ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ПЕРМСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ АКАДЕМИКА Е.А. ВАГНЕРА» МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Чернявина Анна Ивановна

ПРЕДИКТОРЫ ПОРАЖЕНИЯ ОРГАНОВ МИШЕНЕЙ И НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ПРОГНОЗА В ПЕРВИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПРИ ВЫСОКОЙ ПРИВЕРЖЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЮ

специальность 3.1.20. Кардиология

Диссертация на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Научный консультант:

доктор медицинских наук,

профессор Н.А. Козиолова

Пермь 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давления

АКС – ассоциированные клинические состояния

БАБ – β-адреноблокатор

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ГБ – гипертоническая болезнь

ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка

ДАД – диастолическое артериальное давление

ДДЛЖ – диастолическая дисфункция левого желудочка

ДИ – доверительный интервал

ДПК – двенадцатиперстная кишка

ЖП – желчный пузырь

ЗНО – злокачественное новообразование

ЗОЖ – здоровый образ жизни

ИАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИМ – инфаркт миокарда

ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка

ИМТ – индекс массы тела

ИПЗОЖ – индекс приверженности здоровому образу жизни

АРА – антагонист рецепторов ангиотензина II

ИФА – иммуноферментный анализ

КДО – конечный диастолический объем

КДР – конечный диастолический размер

КСР – конечный систолический размер

КСО – конечный систолический объем

КШ – коронарное шунтирование

ЛЖ – левый желудочек

ЛП – левое предсердие

ЛПИ – лодыжечно-плечевой индекс

ЛПВП – липопротеиды высокой плотности

ЛПНП – липопротеиды низкой плотности

МЗ – Министерство здравоохранения

МКБ – мочекаменная болезнь

ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка

МЖП – межжелудочковая перегородка

НКВИ – новая коронавирусная инфекция

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ОР – относительный риск

ОТ – окружность талии

ОТС – относительная толщина стенок

ОХС – общий холестерин

ОШ – отношение шансов

ПОМ – поражение органов мишеней

ППТ – площадь поверхности тела

РААС – ренин – ангиотензин – альдостероновая система

РКИ – рандомизированные клинические исследования

РФ – Российская федерация

САД – систолическое артериальное давление

СМАД -суточное мониторирование артериального давления

СД – сахарный диабет

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СПВ – скорость пульсовой волны

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ССР – сердечно-сосудистый риск

ТГ – триглицериды

ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка

ТИА – транзиторная ишемическая атака

ТП – трепетание предсердий

ФВ – фракция выброса

ФП – фибрилляция предсердий

ФР – факторы риска

ХБП – хроническая болезнь почек

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ХС – холестерин

ХС неЛПВП - холестерин, не связанный с липопротеидами высокой плотности

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЧКВ – чрезкожное коронарное вмешательство

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЩЖ – щитовидная железа

ЭКГ – электрокардиография

ЭхоКГ – эхокардиография

ABI – ankle brachial index (лодыжечно-плечевой индекс)

AI – augmentation index (индекс аугментации)

AGT — ген ангиотензиногена

ApoE – ген аполипопротеина Е

AUC – Area Under Curve

B-PWV – brachial pulse wave velocity (скорость распространения пульсовой волны плечевой артерии)

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

C-PWV – carotid pulse wave velocity (скорость распространения пульсовой волны сонной артерии)

CKD-EPI – Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Formula

CKD-EPIcre – Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Creatinine-based

CKD-EPIcys – Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Cystatin C-based

COVID-19 - COronaVIrus Disease 2019 (коронавирусная инфекция 2019 года)

GNB3 – ген, кодирующий бета-3 субъединицу гуанин нуклеотидсвязывающего G-белка

KDIGO – Kidney Disease: Improving Global Outcomes

L-PWV – left pulse wave velocity (скорость распространения пульсовой волны слева)

MTHFR – ген метилентетрагидрофолатредуктазы

MTRR – ген метионин-синтазы-редуктазы

NGAL – Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов)

NT-proBNP – N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide (N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пропептида)

PPARα (PPARA) – ген α-рецептора, активируемого пролифераторами пероксисом

PWVao – aorta pulse wave velocity (скорость пульсовой волны в аорте)

PWVcf – carotid-femoral pulse wave velocity (скорость пульсовой волны в каротидно-феморальном сегменте)

R-AI – показатель плечевой плетизмограммы

R-PWV – right pulse wave velocity (скорость распространения пульсовой волны справа)

