

© Коллектив авторов, 2021
DOI 10.21886/2712-8156-2021-2-1-50-62

СИНДРОМ РАННЕГО СОСУДИСТОГО СТАРЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ: ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И ДИАГНОСТИКИ

С.В. Недогода, А.С. Саласюк, И.Н. Барыкина, В.О. Лутова, Е.А. Попова

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России,
Волгоград, Россия

Цель: выявление причин раннего сосудистого старения у пациентов с метаболическим синдромом, оценка взаимосвязи между сосудистым возрастом и различными метаболическими нарушениями, степенью выраженности метаболического синдрома, тканевыми и циркулирующими маркерами риска, выраженностью неинфекционного воспаления и разработкой модели прогнозирования степени изменения сосудистого возраста у больных с метаболическим синдромом. **Материалы и методы:** обследованы 750 пациентов в возрасте от 35 до 80 лет с метаболическим синдромом. Синдром раннего сосудистого старения выявлен у 484 пациентов с метаболическим синдромом и скоростью пульсовой волны на каротидно-феморальном участке (СПВкф), превышающими ожидаемые для среднего возраста значения на 2 или более стандартных отклонения. **Результаты:** риск наличия синдрома раннего сосудистого старения у пациентов с метаболическим синдромом увеличивался более чем в 2,5 раза при наличии СД 2 типа, более чем в 1,5 раза — у лиц с наличием клинических признаков инсулинорезистентности, на 76% — при увеличении HOMA-IR на 1 единицу, на 17% — при увеличении высокочувствительного С-реактивного белка на 1 мг/л и на 9% — с каждым годом увеличения паспортного возраста, на 4% — при увеличении диастолического артериального давления на 1 мм рт.ст., на 1% — с каждым 1 ммоль/л повышения уровня мочевой кислоты. Взаимосвязь синдрома раннего сосудистого старения и индекса массы тела (ИМТ) была отрицательной: каждый 1 кг/м² увеличения индекса массы тела приводил к снижению риска синдрома раннего сосудистого старения на 6%. Наличие сахарного диабета 2 типа и клинических маркеров инсулинорезистентности, индекс HOMA-IR и мочевая кислота были использованы для разработки новой методики выявления синдрома раннего сосудистого старения у пациентов с метаболическим синдромом, обеспечивающей общую точность 0,830 (95% ДИ 0,799–0,860). **Заключение:** предложены параллельные методики для эффективной интеграции простой клинической оценки сосудистого возраста в рутинную практику. Разработанная методика позволяет точно идентифицировать пациентов с метаболическим синдромом и синдромом раннего сосудистого старения на основе широко доступных клинических переменных и классических факторов риска, что позволит расширить использование возраста сосудов в реальной клинической практике.

Ключевые слова: оценка сердечно-сосудистого риска, сосудистый возраст, метаболический синдром, скорость пульсовой волны, артериальная жесткость.

Получено: 16.01.2021. **Принято к печати:** 19.02.2021.

Для цитирования: Недогода С.В., Саласюк А.С., Барыкина И.Н., Лутова В.О., Попова Е.А. Синдром раннего сосудистого старения у пациентов с метаболическим синдромом: особенности течения и диагностики. *Южно-Российский журнал терапевтической практики.* 2021;2(1):50-62. DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-1-50-62.

Контактное лицо: Алла Сергеевна Саласюк, salasyukas@outlook.com.

EARLY VASCULAR AGING IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME: FEATURES OF THE COURSE AND DIAGNOSIS

S.V. Nedogoda, A.S. Salasyuk, I.N. Barykina, V.O. Lutova, E.A. Popova

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Purpose: identifying the causes of early vascular aging (EVA) in patients with metabolic syndrome (MetS), assessing the relationship between vascular age and various metabolic disorders, the severity of metabolic syndrome, tissue and circulating risk markers, the severity of non-infectious inflammation, and derive a new score for calculation vascular age and predicting early vascular aging in patients with metabolic syndrome. **Materials and methods:** a total of 750 patients aged 35 to 80 years with metabolic syndrome were examined. Early vascular aging syndrome was detected in 484 patients with metabolic syndrome and carotid-femoral pulse wave velocity (cfPWV) values exceeding expected for average age values by 2 or more SD. **Results:** Multiple logistic regression shown, that presence of type 2 diabetes and IR were associated with greater risk of early vascular aging, the risk of having early vascular aging increased by 76% with an

increase in HOMA-IR by 1 unit, by 17% with an increase in carotid-femoral pulse wave velocity by 1 mg/l, by 4% with an increase in DBP by 1 mm Hg, and by 1% with each 1 $\mu\text{mol} / \text{L}$ increase in the level of UA. For vascular age, calculated from carotid-femoral pulse wave velocity, SCORE scale, QRISK-3 scale and Framingham scale, respectively. Diabetes mellitus and clinical markers of IR (yes/no), HOMA-IR and UA level were used to develop a new VAmets score for EVA prediction providing a total accuracy of 0.830 (95% CI 0.799 to 0.860). **Conclusion:** parallel efforts for effective integration simple clinical score into clinical practice have been offered. Our score (VAmets) may accurately identify patients with metabolic syndrome and early vascular aging on the basis of widely available clinical variables and classic cardiovascular risk factors can prioritize using of vascular age in routine care.

Key words: a cardiovascular risk assessment, vascular age, metabolic syndrome, carotid-femoral pulse wave velocity, arterial stiffness.

Received: 16.01.2021. **Accepted:** 19.02.2021.

For citation: Nedogoda S.V., Salasyuk A.S., Barykina I.N., Lutova V.O., Popova E.A. Early vascular aging in patients with metabolic syndrome: features of the course and diagnosis. *South Russia Journal of Therapeutic Practices*. 2021;2(1):50-62. DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-1-50-62.

Corresponding author: Alla S. Salasyuk, salasyukas@outlook.com.

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) по-прежнему остаются основной причиной заболеваемости и смертности во всем мире [1]. К одним из наиболее распространенных факторов риска (ФР) ССЗ среди пациентов любого возраста относятся метаболический синдром (МС) и абдоминальное ожирение, являющееся его ключевым звеном. Именно ассоциация абдоминального ожирения, МС и ССЗ является одной из основных причин повышения сердечно-сосудистого риска и развития ранних изменений сердечно-сосудистой системы [2].

Еще в 2008 г. P.M. Nilsson предложил понятие «раннего сосудистого старения» (РСС) (Early vascular aging, EVA) [3]. Оно предложено в качестве определения изменений сосудистой стенки, не свойственных человеку данного возраста и пола, и является новой концепцией для изучения больных с высоким сердечно-сосудистым (СС) риском, к которым относятся пациенты с МС. Понятие «сосудистый возраст» (СВ) в концепции РСС представляет собой маркер кумулятивного воздействия ФР и общего интегрального показателя развития многих хронических болезней (ССЗ, сахарного диабета 2 типа (СД 2 типа), онкологических заболеваний). В дальнейшем теми же авторами было обнаружено, что существует и защитный фенотип, при котором регистрируются очень низкие значения артериальной жесткости независимо от уровня воздействия факторов риска [4]. В 2019 г. было предложено выражать очень высокую и очень низкую жесткость артерий в терминах EVA и SUPERNOVA (супернормальное сосудистое старение) [5].

Новым аспектом изучения синдрома раннего сосудистого старения (РСС) является поиск факторов, которые защищают от развития данного синдрома и являются связанными со здоровым старением сосудов или даже супернормальным старением сосудов (SUPERNOVA) [6]. Если такую

защиту от сосудистого старения можно будет лучше понять на основе расширенного обследования, появится потенциал для поиска новых способов медикаментозной и немедикаментозной защиты сосудов. Тот факт, что мы до сих пор не до конца понимаем возможности ангиопротекции, неоднократно доказан практикой: например, поразительное отсутствие серьезных кардиоваскулярных осложнений у нескольких пациентов с диабетом 1 типа длительностью более 40–50 лет [7, 8] или широко обсуждаемый «парадокс ожирения» и существование «метаболически здорового ожирения» [9, 10]. Изучение особенностей «ухода» от гемодинамического старения у этих пациентов представляется крайне интересной задачей [11].

