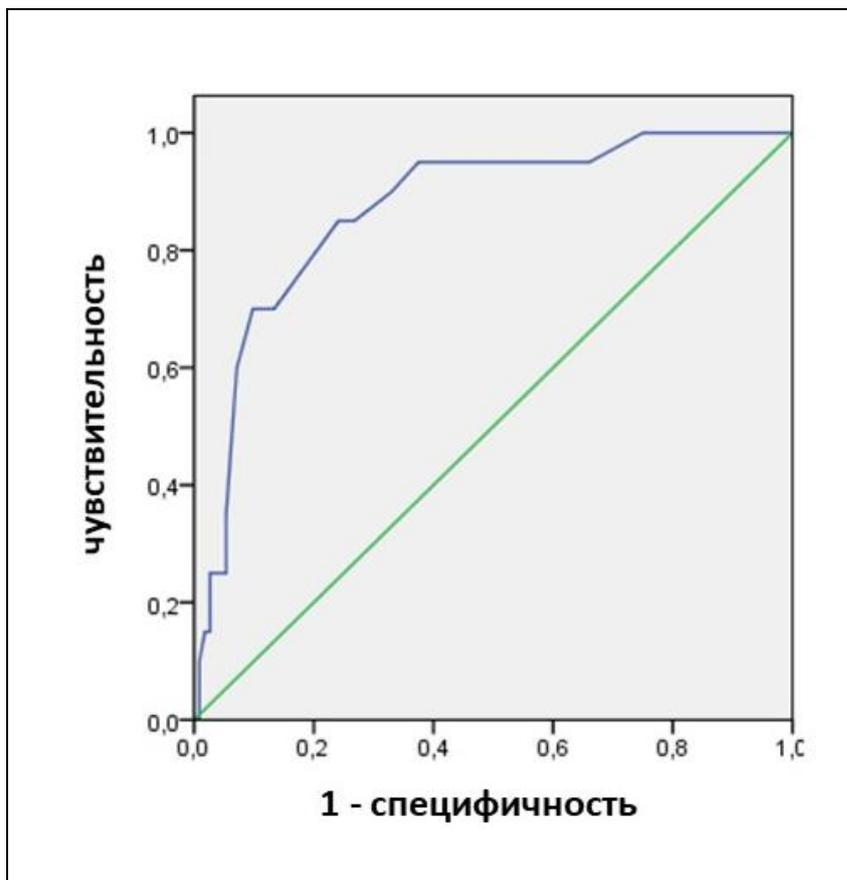


Рисунок 15 – ROC-кривая для среднесуточной СПВ в аорте как предиктора наличия субклинического каротидного атеросклероза

Площадь под ROC-кривой рассчитана как 0,87 (95% ДИ 0,79–0,95), что определяет высокое качество математической модели. При точке отсечения значения среднесуточной СПВ в аорте 8,2 м/с данный метод оценки вероятности наличия субклинического каротидного атеросклероза характеризовался чувствительностью 85% и специфичностью 76%. Полученная прогностическая математическая модель была заложена в соответствующий калькулятор, созданный с помощью программы MS Excel (Microsoft Office 2010).

4.5. Среднесуточная скорость пульсовой волны в аорте как предиктор развития артериальной гипертензии при проспективном наблюдении

Длительность проспективного наблюдения за пациентами, включенными в исследование (за исключением 50 мужчин с выявленным субклиническим каротидным атеросклерозом в связи с назначением им гиполипидемической терапии), составила $42,1 \pm 6,2$ месяцев.

Для последующего статистического анализа стали доступными результаты повторного СМ АД 198 (88,4%) человек из 224 пациентов. АГ была констатирована в 69 (34,8%) случаях, в том числе у 34 (29,8%) мужчин возрастной группы 35-45 лет и у 35 (41,6%) мужчин возрастной группы 46-55 лет.

Результаты сравнительного анализа отдельных исходных характеристик в подгруппе мужчин с развившейся в последующем АГ со всей группой лиц, проходивших второй этап исследования и в отношении которых были доступны результаты повторного СМ АД, приведены в таблице 25.

Пациенты, у которых развилась АГ, отличались более высокими величинами возраста ($46,1 \pm 4,5$ лет и $44,1 \pm 4,8$ лет, $p < 0,001$), ИМТ ($32,1 \pm 3,2$ кг/м² и $30,7 \pm 3,3$ кг/м², $p < 0,01$), ОТ ($106,2 \pm 7,2$ см и $103,9 \pm 7,4$ см, $p < 0,05$), среднесуточного систолического ($120,8 \pm 4,7$ мм рт. ст. и $118,1 \pm 5,8$ мм рт. ст., $p < 0,01$) и диастолического АД ($74,2 \pm 3,5$ мм рт. ст. и $73,3 \pm 4,0$ мм рт. ст., $p < 0,05$), альбуминурии ($19,2 \pm 10,3$ мг/л и $16,8 \pm 9,1$ мг/л, $p < 0,05$) и среднесуточной СПВ в аорте ($7,9 \pm 0,5$ м/с и $7,2 \pm 0,8$ м/с, $p < 0,01$).

Таблица 25 – Исходные характеристики пациентов, включенных в проспективный этап исследования, в зависимости от развития у них АГ

Исходный параметр	АГ+ (n=69)	Вся группа (n=198)
Возраст, лет	46,1±4,5**	44,1±4,8**
Индекс массы тела, кг/м ²	32,1±3,2**	30,7±3,3**
Окружность талии, см	106,2±7,2*	103,9±7,4*
Среднесуточное систолическое АД, мм рт. ст.	120,8±4,7**	118,1±5,8**
Среднесуточное диастолическое АД, мм рт. ст.	74,2±3,5*	73,3±4,0*
Гликемия натощак, ммоль/л	4,9±1,2	4,7±1,1
Постпрандиальная гликемия, ммоль/л	5,5±1,3	5,3±1,1
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	3,6±0,6	3,5±0,8
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	1,3±0,6	1,4±0,5
Триглицериды, ммоль/л	1,9±0,8	1,8±0,5
Мочевая кислота крови, мкмоль/л	352,6±62,1	342,2±72,4
Альбуминурия, мг/л	19,2±10,3*	16,8±9,1*
Среднесуточная СПВ в аорте, м/с	7,9±0,5**	7,2±0,8**
* - p<0,05, ** - p<0,01		
АГ – артериальная гипертензия, АД – артериальное давление, ЛПВП – липопротеины высокой плотности, ЛПНП – липопротеины низкой плотности, СПВ – скорость пульсовой волны		

С целью анализа возможности применения среднесуточной СПВ в аорте в комплексе с другими параметрами клинического и лабораторного обследования и данными СМ АД для оценки вероятности развития АГ выполнен логистический многофакторный регрессионный анализ, результаты которого отражены в таблице 26. Компонентами прогностической математической модели, общий процент верных классификаций для которой составил 82,5%, стали возраст, ИМТ, среднесуточное систолическое АД и среднесуточная СПВ в аорте. При этом последняя отличалась максимальной величиной стандартизированного регрессионного коэффициента (0,452, p<0,001).

Уровень значимости при выполнении теста согласия Хосмера-Лемешоу для уравнения равен 0,79, что означает его сопоставимость с реальными данными. Площадь под ROC-кривой рассчитана как 0,792, что отражает высокое качество модели. При точке отсечения значения среднесуточной СПВ в аорте 7,7 м/с данный метод оценки вероятности развития АГ характеризовался чувствительностью 81% и специфичностью 72%. Полученная прогностическая математическая модель была заложена в соответствующий калькулятор, созданный с помощью программы MS Excel (Microsoft Office 2010).

Таблица 26 – Результаты логистического регрессионного анализа прогностической оценки развития АГ при проспективном наблюдении

Предиктор	Нестандартизированный коэффициент	Стандартизированный коэффициент	p
Возраст	0,254	0,039	<0,001
ИМТ	0,172	0,051	<0,01
САД	0,138	0,041	<0,001
СПВ в аорте	4,712	0,452	<0,001
Константа	-58,614	6,826	<0,001
ИМТ – индекс массы тела, САД – среднесуточное систолическое артериальное давление, СПВ – среднесуточная скорость пульсовой волны			

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Актуальные в настоящее время для национальной системы здравоохранения проблемы, связанные с распространенностью избыточного веса и ожирения, в том числе абдоминального ожирения [2, 37, 149], ролью ожирения в формировании глобального или кардиоренометаболического риска [34, 45] и его ассоциацией с риском сердечно-сосудистой и общей смерти [44, 82, 83], несовершенством имеющихся систем прогнозирования риска как в целом в популяции для лиц «невысокого» риска, определенного по шкалам-рискометрам [3, 141], так и для пациентов с ожирением, принимая во внимание наличие феноменов его гетерогенности в отношении ассоциированного риска [15, 16, 41], стали основанием для постановки цели и задач данного исследования, направленных на оценку взаимосвязи показателей артериальной жесткости, являющихся отражением ремоделирования артерий [139], с нарушениями обменных процессов, субклиническими органными поражениями и критериями высокого ССР у пациентов с абдоминальным ожирением для последующего рассмотрения их в качестве дополнительных прогностических инструментов риск-стратификации.

С последним направлением, ранее не изучавшимся в клинических исследованиях и наиболее определяющим новизну настоящей работы, связано формирование ее дизайна.

Поскольку основной задачей исследования ставилась оценка возможности выделения среди всех пациентов с абдоминальным ожирением лиц с наличием и отсутствием факторов кардиоренометаболического риска на основании разработанных пороговых величин показателей артериальной жесткости, анализ их взаимосвязи с метаболическими нарушениями и субклиническими органными поражениями в данной группе пациентов проводился без изучения контрольной группы.

Выбор основного критерия включения в исследование, как и в работах М.В. Андреевской с соавт. [1], Е.А. Железновой с соавт. [17], – наличие абдоминального ожирения вне зависимости от величины ИМТ – сделан в данном случае в основном с целью подтверждения гипотезы о его низкой специфичности как косвенного маркера абдоминального висцерального ожирения в отношении выделения лиц с высоким кардиоренометаболическим риском [12, 32]. Для последующего сравнительного анализа взаимосвязи косвенных и прямых критериев абдоминального висцерального ожирения с артериальной жесткостью по аналогии с работами М.В. Андреевской с соавт. [1] и Е.А. Железновой с соавт. [17] в данном исследовании дополнительно проведена ультразвуковая оценка толщины абдоминальной ВЖТ и ПЖК с определением их соотношения.

Руководствуясь целями включения в данное исследование пациентов с абдоминальным ожирением, относящихся изначально к низкому или умеренному риску по шкале SCORE, для которых оптимизация системы риск-стратификации будет наиболее актуальна [3, 141], формирования однородной группы лиц для установления пороговых величин показателей артериальной жесткости в качестве дополнительного прогностического инструмента риск-стратификации, принимая во внимание максимальное влияние на их значение возраста и уровня АД [171], устранения вклада АГ и какой-либо терапии в прогрессирование и соответственно обратное развитие кардиореноваскулярного ремоделирования, возможности оценки показателей артериальной жесткости в качестве предикторов развития АГ при проспективном наблюдении, критериями исключения определены возраст пациентов старше 55-ти лет, наличие АГ, СД 2 типа и ССЗ, а также прием какой-либо гипотензивной, гиполипидемической, сахароснижающей терапии и препаратов для лечения ожирения.