SCORE — Systemic coronary risk evaluation (оценка сердечно-сосудистого риска)

UACR – Urine Albumin-to-Creatinine Ratio (соотношение альбумина к креатинину в утренней порции мочи)

UT – upgrade time (время подъема пульсовой волны

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

Несмотря на улучшение в последние годы ранней диагностики заболеваний и повышения доступности эффективной медицинской помощи, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются ведущей причиной смертности населения на протяжении многих лет [6]. При этом показатели смертности среди лиц трудоспособного возраста в России выше, чем в ряде стран Европы [43]. В структуре причин смертности трудоспособного населения России основными причинами на протяжении ряда лет являются болезни системы кровообращения (около 30%), среди них ишемическая болезнь сердца (ИБС) составляет 46% [41].

С учетом того, что трудоспособное население составляет 50% населения и обеспечивает наполнение валового национального дохода, одного из основных макроэкономических показателей развития любой страны [407, 16], изучение проблемы сердечно-сосудистой смертности у данной категории пациентов является особенно актуальной.

Одним из главных направлений решения проблемы смертности от ССЗ является первичная профилактика, направленная на раннее выявление и коррекцию факторов сердечно-сосудистого риска (ССР) [4]. Известно, что развитие ССЗ тесно связано с образом жизни и такими факторами риска (ФР), как курение, нездоровое питание, недостаточная физическая активность, избыточное потребление алкоголя, избыточная масса тела и ожирение, артериальная гипертензия (АГ), психосоциальные факторы [6]. При этом важно отметить, что большинство смертей от ССЗ предотвратимы за счет устранения или коррекции перечисленных ФР. Доказано, что соблюдение принципов здорового образа жизни (ЗОЖ) и коррекция основных ФР на уровне популяции может предотвратить до 80% преждевременных смертей от ССЗ [6].

Кроме того, в последние десятилетия было показано, что в снижение смертности достаточно высоким остается и вклад лечения, он составляет от

23% до 47% [192]. В этой связи следует уделять большое внимание не только назначению своевременного лечения, но и приверженности пациентов лечению.

Приверженность лечению – один из важнейших факторов в первичной и вторичной профилактике ССЗ. Доказано, что низкая приверженность рекомендациям является одной из основных причин неэффективности терапии, что ухудшает качество жизни и прогноз пациентов с факторами ССР. При этом высокая приверженность рекомендациям ЗОЖ связана со снижением риска развития ССЗ [96]. Однако есть данные о том, что только приверженность нескольким рекомендациям по ведению ЗОЖ связана со значительным снижением риска развития ССЗ по сравнению с соблюдением одного принципа ЗОЖ [69]. Поэтому разработка подходов к обеспечению высокой приверженности ко всем компонентам ЗОЖ с целью снижения ССР – один из важных вопросов и требует дальнейшего изучения.

В течение последних 10 лет динамика достижения целевых показателей артериального давления (АД) и липидного спектра остается низкой. Одной из ведущих проблем в этом отношении рассматривается не только врачебная инертность, но и низкая приверженность лечению пациентов [353]. По данным ряда наблюдательных исследований показана низкая приверженность коррекции факторов ССР и среди пациентов трудоспособного возраста [189]. Поэтому повышение приверженности лечению и ведению ЗОЖ среди данной категории пациентов является одной из важных стратегических задач здравоохранения.

По данным наблюдательных исследований были выделены факторы, которые могут оказать положительное влияние на приверженность пациентов лечению, такие как высшее образование, финансовое благополучие, семейное положение, социально-экономический статус и социальная поддержка [141]. Но наиболее эффективными в улучшении приверженности пациентов лечению были признаны факторы, связанные с терапией, такие как упрощение приема препаратов и назначение фиксированных комбинаций, обучение, мотивационное и поведенческое консультирование.

Поэтому, создание в нашем исследовании модели высокой приверженности лечению и компонентам ЗОЖ, основанной на финансовых стимулах, терапевтическом обучении больных, коррекции мотивации и привычек, с целью первичной профилактики, не только ССЗ, но и поражения органов мишеней (ПОМ) у лиц трудоспособного возраста с факторами ССР, является крайне актуальной, но практически не изученной задачей кардиологии.