Существуют веские причины для оценки сосудистых биомаркеров РСС у людей с ожирением и МС: во-первых, сам ИМТ является плохим маркером для индивидуального прогнозирования риска ССЗ [12]. Во-вторых, используемые на настоящий момент шкалы оценки риска ССЗ могут недооценивать СС риск у лиц с ожирением и МС [13]. В-третьих, между возникновением ожирения и МС и явными сердечно-сосудистыми осложнениями существует задержка в десятилетия. При этом с увеличением тяжести или количества компонентов МС нарастает степень повреждения сосудов [14, 15]. Это обусловлено тем, что связь между МС и РСС многогранна и обусловлена взаимовлиянием большого количества патофизиологических состояний, свойственных данной патологии.

При этом совершенствование возможностей клинической и лабораторной диагностики позволяет сегодня без особых трудозатрат неинвазивными методами выявлять субклинические маркеры повышенного СС риска, являющиеся индикаторами сосудистой коморбидности и предикторами РСС у пациентов с МС. Это позволяет аккуратнее определять СС риск и точнее стратифицировать пациентов по группам риска, что в

свою очередь приводит к более обоснованному выбору мер профилактики и лечения и этим превосходит значимость использования классических ФР. Существуют многочисленные методы оценки сосудистого возраста, которые можно разделить на “value-based” и “risk-based” подходы [16]. У каждого из подходов существуют недостатки, поиск идеального метода продолжается.

Цель исследования — выявление причин раннего сосудистого старения у пациентов с МС, оценка взаимосвязи между сосудистым возрастом и различными метаболическими нарушениями, степенью выраженности МС, тканевыми и циркулирующими маркерами риска, выраженностью неинфекционного воспаления и разработка модели прогнозирования степени изменения сосудистого возраста у больных с МС.

Материал и методы

В основу экспериментальной работы положены клинические наблюдения и исследования, выполненные на базе кафедры внутренних болезней ИНМФО ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава РФ. Общее число обследованных пациентов — 850. Из них — 750 пациентов с МС (по критериям IDF, 2005 г.) и 100 практически здоровых пациентов без выявленных метаболических нарушений, которые рассматривались в качестве группы сравнения.

Исследование было основано на принципах биоэтики и Надлежащей Клинической Практики, этические риски были минимальными.

Всем пациентам было проведено физикальное обследование с оценкой антропометрических показателей (роста, веса, индекса массы тела (ИМТ), окружности талии (ОТ)), измерение артериального давления (АД) (аппарат OMRON 750 IT), клинический и биохимический анализ крови с оценкой состояния липидного обмена (общий холестерин (ОХ), триглицериды (ТГ), липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), липопротеиды высокой плотности ЛПВП), углеводного обмена (глюкоза плазмы натощак (ГПН), индекс инсулинорезистентности НОМА-IR), уровня мочевой кислоты (МК), высокочувствительного с-реактивного белка (вчСРБ),

исследование параметров сосудистой жесткости и центральной гемодинамики (измерение скорости пульсовой волны на каротидно-фemorальном участке (СПВкф) с помощью компьютеризированного устройства SphygmoCor, измерение индекса аугментации (ИА) в аорте методом аппланационной тонометрии, измерение толщины интима-медия (ТИМ) (Aloka ProSound a7), центрального систолического АД (цСАД), центрального пульсового давления (цПД)), сбор анамнеза.

МС традиционно классифицируется на основе дихотомических критериев, что делает невозможным оценку спектра изменений данного состояния и отслеживание рисков, связанных с МС, с течением времени. Вследствие недостатков такого подхода в работе использовали также оценку индекса степени тяжести МС (Metabolic Syndrome Severity Score, MSSS), который позволяет определить степень выраженности МС на настоящий момент [17]. MSSS показал высокую прогностическую ценность у пациентов с МС (показана корреляция с долгосрочным риском развития СД 2 типа и ССЗ [18, 19]). Расчет MSSS осуществлялся с помощью онлайн-инструмента по адресу <https://metscal.org> [20].

Факт отсутствия или наличия СРСС определялся как значения СПВкф, превышающие ожидаемые для средних по возрасту значений на 2 и более стандартных отклонения (СО) [21], согласно европейским популяционным данным [22] (табл. 1).

Расчётная скорость пульсовой волны (рСПВ) в этом исследовании была рассчитана с использованием уравнений, основанных на Reference Values for Arterial Stiffness Collaboration [22] иллюстрирующих зависимость СПВкф от возраста и среднего АД (срАД) по методике Greve S. и коллег [23].

Расчет сосудистого возраста у пациентов с МС проводился с использованием различных подходов [24, 25].

Первый подход заключался в использовании инструментальных маркеров изменения СС стенки, например, ТИМ, СПВкф и ИА для сравнения данных пациента с референтными в популяции для соответствующего возраста и пола.

Таблица 1

Значения СПВкф по возрастным группам для постановки СРСС

Возрастная группа	Среднее значение СПВкф	СО	СОx2	Значения СПВкф, превышение которых считались признаком СРСС
30-39	6,32	0,82	1,64	7,96
40-49	6,85	0,91	1,82	8,67
50-59	8,15	1,17	2,34	10,49
60-69	8,47	1,09	2,18	10,65
>70	9,01	2	4	13,01

Так, в данной работе с применением методики, предложенной Betge S. и колл. [26], рассчитывались значения СВспв (по данным измерения СПВкф) и СВAlx (по данным измерения индекса аугментации). Аналогично рассчитывались значения СВрспв для рСПВ, методика расчёта которого описана выше. Расчет основывался на измерении параметров жёсткости сосудистой стенки и сравнении их с возрастными-гендерными референсными данными по материалам Anglo-Cardiff Collaborative Trial (ACCT) [27]. На основании данных измерения ТИМ с использованием преобразованной формулы Noma S. et al. [28] рассчитывали также сосудистый возраст по формуле $СВ_{тим} = (ТИМ - 0,116) \div 0,009$ [29].

Расчёт сосудистого возраста с использованием легкодоступных в практике данных, входящих в системы оценки риска Framingham risk score, предложил D. Agostino R. et al. в 2008 г. [30]. На основании данных популяционного исследования Framingham Heart Study D'Agostino и коллеги разработали алгоритм расчёта СВ для стран североамериканского континента с учётом следующих параметров: пола и возраста пациента, статуса курения, уровня ОХ и ЛПВП, уровня САД и информации о приеме гипотензивных средств, статуса СД. На основании предложенного алгоритма D'Agostino и M.J. Pencina были разработаны два калькулятора расчёта СВ, использовавшиеся в данной работе, — классический, основанный на использовании всех вышеупомянутых параметров (СВфрамлипид), а также упрощённый, в котором уровень липидов заменили на показатель ИМТ (СВфрамимт). Оба калькулятора находятся в открытом доступе на сайте исследования Framingham Heart Study (<https://www.framinghamheartstudy.org/fhs-risk-functions/cardiovascular-disease-10-year-risk/>).

Для шкалы SCORE адаптацию расчёта произвели в 2010 г. Cuende J.I. и колл. [31]. Алгоритм расчёта СВ для шкалы SCORE (для стран высокого и низкого риска) был разработан с учетом пола, возраста, статуса курения, уровней артериального давления, ОХ сыворотки крови. На территории РФ рекомендовано использование алгоритма расчета сосудистого возраста для стран с высоким ССР.

В данной работе использовалась собственная адаптация шкалы оценки СВ по SCORE на базе Excel с помощью макроса VBA: параметры пациента автоматически обрабатывались в соответствии с имеющимися диапазонами СС риска. Следует отметить, что значения СВscore соответствуют таковым по результатам использования калькулятора ADVANTAGE для смартфонов (версия 2, 2015), поскольку алгоритм расчета СВ в нём соответствует алгоритму SCORE, а расчёт СС риска производится на основании шкалы ASCORE [32, 33].

Также всем пациентам рассчитывали биологический возраст сердца по шкале QRISK-3 в модификации 2018 г. [34], в которой учитываются

следующие параметры: возраст, пол, этническая принадлежность, ИМТ, уровень ОХ и ЛПВП, САД, вариабельность АД, статус курения, наличие сопутствующей патологии (СД, хроническая болезнь почек, фибрилляция предсердий, ревматоидный артрит, мигрень, системная красная волчанка, эректильная дисфункция у мужчин, психические заболевания), стенокардия у родственников в возрасте <60 лет, приём гипотензивных препаратов и атипичных антипсихотиков). Калькулятор доступен онлайн по ссылке www.qrisk.org.