Этим подходом данное исследование отличается от ранее опубликованных работ, посвященных анализу взаимосвязи показателей артериальной жесткости с факторами кардиоренометаболического риска и субклинически-

ми органными поражениями, в том числе у пациентов с ожирением, поскольку изучение данного вопроса осуществлялось на неоднородных выборках по поло-возрастному составу и величине исходного ССР, включавших большой процент лиц с АГ и СД 2 типа [1, 17, 18, 20, 47, 50, 63, 73, 91, 103, 109, 123, 170, 216].

Выбор СМ АД с целью исключения АГ [211] обусловлен необходимостью верификации пациентов с гипертензией «белого халата» и маскированной АГ, возможностью изучения степени ночного снижения АД, а также методом оценки артериальной жесткости, ранее апробированным в многочисленных исследованиях, имеющим определенные преимущества перед однократным определением данных показателей и исключаящим возможный вклад в их конечные значения стресс-индуцированного компонента уровней АД [6, 22].

В этом контексте особый интерес также представляют полученные данные в отношении нарушений суточного паттерна систолического и диастолического АД у пациентов с абдоминальным ожирением без АГ, выявленных в 26,3% и 13,1% случаев соответственно.

Выделение двух возрастных диапазонов (35-45 лет и 46-55 лет) было обусловлено необходимостью оценки показателей артериальной жесткости и определения пороговых величин в качестве дополнительных прогностических инструментов у пациентов с учетом определенных ранее детерминант их нормальных и референсных значений [171].

Перечень лабораторных методов, используемых в данном исследовании, был сформирован с целью максимального приближения к стандартам обследования пациентов в условиях реальной клинической практики.

По результатам выполненных лабораторных анализов у мужчин с абдоминальным ожирением без СД 2 типа наиболее частым метаболическим нарушением является дислипидемия в различных ее вариантах (90,5% пациентов), на втором и третьем местах находятся дисгликемические состояния (16,7% пациентов) и бессимптомная гиперурикемия (14,6% пациентов).

Результаты первоначальной стратификации ССР по шкале SCORE (с учетом уровня холестерина ЛПВП) в исследуемой группе пациентов у лиц ≥ 40 лет показали, что в подавляющем большинстве (84,1%) среди мужчин с абдоминальным ожирением без АГ, СД 2 типа и ССЗ отмечается категория умеренного риска.

Комплекс проведенных инструментальных методов обследования позволил выявить различные субклинические органические поражения [130], среди которых по частоте наличия в изучаемой группе пациентов лидировали субклинические сосудистые поражения в виде утолщения КИМ СА $>0,9$ мм (29,2% случаев) и АБ в СА (18,2% случаев). Альбуминурия высоких градаций и гипертрофия ЛЖ верифицированы в 9,1% и 6,9% случаев соответственно. Полученные данные аналогичны результатам ранее проведенных исследований, показавших приблизительно схожую частоту наличия субклинических органических поражений у пациентов без АГ и СД 2 типа [11, 47, 216].

Критерии высокого ССР, к которым в данном исследовании были отнесены каротидный атеросклероз и гипертрофия ЛЖ [10, 127], по результатам проведенного обследования были выявлены у 56 (29,3%) из 191 пациента, отнесенного исходно к категории умеренного ССР по шкале SCORE, а в целом, практически у каждого четвертого мужчины с абдоминальным ожирением ≥ 40 лет, что подчеркивает целесообразность разработки и внедрения в практическое здравоохранение различных прогностических инструментов для улучшения системы риск-стратификации.

Принимая во внимание наличие у пациентов исследуемой группы кроме абдоминального ожирения и обусловленных им в той или иной степени метаболических нарушений других факторов кардиоренометаболического риска, как идентифицированных нами, так и неустановленных, результаты проведенного обследования достаточно однородной по своим характеристикам группы лиц являются еще одним подтверждением существования феномена гетерогенности абдоминального ожирения в отношении ассоциированного риска [16].

Ассоциация показателей артериальной жесткости с факторами кардиоренометаболического риска

В рамках анализа взаимосвязи показателей артериальной жесткости с факторами кардиоренометаболического риска проводился сравнительный анализ их средних величин в подгруппах пациентов, выделенных в зависимости от наличия клинико-anamnestических факторов риска, метаболических нарушений и субклинических органных поражений.

Были выявлены статистически достоверно более высокие значения показателей артериальной жесткости у мужчин с абдоминальным ожирением и дисгликемическими состояниями, гиперурикемией, альбуминурией, гипертрофией и ДД ЛЖ, КИМ СА >0,9 мм и каротидным атеросклерозом.

Аналогичная ситуация прослеживалась в ранее выполненных исследованиях, в том числе у пациентов с избыточным весом и ожирением [47, 73, 91, 103].

В частности, в исследовании R. Vocskei с соавт. (n=236, пациенты без АГ и СД 2 типа, средний возраст 47 ± 8 лет, средний ИМТ $25,7 \pm 4,1$ кг/м²) значительно большие величины СПВ в аорте, измеренной осциллометрическим методом, имели лица с каротидным атеросклерозом ($9,3 \pm 1,6$ м/с против $7,9 \pm 1,3$ м/с, $p < 0,001$) [47].

R. Fagundes с соавт. (n=355, пациенты с АГ (79,7%), СД 2 типа (18,3%), средний возраст $56,1 \pm 14,8$ лет, средний ИМТ $28,7 \pm 4,9$ кг/м²) продемонстрировали более высокие значения СПВ в аорте в случае наличия гипертрофии ЛЖ ($9,1$ (8,7-9,5) м/с против $7,6$ (7,5-8,0) м/с, $p < 0,001$), КИМ СА >1,0 мм ($9,1$ (8,3-9,9) м/с против $8,1$ (7,8-8,3) м/с, $p = 0,006$), каротидного атеросклероза ($9,1$ (8,8-9,4) м/с против $7,4$ (7,1-7,8) м/с, $p < 0,001$) [73].

В работе T. Ishikawa с соавт. (n=328, пациенты с АГ, без СД 2 типа, средний возраст $65,7 \pm 6,4$ лет, средний ИМТ $23,9 \pm 2,9$ кг/м²) лица с альбуминурией высоких градаций характеризовались более высокой плечелодыжечной СПВ ($17,7 \pm 3,3$ м/с против $16,1 \pm 2,9$ м/с, $p < 0,001$) [91].

S. Kwak с соавт. (n=202, пациенты с АГ, СД 2 типа (31,2%), средний возраст $62,2 \pm 11,9$ лет, средний ИМТ $25,2 \pm 3,6$ кг/м²) выявили более высокие значения плече-лодыжечной СПВ у лиц с гипертрофией и ДД ЛЖ (17,6 (16,2-19,2) м/с против 16,8 (15,5-18,5) м/с ($p=0,004$) и 18,5 (17,2-19,6) м/с против 16,8 (15,4-18,0) м/с ($p<0,001$) соответственно) [103].

Данные результаты могут свидетельствовать о параллельно протекающих процессах сосудистого ремоделирования, выражающегося в формировании аномально высокой артериальной жесткости, и развитии субклинических органических поражений и атеросклероза у пациентов с различными факторами, в частности, с висцеральным ожирением.

Проведенный корреляционный анализ продемонстрировал, в первую очередь, наличие достоверной корреляции средней силы ($r \geq 0,3$, $p < 0,001$) среднесуточной СПВ в аорте и среднесуточного индекса аугментации с возрастом пациентов, что согласуется с результатами крупномасштабного исследования по определению нормальных и референсных значений каротидно-фemorальной СПВ [171], а также работы М.В. Андреевской с соавт., в которой коэффициент корреляции СПВ в аорте с возрастом у пациентов с абдоминальным ожирением составил 0,28 ($p < 0,001$) [1].

Во-вторых, обращает на себя внимание значительно более сильная корреляция всех изучаемых показателей артериальной жесткости с ультразвуковым маркером абдоминального висцерального ожирения по сравнению с ОТ. Так, для среднесуточной СПВ в аорте коэффициенты корреляции составили 0,44 и 0,14, для среднесуточного индекса аугментации – 0,32 и 0,04, для среднесуточного систолического АД в аорте – 0,26 и 0,11 соответственно.

Полученные данные сопоставимы с результатами исследований, выполненных в группах пациентов с абдоминальным ожирением, показавших наибольшую корреляцию СПВ в аорте с площадью абдоминальной ВЖТ ($r=0,55$, $p < 0,01$) и объемом эпикардиальной ВЖТ ($r=0,45$, $p < 0,01$) [1], а также

с эхокардиографической толщиной эпикардального жира ($r=0,45$, $p<0,001$) [13].

Вместе с тем, наиболее важное значение имеют результаты данного анализа в отношении выявленной корреляции показателей артериальной жесткости с параметрами кардиореноваскулярного ремоделирования и метаболическими факторами риска. При этом коэффициенты корреляции среднесуточной СПВ в аорте были более высокими с уровнем альбуминурии ($r=0,32$, $p<0,001$) и толщиной КИМ СА ($r=0,4$, $p<0,001$), среднесуточного индекса аугментации – с ИММ ЛЖ ($r=0,34$, $p<0,001$) и индексированным объемом ЛП ($r=0,33$, $p<0,001$), а среди всех метаболических нарушений, изучаемых в исследовании, наиболее значимая корреляция показателей артериальной жесткости отмечена с уровнями гликемии.

Данные результаты не противоречат выводам ранее выполненных исследований преимущественно у пациентов с АГ в отношении корреляции показателей артериальной жесткости [1, 73, 103, 109, 170].

Так, в вышеуказанной работе S. Kwak с соавт. коэффициенты корреляции плече-лодыжечной СПВ с ИММ ЛЖ и индексом ЛП составили 0,29 ($p<0,01$) и 0,33 ($p<0,001$) соответственно [103], в исследовании R. Fagundes с соавт. СПВ в аорте характеризовалась корреляцией средней силы с толщиной КИМ СА ($r=0,31$, $p<0,001$) [73]. М.В. Андреевская с соавт. у пациентов с абдоминальным ожирением ($n=116$, АГ от 17,4% до 78,6%, без СД 2 типа, в возрасте от 18-ти до 45-ти лет) показали наличие корреляции СПВ в аорте с гликемией натощак ($r=0,18$, $p<0,01$) и индексом инсулинорезистентности НОМА-IR ($r=0,42$, $p<0,001$) [1].

В соответствии с вышеизложенными результатами закономерны данные многофакторного линейного регрессионного анализа, выполненного с целью создания математической модели расчета величины среднесуточной СПВ в аорте.

Кроме основных детерминант (возраст и среднесуточное систолическое АД), предикторами ее величины оказались уровень гликемии натощак и со-

отношение ультразвуковой толщины абдоминальной ВЖТ и ПЖК (стандартизированные коэффициенты 0,141 ($p < 0,001$) и 0,127 ($p < 0,001$) соответственно). Полученная математическая модель сопоставима с аналогичными результатами других исследований, показавших наибольший вклад в величину СПВ в аорте кроме возраста и уровня систолического АД показателей выраженности эпикардального висцерального жира [1, 13].

Опираясь на вышеприведенные факты, можно сделать вывод о преимущественном значении в формировании артериальной жесткости у пациентов с абдоминальным ожирением в отсутствии АГ и СД 2 типа ВЖТ и ассоциированных с ней метаболических нарушений.

Показатели артериальной жесткости как дополнительный прогностический инструмент

Принимая во внимание наличие наиболее выраженных корреляционных взаимосвязей с факторами кардиоренометаболического риска в исследуемой группе пациентов среди изучаемых показателей артериальной жесткости у среднесуточной СПВ в аорте, а также наибольшее ее соответствие каротидно-фemorальной СПВ [22], данный показатель был выбран для последующего изучения в качестве дополнительного прогностического инструмента.

С учетом нормального характера распределения показателя в исследуемой выборке пациентов, а также наличия высоко достоверных статистических различий ее средних значений в двух выделенных нами возрастных подгруппах, пороговыми значениями среднесуточной СПВ в аорте, тестируемыми в качестве прогностических инструментов оценки вероятности наличия и отсутствия метаболических нарушений, субклинических органических поражений и критериев высокого ССР, выбраны величины 75-го и 25-го перцентиля показателя соответственно в каждой возрастной подгруппе.

Данный подход в общих чертах аналогичен принципам выделения в популяционных срезовых и проспективных исследованиях пациентов, относящихся к категориям РСС и «супернормального» сосудистого старения [5, 28, 29, 54, 114, 150].

На основании наличия среднесуточной СПВ в аорте ≥ 75 -го перцентиля (7,7 м/с для мужчин 35-45 лет и 8,2 м/с для мужчин 46-55 лет), выделена подгруппа лиц ($n=78$), характеризующаяся по результатам сравнительного анализа со всей выборкой пациентов с абдоминальным ожирением большей частотой наличия метаболических нарушений (предиабета, дислипидемии (холестерин ЛПНП $\geq 3,0$ ммоль/л), бессимптомной гиперурикемии) и субклинических органических поражений (альбуминурии высоких градаций, гипертрофии ЛЖ, утолщения КИМ СА $> 0,9$ мм и каротидного атеросклероза) при сопоставимых средних величинах среднесуточного систолического и диастолического АД. Выбранный нами критерий позволил выделить среди всей группы пациентов с абдоминальным ожирением 82,1% лиц, имеющих критерии высокого ССР.

Полученные результаты согласуются с данными крупномасштабного исследования Z. Liu с соавт. ($n=13554$, пациенты с АГ, средний возраст $64,3 \pm 7,4$ лет, средний ИМТ $24,9 \pm 3,8$ кг/м²), в котором лица с плечелодыжечной СПВ, соответствующей четвертому квартилю распределения, характеризовались большей частотой выявления АБ в СА (53,8%) по сравнению с лицами со значениями показателя, относящимися к первой квартили распределения (30,8%) [123].

Отсутствие различий выделенной на основании «высоких» значений среднесуточной СПВ в аорте подгруппы с группой пациентов с абдоминальным ожирением в целом по средним величинам ИМТ и ОТ, и, наоборот, полученная высоко достоверная разница средних величин ультразвукового маркера абдоминального висцерального ожирения ($3,1 \pm 0,5$ против $2,6 \pm 0,6$, $p < 0,001$) еще раз подтверждает роль именно абдоминальной ВЖТ и висцерального ожирения в развитии процессов сосудистого ремоделирования.

При оценке результатов данного сравнительного анализа также заслуживают внимания более высокие частота наличия эхокардиографических критериев ДД ЛЖ и среднее значение индексированного объема ЛП у пациентов с «высокой» среднесуточной СПВ в аорте, что позволяет предполагать как общность этиопатогенетических механизмов, обуславливающих происходящее при висцеральном ожирении кардиоваскулярное ремоделирование, так и самостоятельный патогенетический вклад процессов сосудистого ремоделирования в изменение структурно-функциональных свойств сердца.

В свою очередь, «низкие» величины среднесуточной СПВ в аорте (менее 25-го перцентиля показателя – 6,8 м/с у мужчин 35-45 лет и 7,1 м/с для мужчин 46-55 лет), позволили выделить подгруппу пациентов (n=69), отличающуюся от всей исследуемой выборки лиц с абдоминальным ожирением значительно более низкой частотой наличия предиабета, бессимптомной гиперурикемии, альбуминурии высоких градаций и КИМ СА >0,9 мм, а также отсутствием гипертрофии ЛЖ и каротидного атеросклероза, при сопоставимых средних величинах среднесуточного систолического и диастолического АД.

Особенностью данной подгруппы пациентов в исследовании, которую весьма условно можно отнести к категории «супернормального» сосудистого старения, что стало еще одним подтверждением вышеуказанного тезиса, является статистически достоверно более низкая средняя величина ультразвукового маркера абдоминального висцерального ожирения по сравнению с группой лиц с абдоминальным ожирением в целом при сопоставимых значениях ИМТ и ОТ.

В заключении «срезового» этапа исследования была проведена оценка прогностической способности показателей артериальной жесткости в совокупности с другими предикторами с целью выявления пациентов с субклиническим каротидным атеросклерозом и соответственно высоким ССР.

Подобные задачи решались ранее в рамках исследований, включавших неоднородные группы пациентов по поло-возрастному составу, наличию из-

быточного веса и ожирения, АГ и СД 2 типа [47, 91, 103]. Так, по данным Т. Ishikawa с соавт. плече-лодыжечная СПВ по результатам многофакторного регрессионного анализа была достоверным предиктором наличия альбуминурии высоких градаций [91]. Аналогичный анализ, проведенный R. Wocskel с соавт., выявил в качестве предикторов наличия АБ в СА СПВ в аорте, уровни систолического и диастолического АД и статус курения [47]. S. Kwak с соавт. продемонстрировали прогностическую способность плече-лодыжечной СПВ в качестве предиктора наличия гипертрофии и ДД ЛЖ [103].

Полученные в данном исследовании результаты многофакторного логистического регрессионного анализа выявили в качестве предикторов каротидного атеросклероза в исследуемой группе пациентов с абдоминальным ожирением среднесуточную СПВ в аорте и среднесуточное систолическое АД в аорте, гликемию натощак и уровень мочевой кислоты крови. При этом общий процент верных классификаций для созданной математической модели составил 91,7%, а площадь под ROC-кривой 0,87, что определяет ее высокое качество наравне с показателями чувствительности и специфичности метода (86% и 76% соответственно).

Данные характеристики математической модели значительно превосходят аналогичные, полученные в ранее указанном исследовании R. Wocskel с соавт., в котором площадь под ROC-кривой составила 0,75, а чувствительность и специфичность метода прогнозирования каротидного атеросклероза при точке отсечения СПВ в аорте 8,3 м/с – 71% и 65% соответственно [47].

Результаты второго этапа исследования, представляющего проспективное наблюдение в течение $42,1 \pm 6,2$ месяцев за пациентами без субклинического каротидного атеросклероза, продемонстрировали развитие АГ у 34,8% мужчин с абдоминальным ожирением, при этом данный процент, хотя и не статистически значимо ($p > 0,05$), был выше в более старшей возрастной группе (41,6% и 29,8%).

При анализе отдельных исходных характеристик у лиц с развившейся АГ в сопоставлении с аналогичными у всех пациентов, включенных в проспективный этап исследования, данные которых оказались доступными по его окончании, выявлены среди остальных различий более высокие значения среднесуточной СПВ в аорте. Это является еще одним подтверждением возможной патогенетической роли артериальной жесткости в развитии АГ, что согласуется с результатами предшествующих исследований [94, 97, 173].

Данные логистического регрессионного анализа, оценивающего в качестве предикторов доступные клинические и лабораторно-инструментальные показатели, в том числе показатели артериальной жесткости, позволили создать прогностическую математическую модель оценки вероятности развития АГ у мужчин с абдоминальным ожирением, отличающуюся приемлемым процентом верных предсказаний, чувствительностью и специфичностью. При оценке стандартизированных коэффициентов регрессии среднесуточная СПВ в аорте в данной модели оказалась лидирующим предиктором.

В заключении, в качестве наиболее главных итогов данного исследования, следует подчеркнуть неоднородность абдоминального ожирения, верифицированного на основании превышения пороговой величины ОТ, в отношении кардиоренометаболического риска и необходимость использования дополнительных инструментов риск-стратификации, одним из которых могут служить «высокие» и «низкие» значения среднесуточной СПВ в аорте, отражающие состояние артериальной жесткости у каждого конкретного пациента. При этом данный подход будет иметь максимальное значение с точки зрения практического здравоохранения для пациентов с исходно умеренной категорией ССР по шкале SCORE.

В свою очередь, результаты оценки показателей артериальной жесткости могут стать основанием как для проведения дополнительных исследований с целью выявления субклинической стадии ССЗ и патологии почек, так и для назначения соответствующего комплекса профилактических мероприя-

тий пациентам с абдоминальным ожирением для предупреждения формирования кардиореноваскулярного ремоделирования и развития АГ.

Безусловно, данное исследование имеет ряд ограничений.

Во-первых, оно включало лиц только мужского пола в определенном возрастном диапазоне. Вместе с тем, ранее проведенные масштабные исследования по оценке нормальных и референсных величин каротидно-феморальной СПВ не подтвердили статистически значимых различий показателя в зависимости от пола [171]. Кроме того, разработанные в данном исследовании регрессионные прогностические уравнения не включают какие-либо предикторы, характеризующиеся различиями пороговых величин в зависимости от пола пациента.

Во-вторых, по вышеуказанным причинам, исключались пациенты с абдоминальным ожирением и АГ. Однако, это сделало возможным выполнение второго, проспективного этапа исследования.

В-третьих, среди изучаемых параметров не были учтены все известные на сегодняшний день факторы риска развития субклинических органических поражений, в том числе и каротидного атеросклероза.

Наконец, оценка артериальной жесткости проводилась единственным методом с помощью бифункционального СМ АД.

Вместе с тем, данные ограничения открывают соответствующие перспективные направления изучения вопроса. Более того, оценка прогностической способности показателей артериальной жесткости при проспективном наблюдении за данной или аналогичной группой пациентов в отношении риска развития СД 2 типа, коронарного и периферического атеросклероза, ССЗ и патологии почек будет еще одним шагом к возведению их в статус самостоятельных факторов кардиоренометаболического риска в системе риск-стратификации.

ВЫВОДЫ

1. Среди мужчин с абдоминальным ожирением, низким или умеренным риском по шкале SCORE, без АГ, СД 2 типа и клинических признаков ССЗ, в 20,4% случаев выявляются критерии высокого ССР: каротидный атеросклероз (18,2%) и гипертрофия ЛЖ (6,9%).

2. Более высокие средние величины среднесуточных показателей артериальной жесткости характерны для мужчин с абдоминальным ожирением и нарушением углеводного обмена, гиперурикемией, уровнем альбуминурии 30-300 мг/л, гипертрофией и ДД ЛЖ, максимальным КИМ СА >0,9 мм и каротидным атеросклерозом.

3. У мужчин с абдоминальным ожирением среднесуточная СПВ в аорте отличается корреляцией средней силы ($r \geq 0,3$) с возрастом, соотношением ультразвуковой толщины абдоминальной ВЖТ и ПЖК, натощаковой гликемией и альбуминурией, КИМ в дистальной трети общей СА и максимальным КИМ СА; среднесуточный индекс аугментации – с возрастом, соотношением ультразвуковой толщины абдоминальной ВЖТ и ПЖК, индексированными величинами объема ЛП и массы миокарда ЛЖ.

4. Предикторами величины среднесуточной СПВ в аорте по данным линейного регрессионного анализа у мужчин с абдоминальным ожирением являются возраст, среднесуточное систолическое АД, соотношение ультразвуковой толщины абдоминальной ВЖТ и ПЖК и уровень гликемии натощак.

5. Величинами среднесуточной СПВ в аорте, определяющими диапазон ее «высоких» значений, рассматриваемых в качестве дополнительного прогностического инструмента для оптимизации риск-стратификации у пациентов с абдоминальным ожирением, являются 7,7 м/с для мужчин в возрасте 35-45 лет и 8,2 м/с для мужчин в возрасте 46-55 лет.