Далее была проведена оценка особенностей клинического течения МС, распространённости и степени выраженности СРСС, расчёт показателей СВ по перечисленным 8 методикам и оценка взаимосвязи СВ с параметрами сосудистой жесткости и центральной гемодинамики, степенью тяжести МС, выраженностью неинфекционного воспаления у обследуемых пациентов.

Статистические методы анализа данных

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием NCSS 2019 Statistical Software, STATISTICA 10.0, «Stat Soft, Inc» и Microsoft Excel 2010 с пакетом XLSTAT и Visual Basic. Проверка гипотезы нормальности распределения количественных признаков проводилась с помощью критериев Шапиро-Уилка, Колмогорова-Смирнова, Крамера фон Мизеса и Андерсона-Дарлинга.

Непрерывные количественные данные выражались в виде среднего значения и его стандартного отклонения ($M(SD)$) или в виде среднего значения и стандартной ошибки среднего ($M \pm SEM$), если не указано другого. При отличном от нормального распределения количественного признака данные представлены в виде медианы значения и его интерквартильного размаха: Me (25–75 перцентили), если не указано другого. Дихотомические и порядковые качественные данные выражались в виде частот (n — число объектов с одинаковым значением признака и долей (%)).

Проверка гипотез о равенстве групповых средних, медиан, мод и дисперсий для количественных признаков проводилась с помощью однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) и непараметрических критериев Ван дер Вардена, медианного критерия, Краскела-Валлиса, Сидже-Ла-Тьюки и Ансари-Брэдли. Различия между качественными признаками оценивалось с помощью двустороннего критерия Фишера. Корреляционный анализ проводился по методу ранговой корреляции Спирмана.

С целью анализа диагностической значимости показателей СВ, рассчитанных по различным методикам, по отношению к эталонному тесту были построены характеристические кривые (ROC-кривые). Для оценки связи между показателями

ригидности магистральных артерий и других факторов СС риска с СРСС была построена логистическая регрессионная модель. Для выявления клинических показателей, ассоциированных с СРСС, на основании корреляционного анализа были выявлены клинические характеристики, коррелирующие с величиной СПВкф. Затем для отобранных предикторов построены линейные регрессионные модели и с учётом полученных данных были построены множественные регрессионные модели с введением фиксированных переменных (пол, СД 2 типа, курение, получение АГТ) и серийной корреляцией ошибок регрессии

с последовательным включением в каждую новую модель в качестве независимой переменной одного из клинических предикторов увеличения СПВкф в зависимости от значения его регрессионного коэффициента.

Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости p принимался равным 0,05.

Результаты

Клинико-демографическая характеристика сравниваемых групп представлена в табл. 2.

Таблица 2

Клинико-демографическая характеристика сравниваемых групп

Показатель	Пациенты с МС (n=750), (M±m)			Группа контроля (n=100), (M±m)
	Все пациенты	СРСС + (n=484)	СРСС - (n=266)	
Паспортный возраст, лет	56,82±9,81	57,98±9,39 [#]	52,03±10,48 [#]	55,1±4,63
Возрастная группа (n, %)				
30-39	20 (2,7%) [*]	14 (2,9%)	6 (2,3%)	3 (0%)
40-49	148 (19,7%)	105 (21,7%) [#]	43 (16,2%) [#]	22 (22%)
50-59	307 (40,9%) [*]	182 (37,6%) [#]	125 (47,0%) [#]	57 (57%) [*]
60-69	178 (23,7%)	147 (30,4%) [#]	31 (11,7%) [#]	18 (18%)
>70	97 (12,9%) [*]	36 (7,4%)	61 (22,9%)	0 (0%) [*]
Гендерная принадлежность (n, %)				
Мужчины	315(42%)	203(42%)	112 (42%)	49 (49%)
Женщины	435(58%)	281(58%)	154 (58%)	51 (51%)
Курение (n, %)				
Да	245(33%)	203(42%) [#]	42 (16%) [#]	30(30%)
Нет	505(67%) [*]	281(58%) [#]	224 (84%) [#]	70(70%) [*]
ИМТ, кг/м ²	31,43±4,8 [*]	31,27±4,8	31,72±4,79	23,92±1,6 [*]
ОТ, см	109,16±14,8 [*]	109,62±15,13 [#]	108,31±14,21 [#]	80,98±6,56 [*]
СД 2 типа (n, %)				
Да	302(40%) [*]	253(52%) [#]	49 (18%) [#]	0(0%) [*]
Нет	448(60%) [*]	231(48%) [#]	217(82%) [#]	100(100%) [*]
Антигипертензивная терапия (n, %)				
Да	500(67%) [*]	333(52%) [#]	167(63%) [#]	0(0%) [*]
Нет	250(33%) [*]	151(48%) [#]	99(37%) [#]	100(100%) [*]
Уровень САД, мм рт. ст. (n, %)				
<i>Нет антигипертензивной терапии</i>				
<130	47 (18,8%) [*]	32(21,2%) [#]	15(15,2%) [#]	88 (88%) [*]
130-139	67 (26,8%) [*]	33(21,9%) [#]	34(34,3%) [#]	12 (12%) [*]
140-159	109(43,6%) [*]	65(43,1%)	45(45,5%)	0(0%) [*]
160-179	26 (10,4%) [*]	22(14,5%) [#]	4(4%) [#]	0(0%) [*]
≥ 180	1 (0,4%) [*]	1(0,4%)	0(0%)	0(0%) [*]
<i>Получают антигипертензивную терапию</i>				
<130	24 (4,8%)	9(2,7%) [#]	15(9%) [#]	-
130-139	88 (17,6%)	55(16,5%) [#]	33(19,8%) [#]	-
140-159	287 (57,4%)	197(59,2%)	90(54%)	-
160-179	89(17,8%)	63(18,9%)	26(15,6%)	-
≥ 180	11(2,2%)	9(2,7) [#]	2(1,2%) [#]	-
ОХ, ммоль/л	5,87±1,16 [*]	5,94±1,15 [#]	5,75±1,17 [#]	4,41±0,53 [*]
Уровень ОХ (n, %)				
<5.2	293 (39,1%) [*]	183 (37,8%)	110 (41,4%)	94 (94%) [*]
5.2-6.4	243 (32,4%) [*]	152 (31,4%)	91 (34,2%)	6 (6%) [*]
6.5-7.7	172 (22,9%) [*]	120 (24,8%) [#]	52 (19,5%) [#]	0 (0%) [*]
≥ 7.8	42 (5,6%) [*]	29 (6,0%) [#]	13 (4,9%) [#]	0 (0%) [*]

Примечание: * — $p < 0,05$, статистически значимые различия между группой МС и контролем # - $p < 0,05$, статистически значимые различия между СРСС+ и СРСС-.

Пациенты с СРСС были старше пациентов без СРСС: средний возраст составил $57,98 \pm 9,39$ и $52,03 \pm 10,48$, соответственно ($p < 0,05$). При этом в группе с СРСС было больше пациентов возрастной группы 50-69 лет, чем в группе без СРСС. Однако пациенты старшей возрастной группы — >70 лет, — наоборот, чаще встречались в группе пациентов без СРСС (22,9% против 7,7%, соответственно ($p < 0,05$)). Пациенты были сопоставимы по гендерной принадлежности во всех группах сравнения. В целом, встречаемость и выраженность ФР достоверно превышала таковую в группе пациентов с СРСС в отличие от пациентов без СРСС (рис. 1).

ИМТ у пациентов с МС был значительно выше значений у лиц контрольной группы, однако достоверно не различался между группами пациентов с/без СРСС. При этом отклонялись от нормальных значений средние показатели ОТ с небольшими, но достоверными различиями между пациентами с СРСС и без него.