6. Мужчины с абдоминальным ожирением и «высокими» значениями среднесуточной СПВ в аорте отличаются большей частотой выявления гипертрофии ЛЖ, каротидного атеросклероза, максимального КИМ СА $>0,9$ мм, альбуминурии высоких градаций, предиабета, гиперурикемии. «Высокая» среднесуточная СПВ в аорте характеризуется способностью определения 82,1% пациентов с критериями высокого риска. «Низкая» среднесуточная СПВ в аорте ($<6,8$ м/с для мужчин в возрасте 35-45 лет и $<7,1$ м/с для мужчин в возрасте 46-55 лет) позволяет с высокой вероятностью исключить наличие критериев высокого риска.

7. При оценке вероятности наличия каротидного атеросклероза у мужчин с абдоминальным ожирением наиболее значимой является комбинация среднесуточной СПВ в аорте, среднесуточного систолического АД в аорте, натощаковой гликемии и урикемии.

8. Совокупность предикторов, включающая возраст, ИМТ, среднесуточное систолическое АД и среднесуточную СПВ в аорте, в 82,5% случаев позволяет предсказать развитие АГ у мужчин с абдоминальным ожирением и низким или умеренным риском по шкале SCORE.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При назначении СМ АД мужчинам с абдоминальным ожирением и низким или умеренным риском по шкале SCORE с целью дальнейшей риск-стратификации целесообразно одновременно оценивать среднесуточные показатели артериальной жесткости.

2. В случае выявления среднесуточной СПВ в аорте $\geq 7,7$ м/с для мужчин в возрасте 35-45 лет и $\geq 8,2$ м/с для мужчин в возрасте 46-55 лет рекомендуется дополнительно выполнять лабораторно-инструментальные исследования, в первую очередь, ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий для диагностики каротидного атеросклероза.

3. У мужчин с абдоминальным ожирением, низким или умеренным риском по шкале SCORE среднесуточная СПВ в аорте $< 6,8$ м/с для лиц 35-45 лет и $< 7,1$ м/с для лиц 46-55 лет, может служить дополнительным отрицательным прогностическим инструментом стратификации в отношении высокого кардиоренометаболического риска.

4. Комбинация предикторов, включающая возраст, ИМТ, среднесуточное систолическое АД и среднесуточную СПВ в аорте, у мужчин с абдоминальным ожирением, низким или умеренным риском по шкале SCORE может применяться для оценки вероятности развития АГ и служить основанием для более тщательного динамического наблюдения за данными пациентами.

ПРИНЯТЫЕ СОКРАЩЕНИЯ

- АБ – атеросклеротическая бляшка
АГ – артериальная гипертензия
АД – артериальное давление
ВЖТ – висцеральная жировая ткань
ГМК – гладкомышечные клетки
ДД – диастолическая дисфункция
ДИ – доверительный интервал
ИММ – индекс массы миокарда
ИМТ – индекс массы тела
КИМ – комплекс «интима-медиа»
ЛЖ – левый желудочек
ЛП – левое предсердие
ЛПВП – липопротеины высокой плотности
ЛПНП – липопротеины низкой плотности
ОР – относительный риск
ОТ – окружность талии
ПЖК – подкожно-жировая клетчатка
РСС – раннее сосудистое старение
СА – сонные артерии
СД – сахарный диабет
СМ – суточное мониторирование
СПВ – скорость пульсовой волны
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ССР – сердечно-сосудистый риск

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Андреевская, М.В. Оценка взаимосвязи параметров артериальной жесткости с критериями метаболического синдрома и различными жировыми депозитами у пациентов с абдоминальным ожирением / М.В. Андреевская, Е.А. Железнова, Ю.В. Жернакова [и др.] // Системные гипертензии. – 2020. – № 17(4). – С. 55–62.
2. Баланова, Ю. А. Ожирение в российской популяции – распространенность и ассоциации с факторами риска хронических неинфекционных заболеваний / Ю.А. Баланова, С.А. Шальнова, А.Д. Деев [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2018. – № 23(6). – С. 123–130.
3. Бойцов, С.А. Проблемы выявления лиц с высоким сердечно-сосудистым риском и возможные пути их решения / С.А. Бойцов, Ю.А. Карпов, В.В. Кухарчук [и др.] // Атеросклероз и дислипидемии. – 2010. – № 1(1). – С. 8–14.
4. Бойцов, С.А. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации / С.А. Бойцов, Н.В. Погосова, М.Г. Бубнова [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2018. – № (6). – С. 7–122.
5. Бурко, Н.В. Концепция раннего сосудистого старения / Н.В. Бурко, И.В. Авдеева, В.Э. Олейников [и др.] // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2019. – № 15(5). – С. 742–749.
6. Васюк, Ю.А. Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике / Ю.А. Васюк, С.В. Иванова, Е.Л. Школьник [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2016. – № 15(2). – С. 4–19.
7. Веселовская, Н.Г. Неинвазивный маркер инсулинорезистентности у пациентов с ожирением / Н.Г. Веселовская, Г.А. Чумакова, А.В. Отт [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2014. – № 6(104). – С. 28–32.

8. Грищенко, О. О. Особенности ремоделирования сонных артерий у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна в контексте концепции раннего старения / О.О. Грищенко, Т.О. Бродовская, И.Ф. Гришина [и др.] // Практическая медицина. – 2019. – № 2(17). – С. 84–88.
9. Дадаева, В.А. Состояние сосудистой стенки при ожирении / В.А. Дадаева, А.А. Федорович, М.А. Михайлова [и др.] // Профилактическая медицина. – 2020. – № 23(5). – С. 158–163.
10. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза / Российские рекомендации, VII пересмотр // Атеросклероз и дислипидемии. – 2020. – № 1(38). – С. 7–42.
11. Дружилов, М.А. Толщина эпикардального жира – альтернатива окружности талии как самостоятельный или второй основной критерий для диагностики метаболического синдрома? / М.А. Дружилов, Ю.Е. Бетелева, Т.Ю. Кузнецова // Российский кардиологический журнал. – 2014. – № 3(107). – С. 76–81.
12. Дружилов, М.А. Ожирение как фактор сердечно-сосудистого риска: акцент на качество и функциональную активность жировой ткани / М.А. Дружилов, О.Ю. Дружилова, Т.Ю. Кузнецова [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2015. – № 4. – С. 111–117.
13. Дружилов, М.А. Висцеральное ожирение как фактор риска раннего сосудистого старения / М.А. Дружилов, Т.Ю. Кузнецова // Кардиология. – 2016. – № 2(56). – С. 52–56.
14. Дружилов, М.А. Альтернативные инструменты прогнозирования сердечно-сосудистого риска при ожирении: акцент на показатели артериальной жесткости / М.А. Дружилов, О.Ю. Дружилова, В.В. Отмахов [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2016. – № 12. – С. 109–114.
15. Дружилов, М.А. «Парадоксы ожирения»: основные причины формирования «обратной» кардиоваскулярной эпидемиологии / М.А. Дружилов, Т.Ю. Кузнецова, О.Ю. Дружилова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2018. – № 17(5). – С. 92–98.

16. Дружилов, М.А. Гетерогенность фенотипов ожирения в отношении сердечно-сосудистого риска / М.А. Дружилов, Т.Ю. Кузнецова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2019. – № 18(1). – С. 161–167.
17. Железнова, Е.А. Жесткость сосудистой стенки у лиц молодого возраста с абдоминальным ожирением и ее связь с разными жировыми депо / Е.А. Железнова, Ю.В. Жернакова, И.Е. Чазова [и др.] // Системные гипертензии. – 2018. – № 15 (4). – С. 76–82.
18. Иванова, О.С. Распространенность ожирения у женщин различных возрастов и его взаимосвязь с артериальной жесткостью / О.С. Иванова, Е.Ю. Майчук, И.В. Воеводина [и др.] // Клиническая практика. – 2020. – № 11(4). – С. 23–30.
19. Кобалава, Ж.Д. Артериальная жесткость и хроническая болезнь почек: причины и последствия / Ж.Д. Кобалава, Ю.В. Котовская, С.В. Виллевальде [и др.] // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2014. – № 10(1). – С. 83–91.
20. Корнева, В.А. Артериальная жесткость – новый маркер сердечно-сосудистых заболеваний / В.А. Корнева, В.В. Отмахов, М.А. Дружилов [и др.] // Кардиосоматика. – 2012. – № 3(1). – С. 34–37.
21. Котовская, Ю.В. Преждевременное старение сосудистого русла: роль артериальной ригидности и возможности медикаментозной терапии с использованием периндоприла / Ю.В. Котовская, Е.А. Троицкая, Ж.Д. Кобалава // CONSILIUM MEDICUM. – 2013. – № 15(10). – С. 101–107.
22. Котовская, Ю.В. Амбулаторное мониторирование пульсовых волн: статус проблемы и перспективы. Позиция российских экспертов / Ю.В. Котовская, А.Н. Рогоза, Я.А. Орлова [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2018. – № 17(4). – С. 95–109.
23. Кузнецова, Т.Ю. Роль количественной эхокардиографической оценки эпикардальной жировой ткани у пациентов с ожирением в клинической практике / Т.Ю. Кузнецова, Г.А. Чумакова, М.А. Дружилов [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2017. – № 4. – С. 81–87.

24. Милягин, В.А. Современные методы определения жесткости сосудов / В.А. Милягин, В.Б. Комиссаров // Артериальная гипертензия. – 2010. – № 16(2). – С. 134–143.
25. Муромцева, Г.А. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012-2013гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ / Г.А. Муромцева, А.В. Концевая, В.В. Константинов [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2014. – № 13(6). – С. 4–11.
26. Мычка, В.Б. Консенсус экспертов по междисциплинарному подходу к ведению, диагностике и лечению больных с метаболическим синдромом / В.Б. Мычка, А.Л. Верткин, Л.И. Вардаев [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2013. – № 12(6). – С. 41–81.
27. Отт, А.В. Значение лептинорезистентности в развитии различных метаболических фенотипов ожирения / А.В. Отт, Г.А. Чумакова, Н.Г. Веселовская // Российский кардиологический журнал. – 2016. – № 4. – С. 14–18.
28. Ротарь, О. П. Сосудистое старение в концепциях EVA и SUPERNOVA: непрерывный поиск повреждающих и протективных факторов / О.П. Ротарь, К.М. Толкунова // Артериальная гипертензия. – 2020. – № 26(2). – С. 133–145.
29. Толкунова, К.М. Концепция «супернормального» сосудистого старения — распространенность и детерминанты на популяционном уровне (в рамках ЭССЕ-РФ) / К.М. Толкунова, О.П. Ротарь, А.М. Ерина [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2020. – № 26(2). – С. 170–183.
30. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020 / Российский кардиологический журнал. – 2020. – № 25(11). – С. 311–374.
31. Чумакова, Г.А. Эпикардальное ожирение как возможный маркер метаболического синдрома / Г.А. Чумакова, Н.Г. Веселовская, О.В. Гриценко [и др.] // Кардиосоматика. – 2012. – № 4. – С. 51–54.

32. Чумакова, Г.А. Метаболический синдром: сложные и нерешенные проблемы / Г.А. Чумакова, Н.Г. Веселовская, О.В. Гриценко [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2014. – № 3(107). – С. 63–71.
33. Чумакова, Г.А. Клиническое значение висцерального ожирения / Г.А. Чумакова, Н.Г. Веселовская // М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2016. – 200 с. ISBN 978-5-9704-3988-3.
34. Чумакова, Г.А. Висцеральное ожирение как глобальный фактор сердечно-сосудистого риска / Г.А. Чумакова, Т.Ю. Кузнецова, М.А. Дружилов [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2018. – № 5. – С. 7–14.
35. Шальнова, С.А. Гиперурикемия и ее корреляты в российской популяции (Результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ) / С.А. Шальнова, А.Д. Деев, Г.В. Артамонова // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2014. – № 10(2). – С. 153–159.
36. Шальнова, С.А. Двадцатилетние тренды ожирения и артериальной гипертензии и их ассоциации в России / С.А. Шальнова, А.Д. Деев, Ю.А. Балашова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2017. – № 16(4). – С. 4–10.
37. Шляхто, Е.В. Концепция новых национальных клинических рекомендаций по ожирению / Е.В. Шляхто, С.В. Недогода, А.О. Конради [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2016. – № 4. – С. 7–13.
38. Agabiti-Rosei, C. Effect of long-term treatment with melatonin on vascular markers of oxidative stress/inflammation and on the anticontractile activity of perivascular fat in aging mice / C. Agabiti-Rosei, G. Favero, C. De Ciuceis [et al.] // Hypertens Res. – 2017. – Vol. 40(1). – P. 41–50.
39. Ageenkova, O. Central aortic blood pressure, augmentation index, and reflected wave transit time: reproducibility and repeatability of data obtained by oscillometry / O. Ageenkova, M. Purygina // Vasc Health Risk Manag. – 2011. – Vol. 7. – P. 649– 656.
40. Alberti, K. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation task force on epidemiology and preven-

- tion; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the study of obesity / K. Alberti, R. Eckel, S. Grundy [et al.] // *Circulation*. – 2009. – Vol. 120. – P. 1640–1645.
41. Antonopoulos, A. The molecular mechanisms of obesity paradox / A. Antonopoulos, D. Tousoulis // *Cardiovascular Research*. – 2017. – Vol. 113. – P. 1074–1086.
42. Aroor, A. Cellular mechanisms underlying obesity induced arterial stiffness / A. Aroor, G. Jia, J. Sowers // *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. – 2018. – Vol. 314. – P. 387–398.
43. Asano, T. Novel and Simple Ultrasonographic Methods for Estimating the Abdominal Visceral Fat Area / T. Asano, N. Kubota, N. Koizumi [et al.] // *Int J Endocrinol*. – 2017. – Article ID 8796069.
44. Aune, D. BMI and all-cause mortality: systematic review and non-linear dose-response metaanalysis of 230 cohort studies with 3,74 million deaths among 30,3 million participants / D. Aune, A. Sen, M. Prasad [et al.] // *BMJ*. – 2016. – Vol. 353. – P. 2156.
45. Badimon, L. Position paper of the European Society of Cardiology–working group of coronary pathophysiology and microcirculation: obesity and heart disease / L. Badimon, R. Bugiardini, E. Cenko [et al.] // *Eur Heart J*. – 2017. – Vol. 38. – P. 1951–1958.
46. Ben-Shlomo, Y. Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction: an individual participant meta-analysis of prospective observational data from 17,635 subjects / Y. Ben-Shlomo, M. Spears, C. Boustred [et al.] // *Journal American College Cardiology*. – 2013. – Vol. 25(63). – P. 636–646.
47. Bocskei, R. Oscillometrically Measured Aortic Pulse Wave Velocity Reveals Asymptomatic Carotid Atherosclerosis in a Middle-Aged, Apparently Healthy Population / R. Bocskei, B. Benczur, V. Muller [et al.] // *BioMed Research International*. – 2020. – Article ID 8571062.

48. Bornfeldt, K. Insulin resistance, hyperglycemia, and atherosclerosis / K. Bornfeldt, I. Tabas // *Cell Metab.* – 2011. – Vol. 14. – P. 575–585.
49. Bosch, A. How does empagliflozin improve arterial stiffness in patients with type 2 diabetes mellitus? Sub analysis of a clinical trial / A. Bosch, C. Ott, S. Jung [et al.] // *Cardiovasc Diabetol.* – 2019. – Vol. 18(1). – P. 44.
50. Bouchi, R. Arterial Stiffness Is Associated With Incident Albuminuria and Decreased Glomerular Filtration Rate in Type 2 Diabetic Patients / R. Bouchi, T. Babazono, M. Mugishima [et al.] // *Diabetes Care.* – 2011. – Vol. 34. – P. 2570–2575.
51. Bouchi, R. Impact of increased visceral adiposity with normal weight on the progression of arterial stiffness in Japanese patients with type 2 diabetes / R. Bouchi, I. Minami, N. Ohara [et al.] // *BMJ Open Diabetes Research and Care.* – 2015. – Vol. 3. – P. e000081.
52. Britton, K. Body Fat Distribution, Incident Cardiovascular Disease, Cancer, and All-Cause Mortality / K. Britton, J. Massaro, J. Murabito [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2013. – Vol. 62. – № 10. – P. 921–925.
53. Brunner, E. Adiposity, obesity, and arterial aging: longitudinal study of aortic stiffness in the Whitehall II cohort / E. Brunner, M. Shipley, S. Ahmadi-Abhari [et al.] // *Hypertension.* – 2015. – Vol. 66. – P. 294–300.
54. Bruno, R. Early and Supernormal Vascular Aging Clinical Characteristics and Association With Incident Cardiovascular Events / R. Bruno, P. Nillson, G. Engström [et al.] // *Hypertension.* – 2020. – Vol. 76(5). – P. 1616–1624.
55. Canepa, M. Impact of Central Obesity on the Estimation of Carotid–Femoral Pulse Wave Velocity / M. Canepa, M. AlGhatrif, G. Pestelli [et al.] // *Am J Hypertens.* – 2014. – Vol. 27(9). – P. 1209–1217.
56. Canto, C. AMPK regulates energy expenditure by modulating NAD⁺ metabolism and SIRT1 activity / C. Canto, Z. Gerhart-Hines, J. Feige [et al.] // *Nature.* – 2009. – Vol. 458. – P. 1056–1060.

57. Chiba, Y. Relationship between Visceral Fat and Cardiovascular Disease Risk Factors: The Tanno and Sobetsu Study / Y. Chiba, S. Saito, S. Takagi [et al.] // *Hypertens Res.* – 2007. – Vol. 30(3). – P. 229–236.
58. Chirinos, J. Large-artery stiffness in health and disease: JACC state-of-the-art review / J. Chirinos, P. Segers, T. Hughes [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2019. – Vol. 74. – P. 1237–1263.
59. Chow, B. The relationship between arterial stiffness and heart failure with preserved ejection fraction: a systemic meta-analysis / B. Chow, S. Rabkin // *Heart Fail Rev.* – 2015. – Vol. 20(3). – P. 291–303.
60. Chung, G. Clinical significance of increased arterial stiffness associated with atrial fibrillation, according to Framingham risk score / G. Chung, H. Park, H. Lee [et al.] // *Scientific Reports.* – 2021. – Vol. 11. – P. 4955.
61. Collins, G. Predicting the 10-year risk of cardiovascular disease in the United Kingdom: independent and external validation of an updated version of QRISK2 / G. Collins, D. Altman // *BMJ.* – 2012. – Vol. 344. – P. 4181.
62. Cörtük, M. Aortic stiffness increases in proportion to the severity of apnoea-hypopnea index in patients with obstructive sleep apnoea syndrome / M. Cörtük, S. Akyol, A. Baykan [et al.] // *Clin Respir J.* – 2016. – Vol. 10(4). – P. 455–461.
63. Coutinho, T. Aortic Pulse Wave Velocity Is Associated With Measures of Sub-clinical Target Organ Damage / T. Coutinho, S. Turner, I. Kullo [et al.] // *J Am Coll Cardiol Img.* – 2011. – Vol. 4. – P. 754–761.
64. Dahlöf, B. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial / B. Dahlöf, P. Sever, N. Poulter // *Lancet.* – 2005. – Vol. 366. – P. 895–906.
65. Death, A. High glucose alters matrix metalloproteinase expression in two key vascular cells: potential impact on atherosclerosis in diabetes / A. Death, E.

- Fisher, K. McGrath [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2003. – Vol. 168. – P. 263–269.
66. Després, J. Body Fat Distribution and Risk of Cardiovascular Disease: An Update / J. Després // *Circulation*. – 2012. – Vol. 126. – P. 1301–1313.
67. Dinh Cat, A. Adipocytes, aldosterone and obesity-related hypertension / A. Dinh Cat, M. Friederich-Persson, A. White [et al.] // *J Mol Endocrinol*. – 2016. – Vol. 57. – Vol. 1. – P. 7–21.
68. Doehner, W. Protective overweight in cardiovascular disease: moving from ‘paradox’ to ‘paradigm’ / W. Doehner, S. Haehling, S. Anker // *European Heart Journal*. – 2015. – Vol. 36. – P. 2729–2732.
69. Donato, A. The impact of ageing on adipose structure, function and vasculature in the B6D2F1 mouse: evidence of significant multisystem dysfunction / A. Donato, G. Henson, C. Hart [et al.] // *J Physiol*. – 2014. – Vol. 592. – P. 4083–4096.
70. Durham, A. Role of smooth muscle cells in vascular calcification: implications in atherosclerosis and arterial stiffness / A. Durham, M. Speer, M. Scatena [et al.] // *Cardiovasc Res*. – 2018. – Vol. 14. – P. 590–600.
71. Eckel, N. Metabolically healthy obesity and cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis / N. Eckel, K. Meidtner, T. Kalle-Uhlmann [et al.] // *Eur J Prev Cardiol*. – 2016. – Vol. 23. – № 9. – P. 956–966.
72. Emmanuel, J. Health Consequences–Obesity Associated Comorbidities / J. Emmanuel, S. Coppack // In: S. Agrawal (eds). *Bariatric Obesity, and Surgery Metabolic*. Springer, Cham. – 2016. – ISBN 978-3-319-04342-5.
73. Fagundes, R. Relationship between Pulse Wave Velocity and Cardiovascular Biomarkers in Patients with Risk Factors / R. Fagundes, P. Vitorino, E. Lelis [et al.] // *Arq Bras Cardiol*. – 2020. – Vol. 115(6). – P. 1125–1132.
74. Feola, M. The influence of arterial stiffness in heart failure: a clinical review / M. Feola // *J Geriatr Cardiol*. – 2021. – Vol. 18(2). – P. 135–140.