АГТ пациенты с СРСС принимали реже, чем пациенты без такового — 52% и 63% соответственно ($p < 0,05$). У пациентов, не принимавших АГТ, в группе пациентов с СРСС в сравнении с пациентами без СРСС достоверно чаще выявлялся уровень САД >130 мм рт.ст. (21,2% против 15,2%, $p < 0,05$) и >160 мм рт.ст. (14,9% против 4%, $p < 0,05$). У пациентов, получавших АГТ, частота достижения уровня САД ниже 130 мм рт.ст. была достоверно выше в группе пациентов без СРСС — 9% в сравнении с 2,7% в группе пациентов с СРСС ($p < 0,05$ для межгруппового различия). Значения САД ниже 140 мм рт.ст. на АГТ также чаще наблюдались в группе пациентов без СРСС — 19,8% в сравнении с 16,5% в группе пациентов с СРСС ($p < 0,05$). Напротив, превышение

уровня САД выше целевых значений чаще присутствовало в группе пациентов с СРСС — 80,8% в сравнении с 70,8% в группе пациентов без СРСС ($p < 0,05$).

При анализе АД, ЧСС и показателей сосудистой жесткости в исследуемых группах выявлено различие между пациентами по уровню САД, но не ДАД и ЧСС. СПВкф в группе пациентов с СРСС был достоверно выше аналогичного показателя в группе без СРСС. При анализе количества пациентов, у которых СПВкф превышал 10 м/с выявлено, что среди пациентов с СРСС таких пациентов было 95%, тогда как в группе без СРСС — только 32%. Для рСПВкф и ИА различия между пациентами с/без СРСС не были статистически значимыми. цСАД, цПД и ТИМ были незначимыми, но достоверно выше в группе пациентов с СРСС в сравнении с пациентами без такового (табл. 3).

Результаты изучения показателей липидного обмена и уровня МК показали, что у большинства пациентов с МС выявлены дислипидемии различной степени выраженности, а также значимое повышение уровня МК по сравнению с группой контроля, однако группы с/без СРСС достоверно различались только по уровню ТГ и МК. Повышение уровня МК выше 300 мкмоль/л выявлено у 72% пациентов с МС (82% в группе пациентов с СРСС и 59,4% в группе пациентов без СРСС), уровень МК выше 360 мкмоль/л выявлен у 38,5% пациентов с МС (46,9% в группе с СРСС и 23,3% в группе без СРСС) ($p < 0,05$ для межгрупповых различий).

Результаты оценки выраженности МС, неинфекционного воспаления и ИР у пациентов с МС с/без СРСС представлены в табл. 4.

По результатам оценки выявлена достоверно большая степень тяжести МС у пациентов с

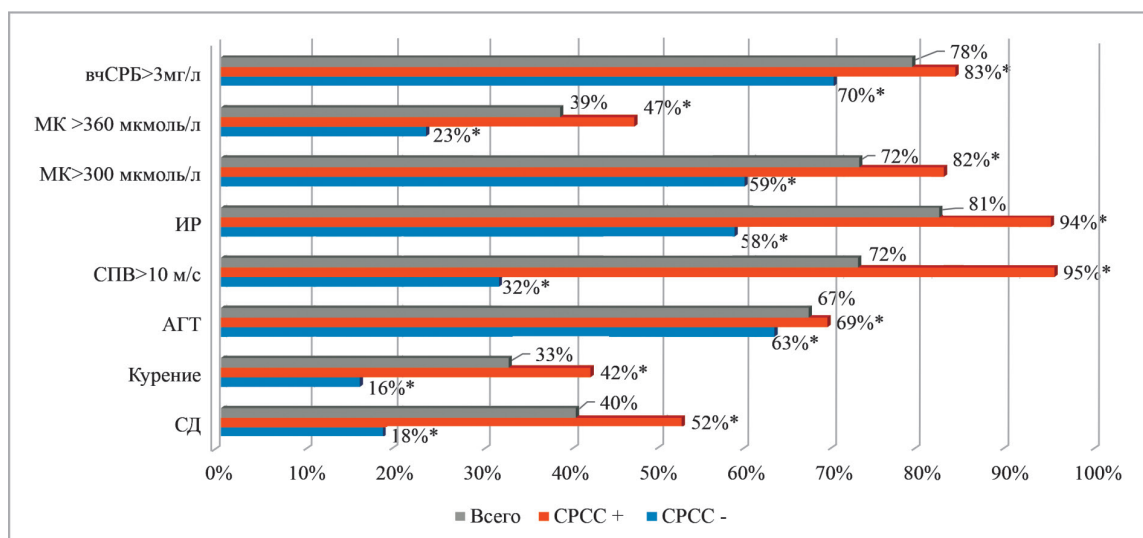


Рисунок 1. Сравнение распространенности ФР в группе пациентов с МС и СРСС+, СРСС- и всего.

Примечание: * — $p < 0,05$ при сравнении СРСС+ и СРСС-, χ^2 -критерий, СД — сахарный диабет, АГТ — антигипертензивная терапия, СПВ — скорость пульсовой волны, ИР — инсулинорезистентность, вЧСРБ — высокочувствительный с-реактивный белок.

Таблица 3

Значения АД, ЧСС и показателей сосудистой жесткости в исследуемых группах

Показатель	Пациенты с МС (n=750), (M±m)			Группа контроля (n=100), (M±m)
	Все пациенты	СРСС + (n=484)	СРСС - (n=266)	
САД офисное, мм рт. ст.	146,82±14,19*	147,94±14,02 [#]	144,78±14,29 [#]	125,1±4,46*
ДАД офисное, мм рт. ст.	87,76±9,83*	89±10,32	85,51±8,42	79,2±5,57*
ЧСС, уд в мин	73,9±9,61	74,11±9,42	73,51±9,94	71,3±6,17
СПВкф, м/с	11,49±2,53*	12,79±1,84 [#]	9,12±1,8 [#]	8,29±1,27*
СПВ>10 м/с, (n, %)	542(72%)*	458 (95%) [#]	84 (32%) [#]	6(6%)*
рСПВкф, м/с	10,24±1,62*	10,25±1,54	10,21±1,75	8,58±0,69*
ИА, %	25,93±7,85*	26,18±7,73	25,47±8,05	16,35±0,96*
цСАД, мм рт.ст.	139,16±14,2*	140,62±13,9 [#]	136,5±14,42 [#]	126,6±13,9*
цПД, мм рт.ст.	47,74±10,45*	48,34±10,6 [#]	46,64±10,09 [#]	42,34±10,6*
ТИМ, мм	1±0,21*	1,01±0,2 [#]	0,97±0,22 [#]	0,65±0,09*

Примечание: * — p<0,05, статистически значимые различия между группой МС и контролем; # — p<0,05, статистически значимые различия между СРСС+ и СРСС-.

Таблица 4

Выраженность МС, неинфекционного воспаления и ИР у пациентов с МС с/без СРСС

Показатель	Пациенты с МС (n=750), (M±m)			Группа контроля (n=100), (M±m)
	Все пациенты	СРСС + (n=484)	СРСС - (n=266)	
НОМА-IR	5,48±2,72*	6,52±2,48 [#]	3,59±2,04 [#]	1,3±0,43*
вчСРБ, мг/л	4,21±1,56*	4,44±1,56 [#]	3,8±1,48 [#]	1,03±0,59*
вчСРБ >3 мг/л, (n, %)	588 (78,4%)*	403 (83,3%) [#]	185 (69,5%) [#]	0 (0%)*
Уровень вчСРБ (n, %)				
<1 мг/л	10 (1,3%)*	1 (0,2%) [#]	9 (3,4%) [#]	81 (81%)*
1-3 мг/л	152 (20,3%)*	80 (16,5%) [#]	72 (27,1%) [#]	19 (19%)*
>3 мг/л	588 (78,4%)*	403 (83,3%) [#]	185 (69,5%) [#]	0 (0%)*
MSSS (z-score)	0,38±0,67*	0,42±0,7 [#]	0,31±0,6 [#]	-0,27±0,21*
Тяжесть МС согласно MSSS (n, %)				
MSSS 1-й квартиль	44 (5,9%)*	24 (5,0%) [#]	20 (7,5%) [#]	2 (2%)*
MSSS 2-й квартиль	126 (16,8%)*	87 (18,0%) [#]	39 (14,7%) [#]	90 (90%)*
MSSS 3-й квартиль	371 (49,5%)*	221 (45,7%) [#]	150 (56,4%) [#]	8 (8%)*
MSSS 4-й квартиль	209 (27,9%)*	152 (31,4%) [#]	57 (21,4%) [#]	0 (0%)*

Примечание: * — p<0,05, статистически значимые различия между группой МС и контролем; # — p<0,05, статистически значимые различия между СРСС+ и СРСС-.