75. Flegal, K. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories / K. Flegal, B. Kit, H. Orpana [et al.] // JAMA. – 2013. – Vol. 309. – Vol. 1. – P. 71–82.
76. Franzen, K. E-cigarettes and cigarettes worsen peripheral and central hemodynamics as well as arterial stiffness: A randomized, double-blinded pilot study / K. Franzen, J. Willig, S. Cayo Talavera [et al.] // Vasc Med. – 2018. – Vol. 23(5). – P. 419–425.
77. Friedewald, W. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge / W. Friedewald, R. Levy, D. Fredrickson // Clin. Chem. – 1972. – Vol. 18. – P. 499–502.
78. Funck, K. Increased high-risk coronary plaque burden is associated with arterial stiffness in patients with type 2 diabetes without clinical signs of coronary artery disease: a computed tomography angiography study / K. Funck, E. Laugesen, K. Ovrehus [et al.] // J Hypertens. – 2017. – Vol. 35. – P. 1235–1243.
79. Garcia-Espinosa, V. Peripheral and Central Aortic Pressure, Wave-Derived Reflection Parameters, Local and Regional Arterial Stiffness and Structural Parameters in Children and Adolescents: Impact of Body Mass Index / V. Garcia-Espinosa, D. Bia, J. Castro [et al.] // Variations High Blood Press Cardiovasc Prev. – 2018. – Vol. 25 (3). – P. 267–80.
80. Garcia-Moll, X. Obesity and prognosis: Time to forget about metabolically healthy obesity / X. Garcia-Moll // Eur Heart J. – 2018. – Vol. 39. – Vol. 5. – P. 407–409.
81. Gill, M. SirT1 regulates adipose tissue inflammation / M. Gill, D. Erion [et al.] // Diabetes. – 2011. – Vol. 60. – P. 3235–3245.
82. GBD 2015 Obesity Collaborators. Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years // N Engl J Med. – 2017. – Vol. 377. – P. 13–27.

83. Global BMI Mortality Collaboration. Body-mass index and all-cause mortality: individual participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents // *Lancet*. – 2016. – Vol. 388. – P. 776–786.
84. Gordon-Larsen, P. Obesity as a Disease, Not a Behavior / P. Gordon-Larsen, S. Heymsfield // *Circulation*. – 2018. – Vol. 137. – P. 1543–1545.
85. Hainer, V. Obesity Paradox Does Exist / V. Hainer, I. Aldhoon-Hainerov // *Diabetes Care*. – 2013. – Vol. 36. – № 2. – P. 276–281.
86. Haydar, A. Coronary artery calcification and aortic pulse wave velocity in chronic kidney disease patients / A. Haydar, A. Covic, H. Colhoun [et al.] // *Kidney Int*. – 2004. – Vol. 65. – P. 1790–1794.
87. Hayward, C. Arterial pulse wave velocity and heart rate / C. Hayward, A. Avolio, M. O'Rourke [et al.] // *Hypertension*. – 2002. – Vol. 40. – P. 8–9.
88. Herrera, V. Aortic and carotid arterial stiffness and epigenetic regulator gene expression changes precede blood pressure rise in stroke-prone Dahl salt-sensitive hypertensive rats / V. Herrera, J. Decano, N. Giordano [et al.] // *PLoS One*. – 2014. – Vol. 9(9). – P. e107888.
89. Hinnouho, G. Metabolically healthy obesity and the risk of cardiovascular disease and type 2 diabetes: the Whitehall II cohort study / G. Hinnouho, S. Czernichow, A. Dugravot [et al.] // *Eur Heart J*. – 2015. – Vol. 36(9). – P. 551–559.
90. Humphrey, J. Role of mechanotransduction in vascular biology: focus on thoracic aortic aneurysms and dissections / J. Humphrey, M. Schwartz, G. Tellides [et al.] // *Circ Res*. – 2015. – Vol. 116. – P. 1448–1461.
91. Ishikawa, T. Association of Microalbuminuria With Brachial–ankle Pulse wave Velocity: The Ohasama Study / T. Ishikawa, J. Hashimoto, R. Morito [et al.] // *Am J Hypertens*. – 2008. – Vol. 21. – P. 413–418.
92. Jia, G. Vascular stiffness in insulin resistance and obesity / G. Jia, A. Aroor, V. De Marco [et al.] // *Front Physiol*. – 2015. – Vol. 6. – P. 231.
93. Joo, H. Brachial-ankle pulse wave velocity is associated with composite carotid and coronary atherosclerosis in a middle-aged asymptomatic population / H.

- Joo, S. Cho, J. Cho [et al.] // *J Atheroscl Thromb.* – 2016. – Vol. 23. – P. 1033–1046.
94. Kaess, B. Aortic stiffness, blood pressure progression, and incident hypertension / B. Kaess, J. Rong, M. Larson [et al.] // *JAMA.* – 2012. – Vol. 308(9). – P. 875–881.
95. Kim, B. High brachial-ankle pulse wave velocity as a marker for predicting coronary artery stenosis in patients with type 2 diabetes / B. Kim, J. Jang, Y. Kwon [et al.] // *Endocrinol Metab.* – 2018. – Vol. 33. – P. 88–96.
96. Kim, H. Pulse Wave Velocity in Atherosclerosis. *Front Cardiovasc. Med.* – 2019. – Vol. 6. – P. 41.
97. Koivisto, T. Pulse wave velocity predicts the progression of blood pressure and development of hypertension in young adults / T. Koivisto, L. Lyytikäinen, H. Aatola [et al.] // *Hypertension.* – 2018. – Vol. 71(3). – P. 451–456.
98. Koopman, J. From arterial ageing to cardiovascular disease / J. Koopman, R. Kuipers // *Lancet.* – 2017. – Vol. 389(10080). – P. 1676–1678.
99. Koster, A. Fat distribution and mortality: the AGES-Reykjavik study / A. Koster, R. Murphy, G. Eiriksdottir [et al.] // *Obesity (Silver Spring).* – 2015. – Vol. 23(4). – P. 893–897.
100. Kotsis, V. Early vascular aging and the role of central blood pressure / V. Kotsis, S. Stabouli, I. Karafillis [et al.] // *Journal of Hypertension.* – 2011. – Vol. 29. – P. 1847–1853.
101. Kranert, M. Arterial Stiffness Is Associated With Increased Symptom Burden in Patients With Atrial Fibrillation / M. Kranert, T. Shchetynska-Marionova, T. Berghoff [et al.] // *Canadian Journal of Cardiology.* – 2020. – Vol. 36. – P. 1949–1955.
102. Kubozono, T. High pulse wave velocity has a strong impact on early carotid atherosclerosis in a Japanese general male population / T. Kubozono, M. Miyata, S. Kawasoe [et al.] // *Circ J.* – 2017. – Vol. 81. – P. 310–315.

103. Kwak, S. Associations of Brachial-Ankle Pulse Wave Velocity With Left Ventricular Geometry and Diastolic Function in Untreated Hypertensive Patients / S. Kwak, H. Kim, M. In [et al.] // *Front. Cardiovasc. Med.* – 2021. – Vol. 8. – P. 647491.
104. Lacolley, P. Vascular smooth muscle cells and arterial stiffening: relevance in development, aging, and disease / P. Lacolley, V. Regnault, P. Segers [et al.] // *Physiol Rev.* – 2017. – Vol. 97. – P. 1555–1617.
105. Lacolley, P. Smooth muscle cell and arterial aging: basic and clinical aspects / Lacolley P, Regnault V, Avolio A // *Cardiovascular Research.* – 2018. – Vol. 114. – P. 513–528.
106. Lacolley, P. Mechanisms of Arterial Stiffening From Mechanotransduction to Epigenetics / P. Lacolley, V. Regnault, S. Laurent // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2020. – Vol. 40. – P. 1055–1062.
107. Ladeiras-Lopes, R. The Ratio Between Visceral and Subcutaneous Abdominal Fat Assessed by Computed Tomography Is an Independent Predictor of Mortality and Cardiac Events / R. Ladeiras-Lopes, F. Sampaio, N. Bettencourt [et al.] // *Rev Esp Cardiol.* – 2017. – Vol. 70(5). – P. 331–337.
108. Lang, R. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / R. Lang, L. Badano, V. Mor-Avi [et al.] // *Journal of the American Society of Echocardiography.* – 2015. – Vol. 28. – P. 1–39.
109. Lantelme, P. Arterial stiffness is associated with left atrial size in hypertensive patients / P. Lantelme, S. Laurent, C. Besnard [et al.] // *Archives of Cardiovascular Diseases.* – 2008. – Vol. 101. – P. 35–40.
110. Laucyte-Cibulskiene, A. Arterial stiffness in regards to kidney function in middle-aged subjects with metabolic syndrome: Lithuanian high-risk cohort / A. Laucyte-Cibulskiene, L. Ryliskyte, I. Badaras [et al.] // *Blood Press Monit.* – 2021. – Vol. 26(3). – P. 191–195.

111. Laurent, S. Structural and genetic bases of arterial stiffness / S. Laurent, P. Boutouyrie, P. Lacolley // *Hypertension*. – 2005. – Vol. 45. – P. 1050–1055.
112. Laurent, S. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications / S. Laurent, J. Cockcroft, L. Van Bortel [et al.] // *Eur Heart J*. – 2006. – Vol. 27. – P. 2588–2605.
113. Laurent, S. The structural factor of hypertension: large and small artery alterations / S. Laurent, P. Boutouyrie // *Circ Res*. – 2015. – Vol. 116. – P. 1007–1021.
114. Laurent, S. Concept of extremes in vascular aging. From early vascular aging to supernormal vascular aging / S. Laurent, P. Boutouyrie, P. Cunha [et al.] // *Hypertension*. – 2019. – Vol. 74(2). – P. 218–228.
115. Laurent, S. Protocol of the SPARTE Study: A Strategy for Preventing Cardiovascular and Renal Events based on ARTERial Stiffness / S. Laurent, G. Chatellier, V. Azizi [et al.] // *Artery Research*. – 2020. – Vol. 26(4). – P. 250–260.
116. Lee, J. Association between brachial-ankle pulse wave velocity and progression of coronary artery calcium: a prospective cohort study / J. Lee, S. Ryu, S. Lee [et al.] // *Cardiovasc Diabetol*. – 2015. – Vol. 14. – P. 147.
117. Lee, J. Association of Changes in Abdominal Fat Quantity and Quality with Incident Cardiovascular Disease Risk Factors / J. Lee, A. Pedley, U. Hoffmann [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. – 2016. – Vol. 68(14). – P. 1509–1521.
118. Lehman, S. Peri-aortic fat, cardiovascular disease risk factors, and aortic calcification: the Framingham Heart Study / S. Lehman, J. Massaro, C. Schlett [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2010. – Vol. 210. – P. 656–661.
119. Lehnert, T. Economic costs of overweight and obesity / T. Lehnert, D. Sonntag, A. Konnopka [et al.] // *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab*. – 2013. – Vol. 27(2). – P. 105–115.
120. Levey, A. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate / A. Levey, L. Stevens, C. Schmid [et al.] // *Ann Intern Med*. – 2009. – Vol. 150. – P. 604–612.

121. Lim, S. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 / S. Lim, T. Vos, A. Flaxman [et al.] // *Lancet*. – 2012. – Vol. 380. – P. 2224–2260.
122. Liu, J. Fatty liver, abdominal visceral fat, and cardiometabolic risk factors: the Jackson Heart Study / J. Liu, C. Fox, D. Hickson [et al.] // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. – 2011. – Vol. 31(11). – P. 2715–2722.
123. Liu, Z. Association of brachial–ankle pulse wave velocity and carotid plaque in Chinese hypertensive adults: effect modification by age / Z. Liu, Y. Yang, Y. Zhang [et al.] // *Hypertension Research*. – 2020. – Vol. 43. – P. 808–816.
124. London, G. Mechanism(s) of selective systolic blood pressure reduction after a low-dose combination of perindopril/indapamide in hypertensive subjects: Comparison with atenolol / G. London, R. Asmar, M. O’Rourke [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. – 2004. – Vol. 43(1). – P. 92–99.
125. Lu, Y. Comparison of carotid-femoral and brachial-ankle pulse-wave velocity in association with target organ damage in the community-dwelling elderly Chinese: the Northern Shanghai Study / Y. Lu, M. Zhu, B. Bai [et al.] // *J Am Heart Assoc*. – 2017. – Vol. 6. – P. e004168.
126. Lyle, A. Killing me unsoftly: causes and mechanisms of arterial stiffness / A. Lyle, U. Raaz // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. – 2017. – Vol. 37. – P. 1–11.
127. Mach, F. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk / F. Mach, C. Baigent, A. Catapano [et al.] // *European Heart Journal*. – 2020. – Vol. 41. – P. 111–188.
128. Mackenzie, I. Assessment of arterial stiffness in clinical practice / I. Mackenzie, I. Wilkinson, J. Cockcroft // *QJM*. – 2002. – Vol. 95. – P. 67–74.
129. Majesky, M. Differentiated smooth muscle cells generate a subpopulation of resident vascular progenitor cells in the adventitia regulated by Klf4 / M. Majesky, H. Horita, A. Ostriker [et al.] // *Circ Res*. – 2017. – Vol. 120(2). – P. 296–311.