СРСС. Так, в группе пациентов с МС и СРСС 31,4% пациентов относились к 4-му квартилю MSSS, тогда как в группе пациентов без СРСС данный показатель составил 21,4%. При этом средний z-score MSSS составил 0,42±0,7 в группе пациентов с СРСС и 0,31±0,6 в группе пациентов без СРСС (p<0,05 при сравнении групп). При оценке ИР по индексу НОМА-IR показано 45%-ное увеличение данного показателя в группе пациентов с СРСС в сравнении с пациентами без СРСС (p<0,05 при сравнении групп).

Оценка вчСРБ показала, что пациенты с СРСС и без него значимо различались как по средним значениям вчСРБ (4,44±1,56 и 3,8±1,48 мг/л, соответственно (p<0,05)), так и по проценту пациентов, у которых вчСРБ превышал 3 мг/л (83,3% против 69,5% (p<0,05)) при общем проценте 78,4% в группе пациентов с МС. Показано, что среди пациентов с МС практически отсутствовали пациенты с уровнем вчСРБ <1 мг/л (1,3%, в среднем, по группе, 0,2% — среди пациентов с СРСС и 3,4% — в группе пациентов без СРСС). При этом распределение

пациентов между диапазонами $\text{вЧСРБ} < 3 \text{ мг/л}$ и $> 3 \text{ мг/л}$ показало, что у пациентов с СРСС выраженность неинфекционного воспаления значимо превосходит таковую у пациентов без СРСС.

В ходе анализа популяции пациентов с МС был рассчитан СВ по 8 вышеперечисленным методикам. В целом, значения СВ, рассчитанные с помощью алгоритма с использованием значений ТИМ, оказались максимальными (рис. 2).

При этом для всех методик, кроме СВscore и СВ αlx , средние значения СВ достоверно различались в группах с и без СРСС. Обращает на себя внимание тот факт, что, хотя значения СВscore в группах пациентов с СРСС и без него не достигли статистически значимого различия, разница между паспортным возрастом и СВscore различалась между группами достоверно. В среднем, СВ по алгоритму SCORE у лиц с МС был на 2,5 года выше паспортного. Для остальных методик

также отмечалась достоверная разница между паспортным и СВ у пациентов с/без СРСС (рис. 3).

Далее с целью анализа диагностической значимости показателей СВ по отношению к эталонному тесту были построены ROC-кривые. На рис. 4 представлены ROC-кривые и значения AUC для различных методик определения СВ.

По результатам построения ROC-кривых, наибольшие значения AUC были получены для показателей СВ, рассчитанных по методикам СВспв ($\text{AUC} > 0,81$ — может быть допущено к клинической валидации), СВscore, СВframlipids, СВframmbi и QRISK-3 ($\text{AUC} > 0,6 < 0,8$ — требуется доработка), что указывает на диагностическую значимость этих методов. Диагностическая значимость СВframmbi, по данным ROC-анализа, в группе пациентов с МС выше, чем СВframlipids. Методики СВтим, СВ αlx и СВрспв характеризовались низкой диагностической ценностью при МС.

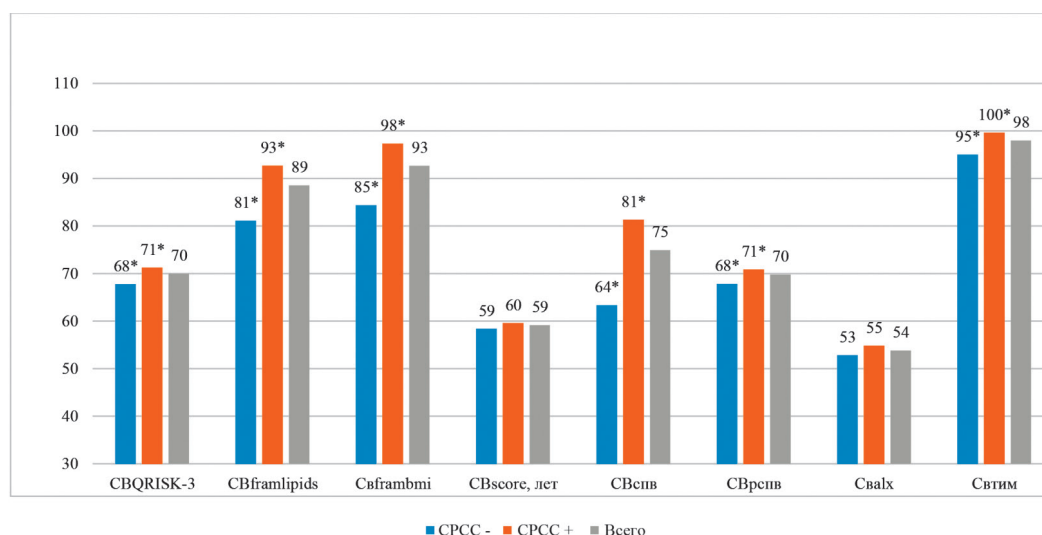


Рисунок 2. Значения СВ, рассчитанного по разным методикам, у пациентов с и без СРСС.

Примечание: * — $p < 0,05$, статистически значимые различия между СРСС+ и СРСС-.

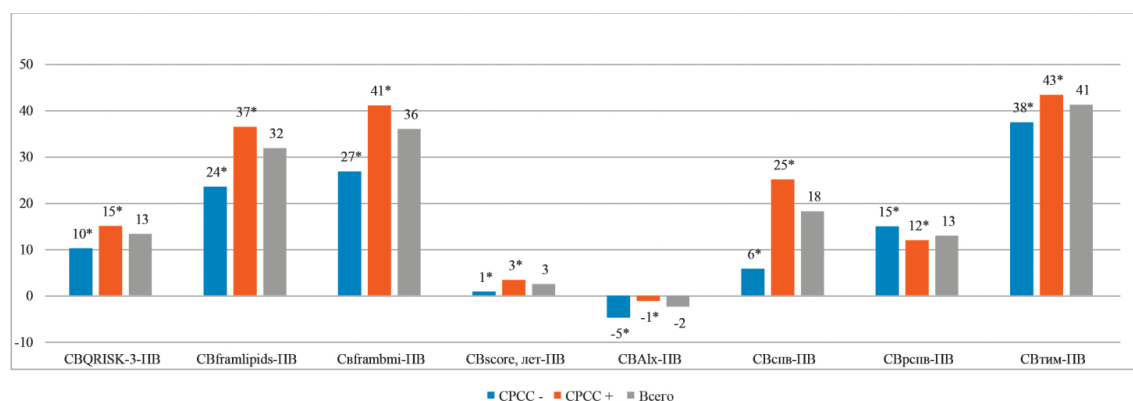
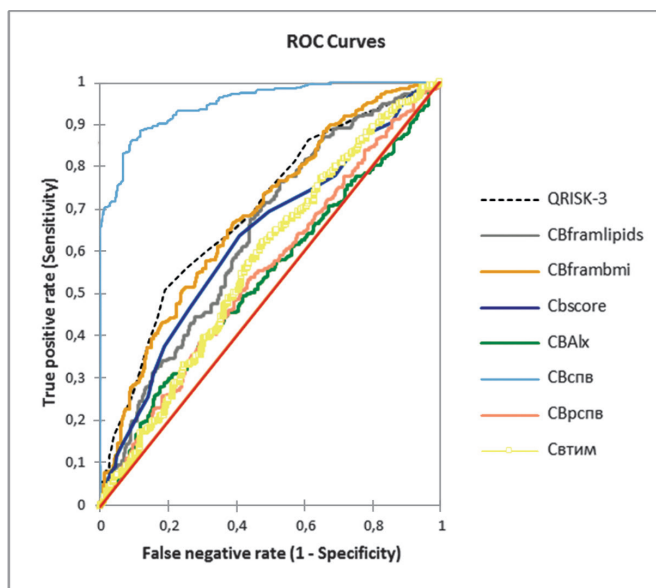


Рисунок 3. Разница СВ, рассчитанного по разным методикам, и паспортного возраста у пациентов с и без СРСС.