130. Mancia, G. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / G. Mancia, R. Fagard, K. Narkiewicz [et al.] // *Hypertension*. – 2013. – Vol. 31. – P. 1281–1357.
131. Mangino, M. Integrated multiomics approach identifies calcium and integrin-binding protein 2 as a novel gene for pulse wave velocity / M. Mangino, M. Cecelja, C. Menni [et al.] // *Hypertens*. – 2016. – Vol. 34(1). – P. 79–87/
132. Manisty, C. Atorvastatin Treatment Is Associated With Less Augmentation of the Carotid Pressure Waveform in Hypertension A Substudy of the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial (ASCOT) / C. Manisty, J. Mayet, R. Tapp [et al.] // *Hypertension*. – 2009. – Vol. 54(5). – P. 1009–1013.
133. Mauad, F. Reproducibility of abdominal fat assessment by ultrasound and computed tomography / F. Mauad, F. Chagas-Neto, A. Benedeti [et al.] // *Radiologia Brasileira*. – 2017. – Vol. 50(3). – P. 141–147.
134. McEniery, C. Anglo-Cardiff Collaboration Trial Investigators. The impact of cardiovascular risk factors on aortic stiffness and wave reflections depends on age: the Anglo-Cardiff Collaborative Trial (ACCT III) / C. McEniery, C. Yasmin, K. Maki-Petaja [et al.] // *Hypertension*. – 2010. – Vol. 56. – P. 591–597.
135. Meinders, J. Assessment of local pulse wave velocity in arteries using 2D distension waveforms / Meinders, J. Kornet L, Brands PJ [et al.] // *Ultrason Imaging*. – 2001. – Vol. 23. – P. 199–215.
136. Menni, C. Gut microbial diversity is associated with lower arterial stiffness in women / C. Menni, C. Lin, M.Cecelja [et al.] // *Eur Heart J*. – 2018. – Vol. 39(25). – P. 2390–2397.
137. Mithell, G. Changes in arterial stiffness and wave reflection with advancing age in healthy men and women / G. Mithell, H. Parise, E. Benjamin [et al.] // *Hypertension*. – 2004. – Vol. 45. – P. 1239–1248.

138. Mitchell, G. Effects of central arterial aging on the structure and function of the peripheral vasculature: implications for end-organ damage / G. Mitchell // *J Appl Physiol.* – 2008. – Vol. 105. – P. 1652–1660.
139. Mitchell, G. Arterial Stiffness and Cardiovascular Events. The Framingham Heart Study / G. Mitchell, S.J. Hwang, R. Vasan [et al.] // *Circulation.* – 2010. – Vol. 121. – P. 505–511.
140. Molica, F. Adipokines at the crossroad between obesity and cardiovascular disease / F. Molica, S. Morel, B. Kwak // *Thromb Haemost.* – 2015. – Vol. 113(3). – P. 553–566.
141. Mortensen, M. Limitations of the SCORE-guided European guidelines on cardiovascular disease prevention / M. Mortensen, E. Falk // *European Heart Journal.* – 2017. – Vol. 38. – P. 2259–2263.
142. Nagueh, S. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / S. Nagueh, O. Smiseth, C. Appleton [et al.] // *Journal of the American Society of Echocardiography.* – 2016. – Vol. 29(4). – P. 277–314.
143. Namba, T. Arterial Stiffness Assessed by Cardio-Ankle Vascular Index / T. Namba, N. Masaki, B. Takase [et al.] // *Int J Mol Sci.* – 2019. – Vol. 20(15). – P. 3664.
144. Nanoudis, S. The Role of MicroRNAs in Arterial Stiffness and Arterial Calcification. An Update and Review of the Literature / S. Nanoudis, M. Pikilidou, M. Yavropoulou [et al.] // *Front. Genet.* – 2017. – Vol. 8. – P. 209.
145. Natale, F. Visceral adiposity and arterial stiffness: echocardiographic epicardial fat thickness reflects, better than waist circumference, carotid arterial stiffness in a large population of hypertensives / F. Natale, M. Tedesco, R. Mocerino [et al.] // *European Journal of Echocardiography.* – 2009. – Vol. 10. – P. 549–555.

146. Ndumele, C. Obesity and subtypes of incident cardiovascular disease / C. Ndumele, K. Matsushita, M. Lazo [et al.] // *J Am Heart Assoc.* – 2016. – Vol. 5. – P. 003921.
147. Neeland, I. Higher natriuretic peptide levels associate with a favorable adipose tissue distribution profile / I. Neeland, B. Winders, C. Ayers [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2013. – Vol. 62(8). – P. 752–760.
148. Neeland, I. Cardiovascular and Metabolic Heterogeneity of Obesity Clinical Challenges and Implications for Management / I. Neeland, P. Poirier, J. Després // *Circulation.* – 2018. – Vol. 137. – P. 1391–1406.
149. Ng, M. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 / M. Ng, T. Fleming, M. Robinson [et al.] // *The Lancet.* – 2014. – Vol. 384(9945). – P. 766– 781.
150. 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.
151. Nilsson, P. Hemodynamic Aging as the Consequence of Structural Changes Associated with Early Vascular Aging / P. Nilsson // *Aging and Disease.* – 2014. – Vol. 5(2). – P. 109–113.
152. Nilsson, P. Early Vascular Ageing – A Concept in Development / P. Nilsson // *European Endocrinology.* – 2015. – Vol. 11(1). – P. 26–31.
153. Nilsson, P. Adiposity and Vascular Aging Indication for Weight Loss? / P. Nilsson // *Hypertension.* – 2015. – Vol. 66. – P. 270–272.
154. Nordestgaard, B. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society / B. Nordestgaard, M. Chapman, S. Humphries [et al.] // *Eur Heart J.* – 2013. – Vol. 34(45). – P. 3478–3490.
155. Ohashi, N. Association Between Visceral Adipose Tissue Area and Coronary Plaque Morphology Assessed by CT Angiography / N. Ohashi, H. Yamamo-

- to, J. Horiguchi [et al.] // *J Am Coll Cardiol Img.* – 2010. – Vol. 3. – P. 908–917.
156. Ohkuma, T. Brachial-ankle pulse wave velocity and the risk prediction of cardiovascular disease: an individual participant data meta-analysis / T. Ohkuma, T. Ninomiya, H. Tomiyama [et al.] // *Hypertension.* – 2017. – Vol. 69. – P.1045–1052.
157. Pannier, B. Methods and devices for measuring arterial compliance in humans / B. Pannier, A. Avolio, A. Hoeks [et al.] // *Am J Hypertens.* – 2002. – Vol. 15. – P. 743–753.
158. Papakatsikaa, S. Early Vascular Aging: A New Target for Hypertension Treatment / S. Papakatsikaa, S. Staboulis, C. Antzaa [et al.] // *Current Pharmaceutical Design.* – 2016. – Vol. 22. – P. 122–126.
159. Park, W. Does aerobic exercise mitigate the effects of cigarette smoking on arterial stiffness? / W. Park, M. Miyachi, H. Tanaka [et al.] // *Hypertens (Greenwich).* – 2014. – Vol. 16(9). – P. 640–644.
160. Patoulias, D. Prognostic value of arterial stiffness measurements in cardiovascular disease, diabetes, and its complications: The potential role of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors / D. Patoulias, C. Papadopoulos, K. Stavropoulos [et al.] // *J Clin Hypertens (Greenwich).* – 2020. – Vol. 22(4). – P. 562–571.
161. Petersen, K. Effect of weight loss on pulse wave velocity: systematic review and meta-analysis / K. Petersen, N. Blanch, J. Keogh [et al.] // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2015. – Vol. 35. – P. 243–252.
162. Phillips, C. Metabolically healthy obesity: definitions, determinants and clinical implications / C. Phillips // *Rev Endocr Metab Disord.* – 2013. – Vol. 14. – P. 219–227.
163. Piepoli, M. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2016) / M. Piepoli, A. Hoes, S. Agewall [et al.] // *European Heart Journal.* – 2016. – Vol. 37(29). – P. 2315–2381.

164. Pischon, T. General and abdominal adiposity and risk of death in Europe / T. Pischon, H. Boeing, K. Hoffmann [et al.] // *N Engl J Med.* – 2008. – Vol. 359. – P. 2105–2120.
165. Pivovarova, O. Insulin up-regulates natriuretic peptide clearance receptor expression in the subcutaneous fat depot in obese subjects: a missing link between CVD risk and obesity? / O. Pivovarova, O. Gogebakan, N. Kloting [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2012. – Vol. 97. – P. 731–739.
166. Posokhov, I. Pulse wave velocity 24-hour monitoring with one-site measurements by oscillometry / I. Posokhov // *Medical Devices: Evidence and Research.* – 2013. – Vol. 6. – P. 11–15.
167. Poulou, N. Sirtuin regulation in aging and injury / N. Poulou, R. Raju // *Biochim Biophys Acta.* – 2015. – Vol. 1852. – P. 2442–2455.
168. Prado, C. Evaluation of Visceral and Subcutaneous Fat by Ultrasound and Its Relationship with Clinical and Metabolic Parameters of Insulin Resistance and Subclinical Atherosclerosis / C. Prado, G. de Vasconcelos, E. Godoi [et al.] // *Open Journal of Endocrine and Metabolic Diseases.* – 2012. – Vol. 2. – P. 63–69.
169. Protogerou, A. Left-ventricular hypertrophy is associated better with 24-h aortic pressure than 24-h brachial pressure in hypertensive patients: the SAFAR study / A. Protogerou, A. Argyris, T. Papaioannou [et al.] // *J Hypertens.* – 2014. – Vol. 32(9). – P. 1805–1814.
170. Rabkin, S. Correlation of pulse wave velocity with left ventricular mass in patients with hypertension once blood pressure has been normalized / S. Rabkin, S. Chan // *Heart International.* – 2012. – Vol. 7. – P. e5.
171. Reference Values for Arterial Stiffness' Collaboration. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: establishing normal and reference values // *Eur Heart J.* – 2010. – Vol. 31. – P. 2338–2350.

172. Safar, M. Metabolic syndrome and age-related progression of aortic stiffness / M. Safar, F. Thomas, J. Blacher [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2006. – Vol. 47. – P. 72–75.
173. Safar, M. Interaction between hypertension and arterial stiffness an expert re-appraisal / M. Safar, R. Asmar, A. Benetos[et al.] // *Hypertension.* – 2018. – Vol. 72(4). – P. 796–805.
174. Samocha-Bonet, D. Metabolically healthy and unhealthy obese: the 2013 Stock Conference report / D. Samocha-Bonet, V. Dixit, C. Kahn [et al.] // *Obes Rev.* – 2014. – Vol. 15. – P. 697–708.
175. Schellinger, I. The Hardest Part. Arterial stiffness in the context of healthy aging / I. Schellinger, K. Mattern, U. Raaz // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2019. – Vol. 39. – P. 1301–1306.
176. Schütten, M. The Link Between Adipose Tissue Renin-Angiotensin-Aldosterone System Signaling and Obesity-Associated Hypertension / M. Schütten, A. Houben, P. Leeuw [et al.] // *Physiology.* – 2017. – Vol. 32. – P. 197–209.
177. Schwer, B. Conserved metabolic regulatory functions of sirtuins / B. Schwer, E. Verdin // *Cell Metab.* – 2008. – Vol. 7. – P. 104–112.
178. Scuteri, A. Arterial stiffness and influences of the metabolic syndrome: a cross-countries study / A. Scuteri, P. Cunha, E. Rosei [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2014. – Vol. 233. – P. 654–660.
179. Sehestedt, T. Risk prediction is improved by adding markers of subclinical organ damage to SCORE / T. Sehestedt, J. Jeppesen, T. Hansen [et al.] // *European Heart Journal.* – 2010. – Vol. 31. – P. 883–891.
180. Shah, A. Prevalence of arterial stiffness in adolescents with type 2 diabetes in the TODAY cohort: Relationships to glycemic control and other risk factors / A. Shah, L. El Ghormli, S. Gidding [et al.] // *J Diabetes Complications.* – 2018. – Vol. 32(8). – P. 740–745.

181. Shimizu, I. Pathological role of adipose tissue dysfunction in cardio-metabolic disorders / I. Shimizu, Y. Yoshida, T. Minamino // *Int Heart J.* – 2015. – Vol. 56. – P. 255–259.
182. Standeven, K. Neprilysin, obesity and the metabolic syndrome / K. Standeven, K. Hess, A. Carter [et al.] // *Int J Obes (Lond).* – 2011. – Vol. 35(8). – P. 1031–1040.
183. Stehouwer, C. Arterial stiffness in diabetes and the metabolic syndrome: a pathway to cardiovascular disease / C. Stehouwer, R. Henry, I. Ferreira // *Diabetologia.* – 2008. – Vol. 51. – P. 527–539.
184. Strasser, B. Abdominal obesity is associated with arterial stiffness in middle-aged adults / B. Strasser, M. Arvandi, E. Pasha [et al.] // *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases.* – 2015. – Vol. 25(5). – P. 495–502.
185. Sugawara, J. Carotid–femoral pulse wave velocity: Impact of different arterial path length measurements / J. Sugawara, K. Hayashi, T. Yokoi [et al.] // *Journal Artery Research.* – 2010. – Vol. 4. – P. 27–31.
186. Sumbul, H. Increased carotid-femoral pulse wave velocity and common carotid artery intima-media thickness obtained to assess target organ damage in hypertensive patients are closely related / H. Sumbul, A. Koc, D. Demirtas // *Clin Exp Hypertens.* – 2019. – Vol. 41(5). – P. 466–473.
187. Sun, K. Adipose tissue remodeling and obesity / K. Sun, C. Kusminski, P. Scherer // *J Clin Invest.* – 2011. – Vol. 121(6). – P. 2094–2101.
188. Taniwaki, H. Correlation between the intima-media thickness of the carotid artery and aortic pulse-wave velocity in patients with type 2 diabetes. Vessel wall properties in type 2 diabetes / H. Taniwaki, T. Kawagishi, M. Emoto [et al.] // *Diabetes Care.* – 1999. – Vol. 22. – P. 1851–1857.
189. Tchkonja, T. Mechanisms and metabolic implications of regional differences among fat depots / T. Tchkonja, T. Thomou, Y. Zhu [et al.] // *Cell Metab.* – 2013. – Vol. 17. – P. 644–656.

190. Thalmann, S. Local adipose tissue depots as cardiovascular risk factors / S. Thalmann, C. Meier // *Cardiovascular Research*. – 2007. – Vol. 75. – P. 690–701.
191. Topouchiana, J. Effects of metabolic syndrome on arterial function in different age groups: the Advanced Approach to Arterial Stiffness study / J. Topouchiana, C. Labat, S. Gautier [et al.] // *J Hypertens* – 2018. – Vol. 36. – P. 824–33.
192. Townsend, R. American Heart Association Council on Hypertension. Recommendations for improving and standardizing vascular research on arterial stiffness: a scientific statement from the American Heart Association / R. Townsend, I. Wilkinson, E. Schiffrin [et al.] // *Hypertension*. – 2015. – Vol. 66. – P. 698–722.
193. Tyson, K. Osteo/chondrocytic transcription factors and their target genes exhibit distinct patterns of expression in human arterial calcification / K. Tyson, J. Reynolds, R. McNair [et al.] // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. – 2003. – Vol. 23. – P. 489–494.
194. Van Bortel, L. Applications of arterial stiffness, Task Force III: recommendations for user procedures / L. Van Bortel, D. Duprez, M. Starmans-Kool [et al.] // *Am J Hypertens*. – 2002. – Vol. 15. – P. 445–452.
195. Van Bortel, L. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity / L. Van Bortel, L. Stephane, P. Boutouyrie [et al.] // *Journal of Hypertension*. – 2012. – Vol. 30(3). – P. 445–448.
196. Van Dis, I. Paternal and maternal history of myocardial infarction and 10-year cardiovascular diseases incidence in a Dutch cohort of middle-aged men and women / I. Van Dis, D. Kromhout, J. Geleijnse [et al.] // *PLoS One*. – 2011. – Vol. 6. – P. 28–39.
197. Vecchié, A. Obesity phenotypes and their paradoxical association with cardiovascular diseases / A. Vecchié, F. Dallegri, F. Carbone [et al.] // *Eur J Intern Med*. – 2018. – Vol. 48. – P. 6–17.

198. Verhagen, S. Secretion of adipocytokines by perivascular adipose tissue near stenotic and non-stenotic coronary artery segments in patients undergoing CABG / S. Verhagen, M. Buijsrogge, A. Vink [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2014. – Vol. 233. – P. 242–247.
199. Villacorta, L. The role of perivascular adipose tissue in vasoconstriction, arterial stiffness, and aneurysm / L. Villacorta, L. Chang // *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation*. – 2015. – Vol. 21. – P. 137–147.
200. Vishnu, A. Brachial-ankle pulse wave velocity is associated with coronary calcification among 1131 healthy middle-aged men / A. Vishnu, J. Choo, B. Wilcox [et al.] // *Int J Cardiol*. – 2015. – Vol. 189. – P. 67–72.
201. Vlachopoulos, C. Prediction of Cardiovascular Events and All-Cause Mortality with Arterial Stiffness. A Systematic Review and Meta-Analysis / C. Vlachopoulos, K. Aznaouridis, C. Stefanadis // *Journal American College Cardiology*. – 2010. – Vol. 55. – P. 1318–1327.
202. Vlachopoulos, C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with central haemodynamics: a systematic review and meta-analysis / C. Vlachopoulos, K. Aznaouridis, M. O'Rourke [et al.] // *Eur Heart J*. – 2010. – Vol. 31. – P. 1865–1871.
203. Vlachopoulos, C. Association of Estimated Pulse Wave Velocity With Survival A Secondary Analysis of SPRINT / C. Vlachopoulos, D. Terentes-Printzios, S. Laurent [et al.] // *JAMA Network Open*. – 2019. – Vol. 2(10). – P. e1912831.
204. Vlachos, I. Sonographic Assessment of Regional Adiposity / I. Vlachos, A. Hatzioannou, A. Perelas // *AJR*. – 2007. – Vol. 189. – P. 1545–1553.
205. Wagenseil, J. Vascular extracellular matrix and arterial mechanics / J. Wagenseil, R. Mecham // *Physiol Rev*. – 2009. – Vol. 89. – P. 957–989.
206. Wan, Y. SIRT1-mediated epigenetic downregulation of plasminogen activator inhibitor-1 prevents vascular endothelial replicative senescence / Y. Wan, P. Gao, S. Zhou [et al.] // *Aging Cell*. – 2014. – Vol. 13(5). – P. 890–899.

207. Wang, Y. Cardiovascular Adiponectin Resistance: The Critical Role of Adiponectin Receptor Modification / Y. Wang, X. Ma, W. Lau // Trends in Endocrinology & Metabolism. – 2017. – Vol. 28(7). – P. 519–530.
208. Weber, T. Pulsatile arterial haemodynamics in heart failure / T. Weber, J. Chirinos // Eur Heart J. – 2018. – Vol. 39. – P. 3847–3854.
209. Whitlock, G. Body-mass index and cause-specific mortality in 900000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies / G. Whitlock, S. Lewington, P. Sherliker // Lancet. – 2009. – Vol. 373. – P. 1083–1096.
210. Wilkinson, I. Uses of Arterial Stiffness in Clinical Practice / I. Wilkinson, M. Kaisa, Mäki-Petäjä [et al.] // Arterioscler Thromb Vasc Biol. – 2020. – Vol. 40. – P. 1063–1067.
211. Williams, B. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension / B. Williams, G. Mancia, W. Spiering [et al.] // European Heart Journal. – 2018. – Vol. 39(33). – P. 3021–3104.
212. Withrow, D. The economic burden of obesity worldwide: A systematic review of the direct costs of obesity / D. Withrow, D. Alter // Obes Rev. – 2011. – Vol. 12(2). – P. 131–141.
213. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation on Obesity. Geneva: World Health Organization. – 1998.
214. WHO Consultation. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Report no. 99.2. Geneva: World Health Organisation. – 1999.
215. World Health Organization. Obesity and overweight fact sheet // World Health Organization. – 2016. – <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en> (15 July 2016).
216. Wu, S. Arterial stiffness is associated with target organ damage in subjects with pre-hypertension / S. Wu, D. Chen, X. Zeng [et al.] // Arch Med Sci. – 2018. – Vol. 14(6). – P. 1374–1380.

217. Xu, X. Recent Progress in Vascular Aging: Mechanisms and Its Role in Age-related Diseases / X. Xu, B. Wang, C. Ren [et al.] // *Aging Dis.* – 2017. – Vol. 8(4). – P. 486–505.
218. Yang, Y. Brachial-ankle pulse wave velocity is associated with the risk of new carotid plaque formation: data from a chinese community-based cohort / Y. Yang, F. Fan, M. Kou [et al.] // *Sci Rep.* – 2018. – Vol. 8(1). – P. 7037.
219. Yucel, C. Left ventricular hypertrophy and arterial stiffness in essential hypertension / C. Yucel, S. Demir, M. Demir [et al.] // *Bratisl Lek Listy.* – 2015. – Vol. 116(12). – P. 714–718.
220. Zachariah, J. Circulating Adipokines and Vascular Function: Cross-Sectional Associations in a Community-Based Cohort / J. Zachariah, S. Hwang, N. Hamburg [et al.] // *Hypertension.* – 2016. – Vol. 67(2). – P. 294–300.
221. Zarzour, A. Understanding Obesity-Related Cardiovascular Disease. It's All About Balance / A. Zarzour, H. Kim, N. Weintraub // *Circulation.* – 2018. – Vol. 138. – P. 64–66.
222. Zhong, Q. Carotid-femoral pulse wave velocity in the prediction of cardiovascular events and mortality: an updated systematic review and meta-analysis / Q. Zhong, M. Hu, Y. Cui [et al.] // *Angiology.* – 2018. – Vol. 69. – P. 617–29.