Примечание: * — $p < 0,05$, статистически значимые различия между СРСС+ и СРСС-.



Показатель	Площадь под кривой	Р
СВспв	0,949	<0,001
СВрспв	0,551	0,019
CBscore	0,630	<0,001
CBframlipids	0,641	<0,001
CBframmbmi	0,686	<0,001
CBAIx	0,537	0,088
СВтим	0,575	0,001
QRISK-3	0,697	<0,001

Рисунок 4. ROC-кривые диагностических тестов на наличие СРСС.

Анализ зависимости показателей СВ от степени тяжести МС показал, что только результаты значений СВспв не зависели от степени тяжести МС. Точность методик CBscore, CBQRISK-3 и CBframmbmi снижалась с увеличением степени тяжести МС. Наличие СД 2 типа также влияло на точность определения СРСС, определенного по методике SCORE (но не СВспв, CBframmbmi и QRISK-3). Показано, что наличие СД 2 типа резко снижает чувствительность и специфичность CBSCORE для выявления СРСС, что является несомненным препятствием для использования данной методики у пациентов с МС.

Для оценки связи между показателями ригидности магистральных артерий и других факторов СС риска с СРСС была построена логистическая регрессионная модель. В качестве независимых предикторов СРСС в модель вошли возраст, наличие СД 2 типа, ДАД, наличие клинических маркеров ИР, уровень МК, вчСРБ, ИМТ.

Показано, что шансы наличия СРСС увеличивались более чем в 2,5 раза при наличии СД 2 типа, более чем в 1,5 раза у лиц с наличием ИР. Кроме того, риск наличия СРСС возрастал на 76% при увеличении НОМА-IR на 1 единицу, на 17% — при увеличении вчСРБ на 1 мг/л и на 9% с каждым годом увеличения паспортного возраста, на 4% — при увеличении ДАД на 1 мм рт.ст., на 1% с каждым 1 мкмоль/л повышения уровня МК. Обращает на себя внимание тот факт, что взаимосвязь СРСС и ИМТ была отрицательной: каждый 1 кг/м² увеличения ИМТ приводил к снижению риска СРСС на 6% (рис. 5).

Далее на основании корреляционного анализа выявлены клинические характеристики, коррелирующие с основной детерминантой СРСС — величиной СВспв. По результатам множественной линейной регрессии достоверными независимыми предикторами повышения СПФкф являлись наличие СД2 типа и клиниче-

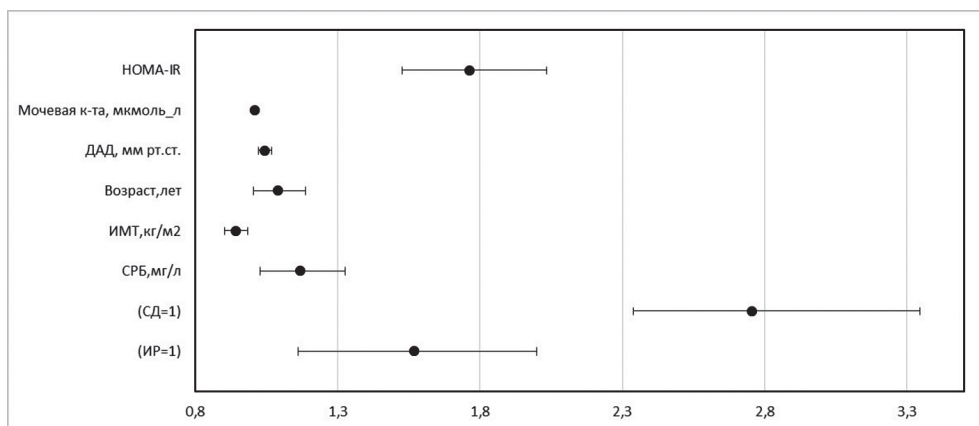


Рисунок 5. Результаты многомерной логистической регрессии ФР СРСС.

ских маркеров ИР, уровня МК, вчСРБ, НОМА-IR, ОХ, ТГ, ДАД. Сохранялась отрицательная достоверная корреляция с ИМТ. Множественные ФР, отобранные в регрессионных моделях, использовались для разработки модели расчета СВ у пациентов с МС для прогнозирования СРСС с помощью алгоритма Random Forest, включая уровень МК, индекс НОМА-IR, наличие СД2 типа и клинических маркеров ИР. Другими ФР, которые также были изучены, но не использовались в модели, поскольку они обладали повышенной интерколлинеарностью с другими ФР, ухудшали прогностическую точность модели или не были статистически значимыми, были рСПВ, вчСРБ, ИМТ и ОТ, уровень АД, ЧСС, ОХ, ТГ, ЛПВП, ЛПНП, АГТ, статус курения. Степень влияния независимых факторов на величину СВ рассчитывался исходя из величины стандартизированных коэффициентов регрессии β ($\log OR$ для каждого из факторов) с помощью формулы:

$$k = \frac{100v_j}{-j|?j|} vR^2, ? \%$$

Итоговая формула расчета СВмс представлена ниже:

$$\begin{aligned} \text{СВмс} = & \text{ПВ} - 2,39467032488911 + \\ & 0,0234532551892975 \times \text{МК} + \\ & 1,28150512608881 \times \text{НОМА}_{ir} + \\ & 3,1558193667076 \times \text{СД}_1 + \\ & 5,18963505842041 \times \text{ИР}_1 \end{aligned}$$

где ПВ – паспортный возраст, лет;

МК – уровень мочевой кислоты, мкмоль/л;

НОМА_{ir} – индекс НОМА-IR;

СД₁ – наличие СД 2 типа;

ИР₁ – наличие клинических маркеров инсулинорезистентности.

На рис. 6 представлены ROC-кривые и значения площади под кривой для СВспф, СВscore и разработанного алгоритма определения СВмс.

Значение площади под кривой для СВмс составило 0,83, что выше значений для СВscore, СВframlipids, СВframmbmi и QRISK-3 и говорит о высокой чувствительности и специфичности данного метода, основанного на общеклинических обследованиях, в диагностике СРСС. Наиболее точным, по данным исследования, является метод диагностики СРСС, основанный на анализе инструментальных показателей жесткости сосудистой стенки – СВспв. Показано, что чувствительность и специфичность определения СВмс для диагностики СРСС не зависят от степени тяжести МС и возраста пациентов.

По результатам исследования был разработан калькулятор для расчета СВ и диагностики СРСС у пациентов с МС (рис. 7).

Обсуждение

Поскольку важной особенностью МС является его обратимость в целом и его отдельных факторов, ранний старт терапии имеет важное значение в отношении возможностей профилактики связанных с ним осложнений. Мета-анализы свидетельствуют, что влияние даже на один из компонентов МС позволяет добиться заметного улучшения общего состояния за счет компенсации изменений в других звеньях его патогенеза [35].

Поэтому очень важно своевременное выявлять больных МС с ранним сосудистым старением, мотивировать пациентов на изменение образа жизни и назначать правильно подобранное и патогенетически обоснованное лечение. РСС и СВ – концепция, предлагающая высокоточный

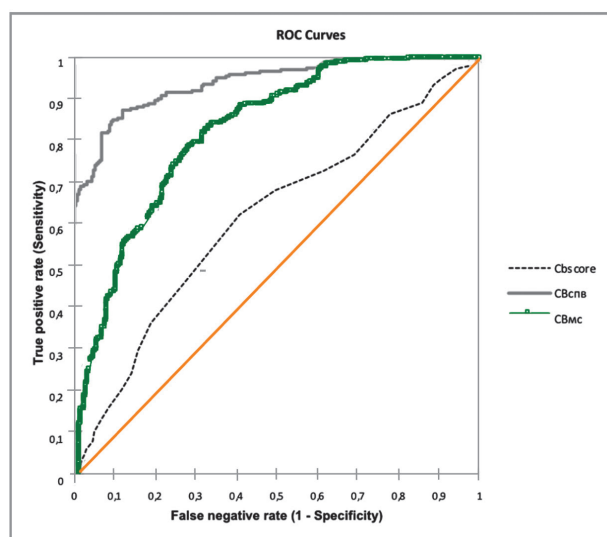


Рисунок 6. ROC-кривые диагностических тестов на наличие синдрома РСС.

Показатель	Площадь под кривой	CO	P
СВспв	0,949	0,007	<0,001
СВscore	0,630	0,021	<0,001
СВмс	0,830	0,016	<0,001

Сколько лет
вашим сосудам?

Ваш пол: ☒ Мужской ☐ Женский

Ваш возраст:

Ваш вес:

Уровень мочевой кислоты:

НОМА-IR:

Сахарный диабет: ☒ Да ☐ Нет

Инсулинорезистентность: ☒ Да ☐ Нет

Ваш возраст сосудов равен:
68

Ваш сосудистый возраст превышает паспортный более, чем на 10 лет. Вероятно, у Вас имеется синдром раннего сосудистого старения. Обратитесь к врачу, чтобы узнать, как Вам контролировать Ваши факторы риска для того, чтобы предотвратить дальнейшее изменение структуры и функции сосудов и не допустить развития сердечно – сосудистых осложнений.

СВмс – калькулятор расчета сосудистого возраста (СВ) и способ диагностики синдрома раннего старения у пациентов с метаболическим синдромом (МС) с использованием уравнений, разработанных в рамках научно-исследовательской работы «Предупреждение раннего сосудистого старения и дифференцированная медикаментозная ангиопротекция у больных с метаболическим синдромом» на базе кафедры внутренних болезней ИИМФО ФГБОУ ВО «ВолГМУ» Минздрава РФ (научный руководитель – д.м.н., проф. С.В. Недогода, исполнитель – и.м.н., А.С. Саласюк). СВмс не отправляет какую-либо информацию на сервер и может использоваться полностью онлайн.

Рисунок 7. Онлайн-калькулятор для расчёта СВ и диагностики СРСС у пациентов с МС.

и легко воспринимаемый пациентами прогноз риска [16].

К сожалению, у пациентов с МС использование стандартных методов расчета СВ (на основании шкалы SCORE) не показало высокой чувствительности и специфичности в выявлении СРСС в связи с многогранностью патогенеза РСС у пациентов с МС и не главенствующей ролью АД в данном процессе. У пациентов с МС накопление классических ФР приводит к ускорению РСС [21, 36]. В частности, для АГ при МС важным является не только опосредованное повышением АД повреждение сосудов, но и предикторы его повышения. Таким образом, оценки СВ, основанные только на факторах воздействия АД на сосуды, приводят к недооценке степени повреждения сосудистой стенки у пациентов с многокомпонентным генезом поражения сосудов, к которым относятся и пациенты с МС.

СПВкф (в настоящее время — наиболее широко используемый показатель жесткости артерий) соответствует большинству строгих критериев для биомаркера, подходящего для использования в клинической практике с целью выявления СРСС у пациентов с МС [37]. Однако, несмотря на многочисленные рекомендации экспертов [37, 38, 39], частота его использования в клинической практике является низкой, главным образом по практическим и логистическим причинам.

Выводы

Таким образом, хотя измерение СПВкф и расчёт СВ на основании этих данных является наиболее чувствительным и специфичным маркером СРСС у пациентов с МС, методики оценки СВ на основании общеупотребимых клинических маркеров необходимо также интегрировать в клиническую практику. Нами разработана методика оценки СВ у пациентов с МС, использующая данные стандартной клинической оценки (уровень МК, индекс НОМА-IR, наличие СД2 типа и клинических маркеров ИР), которая предсказывает наличие СРСС на основе широко доступных клинических переменных и улучшает прогнозирование риска по сравнению с традиционными показателями, такими, как оценка СВ по шкале SCORE, у пациентов с МС. Расчёт СВ по разработанной методике применим в случае отсутствия данных о СПВкф, и обе эти методики могут привести к улучшению стратификации риска и планирования терапии у пациентов с МС.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Finansing. The study did not have sponsorship.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. Authors declares no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Шляхто Е.В., Звартау Н.Э., Виллевальде С.В., Яковлев А.Н., Соловьева А.Е., Алиева А.С., и др. Система управления сердечно-сосудистыми рисками: предпосылки к созданию, принципы организации, целевые группы.

Российский кардиологический журнал. 2019;(11):69-82. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-11-69-82

2. Pucci G, Alcid R, Tap L, Battista F, Mattace-Raso F, Schillaci G. Sex- and gender-related prevalence, cardiovascular risk

- and therapeutic approach in metabolic syndrome: A review of the literature. *Pharmacol Res.* 2017;120:34-42. DOI: 10.1016/j.phrs.2017.03.008
3. Nilsson PM. Early vascular aging (EVA): consequences and prevention. *Vasc Health Risk Manag.* 2008;4(3):547-52. DOI: 10.2147/vhrm.s1094
 4. Laurent S, Boutouyrie P, Cunha PG, Lacolley P, Nilsson PM. Concept of Extremes in Vascular Aging. *Hypertension.* 2019;74(2):218-228. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.12655
 5. Ротарь О.П., Толкунова К.М. Сосудистое старение в концепциях EVA и SUPERNOVA: непрерывный поиск повреждающих и протективных факторов. *Артериальная гипертензия.* 2020;26(2):133-145. DOI: 10.18705/1607-419X-2020-26-2-133-145
 6. Nilsson PM. Early Vascular Aging in Hypertension. *Front Cardiovasc Med.* 2020;7:6. DOI: 10.3389/fcvm.2020.00006
 7. Bain SC, Gill GV, Dyer PH, Jones AF, Murphy M, Jones KE, et al. Characteristics of Type 1 diabetes of over 50 years duration (the Golden Years Cohort). *Diabet Med.* 2003;20(10):808-11. DOI: 10.1046/j.1464-5491.2003.01029.x
 8. Adamsson Eryd S, Svensson AM, Franzén S, Eliasson B, Nilsson PM, Gudbjörnsdóttir S. Risk of future microvascular and macrovascular disease in people with Type 1 diabetes of very long duration: a national study with 10-year follow-up. *Diabet Med.* 2017;34(3):411-418. DOI: 10.1111/dme.13266
 9. Tremmel M, Lysenko V, Zöller B, Engstrom G, Magnusson M, Melander O, et al. Characteristics and prognosis of metabolically healthy obesity (MHO) - the Malmö Preventive Project. *Obes Med.* 2018;11:6-12. doi: 10.1016/j.obmed.2018.06.005.
 10. Elagizi A, Kachur S, Lavie CJ, Carbone S, Pandey A, Ortega FB, et al. An Overview and Update on Obesity and the Obesity Paradox in Cardiovascular Diseases. *Prog Cardiovasc Dis.* 2018;61(2):142-150. DOI: 10.1016/j.pcad.2018.07.003
 11. Nilsson PM. Hemodynamic Aging as the Consequence of Structural Changes Associated with Early Vascular Aging (EVA). *Aging Dis.* 2014;5(2):109-13. DOI: 10.14336/AD.2014.0500109
 12. Mongraw-Chaffin M, Foster MC, Anderson CAM, Burke GL, Haq N, Kalyani RR, et al. Metabolically Healthy Obesity, Transition to Metabolic Syndrome, and Cardiovascular Risk. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(17):1857-1865. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.02.055.
 13. Шляхто Е.В., Недогода С.В., Конради А.О., Баранова Е.И., Фомин В.В., Верткин А.Л., и др. Концепция новых национальных клинических рекомендаций по ожирению. *Российский кардиологический журнал.* 2016;4(7):7-13. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-4-7-13
 14. Stehouwer CD, Henry RM, Ferreira I. Arterial stiffness in diabetes and the metabolic syndrome: a pathway to cardiovascular disease. *Diabetologia.* 2008;51(4):527-39. DOI: 10.1007/s00125-007-0918-3
 15. Topouchian J, Labat C, Gautier S, Bäck M, Achimastos A, Blacher J, et al. Effects of metabolic syndrome on arterial function in different age groups: the Advanced Approach to Arterial Stiffness study. *J Hypertens.* 2018;36(4):824-833. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001631
 16. Groenewegen KA, den Ruijter HM, Pasterkamp G, Polak JF, Bots ML, Peters SA. Vascular age to determine cardiovascular disease risk: A systematic review of its concepts, definitions, and clinical applications. *Eur J Prev Cardiol.* 2016;23(3):264-74. DOI: 10.1177/2047487314566999
 17. Gurka MJ, Lilly CL, Oliver MN, DeBoer MD. An examination of sex and racial/ethnic differences in the metabolic syndrome among adults: a confirmatory factor analysis and a resulting continuous severity score. *Metabolism.* 2014;63(2):218-25. DOI: 10.1016/j.metabol.2013.10.006
 18. Wiley JF, Carrington MJ. A metabolic syndrome severity score: A tool to quantify cardio-metabolic risk factors. *Prev Med.* 2016;88:189-95. DOI: 10.1016/j.ypmed.2016.04.006.
 19. Gurka MJ, Golden SH, Musani SK, Sims M, Vishnu A, Guo Y, et al. Independent associations between a metabolic syndrome severity score and future diabetes by sex and race: the Atherosclerosis Risk In Communities Study and Jackson Heart Study. *Diabetologia.* 2017;60(7):1261-1270. DOI: 10.1007/s00125-017-4267-6
 20. Taeber Rapczak. MetSCalc/metscalc: v0.1.0-alpha (Version 0.1.0-alpha). *Zenodo.* 2019, January 16. DOI: 10.5281/zenodo.2542214
 21. Nilsson PM, Laurent S, Cunha PG, Olsen MH, Rietzschel E, Franco OH, et al. Characteristics of healthy vascular ageing in pooled population-based cohort studies: the global Metabolic syndrome and Artery REsearch Consortium. *J Hypertens.* 2018;36(12):2340-2349. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001824
 22. Reference Values for Arterial Stiffness' Collaboration. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: 'establishing normal and reference values'. *Eur Heart J.* 2010;31(19):2338-50. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq165
 23. Greve SV, Blicher MK, Kruger R, Sehested T, Gram-Kampmann E, Rasmussen S, et al. Estimated carotid-femoral pulse wave velocity has similar predictive value as measured carotid-femoral pulse wave velocity. *J Hypertens.* 2016;34(7):1279-89. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000935
 24. Ротарь О.П., Алиева А.С., Бояринова М.А., Толкунова К.М., Конради А.О. Концепция сосудистого возраста: какой инструмент для оценки выбрать в клинической практике? *Кардиология.* 2019;59(2):45-53. DOI: 10.18087/cardio.2019.2.10229
 25. Троицкая Е.А., Вельмакин С.В., Кобалава Ж.Д. Концепция сосудистого возраста: новый инструмент оценки сердечно-сосудистого риска. *Артериальная гипертензия.* 2017;23(2):160-171. DOI: 10.18705/1607-419X-2017-23-2-160-171
 26. Betge S, Kretzschmar D, Figulla HR, Lichtenauer M, Jung C. Predictive value of the augmentation index derived vascular age in patients with newly diagnosed atherosclerosis. *Heart Vessels.* 2017;32(3):252-259. DOI: 10.1007/s00380-016-0868-0
 27. McEniery CM, Yasmin, Hall IR, Qasem A, Wilkinson IB, Cockcroft JR; ACCT Investigators. Normal vascular aging: differential effects on wave reflection and aortic pulse wave velocity: the Anglo-Cardiff Collaborative Trial (ACCT). *J Am Coll Cardiol.* 2005;46(9):1753-60. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.07.037
 28. Homma S, Hirose N, Ishida H, Ishii T, Araki G. Carotid plaque and intima-media thickness assessed by b-mode ultrasonography in subjects ranging from young adults to centenarians. *Stroke.* 2001;32(4):830-5. DOI: 10.1161/01.str.32.4.830
 29. Аносова Е.В. Прощаев К.И. Применение в клинической практике показателя сосудистого возраста у больных артериальной гипертензией на фоне гиперхолестеринемии в оценке эффективности липидснижающей терапии. *Современные проблемы науки и образования.* 2013;(1):44-44. eLIBRARY ID: 18828977
 30. D'Agostino RB Sr, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2008;117(6):743-53. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.699579
 31. Cuende JI, Cuende N, Calaveras-Lagartos J. How to calculate vascular age with the SCORE project scales: a new method of cardiovascular risk evaluation. *Eur Heart J.* 2010;31(19):2351-8. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq205
 32. Карпов Ю.А., Сорокин Е.В. Оценка риска осложнений при артериальной гипертензии и сосудистый возраст: новые

- инструменты для повышения качества лечения и улучшения взаимопонимания врача и больного. *Атмосфера. Новости кардиологии*. 2015;(2):18-25. eLIBRARY ID: 24930758
33. Карпов Ю.А., Сорокин Е.В. Влияние комбинированной гипотензивной терапии на риск сердечно-сосудистых осложнений и сосудистый возраст: результаты многоцентрового открытого исследования ADVANT'AGE. *Атмосфера. Новости кардиологии*. 2015;(3):2-10. eLIBRARY ID: 25029045
34. Hippisley-Cox J, Coupland C, Brindle P. Development and validation of QRISK3 risk prediction algorithms to estimate future risk of cardiovascular disease: prospective cohort study. *BMJ*. 2017;357:j2099. DOI: 10.1136/bmj.j2099
35. Grundy SM. Pre-diabetes, metabolic syndrome, and cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(7):635-43. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.08.080
36. Terentes-Printzios D, Vlachopoulos C, Xaplanteris P, Ioakeimidis N, Aznaouridis K, Baou K, et al. Cardiovascular Risk Factors Accelerate Progression of Vascular Aging in the General Population: Results From the CRAVE Study (Cardiovascular Risk Factors Affecting Vascular Age). *Hypertension*. 2017;70(5):1057-1064. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09633
37. Vlachopoulos C, Xaplanteris P, Aboyans V, Brodmann M, Cifková R, Cosentino F, et al. The role of vascular biomarkers for primary and secondary prevention. A position paper from the European Society of Cardiology Working Group on peripheral circulation: Endorsed by the Association for Research into Arterial Structure and Physiology (ARTERY) Society. *Atherosclerosis*. 2015;241(2):507-32. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.05.007
38. Васюк Ю.А., Иванова С.В., Школьник Е.Л., Котовская Ю.В., Милягин В.А., Олейников В.Э., и др. Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2016;15(2):4-19. DOI: 10.15829/1728-8800-2016-2-4-19
39. Townsend RR, Wilkinson IB, Schiffrin EL, Avolio AP, Chirinos JA, Cockcroft JR, et al. Recommendations for Improving and Standardizing Vascular Research on Arterial Stiffness: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension*. 2015;66(3):698-722. DOI: 10.1161/HYP.0000000000000033

Информация об авторах

Недогода Сергей Владимирович, д.м.н., проф., зав. кафедрой внутренних болезней ИНМФ ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград, Россия. ORCID: 0000-0001-5981-1754.

Саласюк Алла Сергеевна, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней ИНМФ ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград, Россия. ORCID: 0000-0002-6611-9165.

Барыкина Ирина Николаевна, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней ИНМФ ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград, Россия. ORCID: 0000-0002-7061-6164.

Лутова Виктория Олеговна, ассистент кафедры внутренних болезней ИНМФ ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград, Россия. ORCID: 0000-0002-0646-5824.

Попова Екатерина Андреевна, ассистент кафедры внутренних болезней ИНМФ ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград, Россия. ORCID: 0000-0002-0646-5824.

Information about the authors

Nedogoda Sergey Vladimirovich, MD, prof., Head of the Department of Internal Diseases INMFO FGBOU VO "Volgograd State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Volgograd, Russia. ORCID: 0000-0001-5981-1754.

Alla S. Salasyuk, PhD, Associate Professor of the Department of Internal Diseases, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia, Volgograd, Russia. ORCID: 0000-0002-6611-9165. Irina Barykina, PhD, Associate Professor of the Department of Internal Diseases, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia, Volgograd, Russia. ORCID: 0000-0002-7061-6164.

Lutova Victoria Olegovna, Assistant of the Department of Internal Diseases, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia, Volgograd, Russia. ORCID: 0000-0002-0646-5824.

Ekaterina Popova, Assistant of the Department of Internal Diseases, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia, Volgograd, Russia. ORCID: 0000-0002-0646-5824.