Доказано роль генетической детерминации, как фактора риска развития ССЗ, сахарного диабета 2 типа, гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) и хронической болезни почек (ХБП) [261, 398]. Традиционные ФР ССЗ вместе с показателями образа жизни, взаимодействуя с генетическими аномалиями, способны ускорять развитие ССЗ [6]. Однако вклад полиморфизма генов в формирование факторов ССР, развитие ССЗ и коморбидной патологии, ПОМ при высокой приверженности лечению и компонентам ЗОЖ не ясен. Генетические маркеры не включены в шкалы оценки ССР. Нет данных о том, насколько возрастает или меняется ССР у обследуемых при наличии определенных полиморфизмов ряда генов.

Важным аспектом в оценке риска развития ССЗ является и необходимость учитывать состояние органов-мишеней. ПОМ, проявляющееся структурными или функциональными изменениям в артериях, сердце и почках, является маркером доклинической или бессимптомной сердечно-сосудистой патологии. Риск развития ССЗ нарастает с возникновением структурно-функциональных изменений органов-мишеней, и увеличивается при их сочетанном поражении [404]. Имеются единичные сведения о том, что высокая приверженность лечению и немедикаментозным рекомендациям может обеспечить не только коррекцию ПОМ, но предотвратить развитие ГЛЖ, ХБП и неблагоприятное ремоделирование артерий, что, в свою очередь, является залогом успешной первичной профилактики ССЗ. Поэтому использование ранних маркеров в диагностике ПОМ и оценка эффективности высокой приверженности лечению в коррекции этих показателей требует особого внимания и изучения.

В связи с вышеизложенным, поиск и разработка новых подходов к улучшению первичной профилактики ССЗ среди лиц трудоспособного возраста является одной из актуальных задач современной кардиологии, а изучение предикторов ПОМ, развития кардиоваскулярных заболеваний и неблагоприятного прогноза при высокой приверженности лечению и ЗОЖ поможет определить эффективные направления для их ранней диагностики и терапевтических вмешательств.

Степень научной разработанности темы исследования.

Распространенность, структура традиционных факторов ССР и их прогностическое значение, как в мировой популяции взрослого населения, так и в Российской Федерации (РФ) хорошо изучены. Имеющиеся отличия между регионами связаны с возрастом, географической зоной, методами их определения и диагностическими критериями, а также уровнем приверженности лечению и компонентам ЗОЖ [48, 73, 310]. Данные о частоте встречаемости и структуре ФР в молодом и среднем возрасте ограничены. Распространенность дополнительных факторов ССР, таких как хронический стресс, гиперурикемия, артериальная жесткость, нарушения тубуло-интерстициальной функции почек, концентрация натрийуретических пептидов, характеризующих уровень миокардиального стресса, генетические аномалии, особенно их значение в интегральной оценке ССР, практически не изучались среди лиц трудоспособного возраста при длительном наблюдении.

Известно, что низкая приверженность лечению является одной из важных причин снижения эффективности терапии, качества жизни пациентов, повышения затрат на лечение, увеличения риска развития ССЗ и их осложнений [25, 96]. Более 50% больных не соблюдают рекомендаций врача [291].

Информация о вкладе высокой приверженности лечению в снижение риска развития и прогрессирования ИБС, инфаркта миокарда (ИМ), инсульта, хронической сердечной недостаточности (ХСН), сахарного диабета 2 типа, ПОМ в реальной клинической практике, особенно у лиц трудоспособного возраста, отсутствует. Моделью высокой приверженности лечению и компонентам ЗОЖ могут быть рандомизированные клинические исследования (РКИ), в которых высокая приверженность лечению является обязательным критерием включения, но при их проведении имеются значительные ограничения: определенный вид лечения, особая отобранная популяция, исключения использования ряда препаратов и т.п., что не всегда позволяет использовать полученные в них результаты на практике [166, 402].

Устранение барьеров низкой приверженности лечению и обеспечение высокой приверженности является одной из самых трудных задач кардиологии, требующих использования комбинированных подходов к ее повышению, выбор которых рекомендуется проводить на индивидуальной основе сотрудничества с пациентом [211].

Предикторы развития ГЛЖ, ХБП, артериальной жесткости, ССЗ в целом, в зависимости от традиционных ФР и достижения их целевых показателей хорошо известны и представлены во многих наблюдательных исследованиях и регистрах, но без возможности учета приверженности лечению [84, 252, 441].

Поэтому имеет принципиально важное значение изучение проблемы поиска и возможной коррекции тех факторов ССР, которые увеличивают риск развития ССЗ и ПОМ, именно при высокой приверженности лечению и компонентам ЗОЖ, особенно у лиц трудоспособного возраста.

В развитии ССЗ не вызывает сомнений роль наследственной предрасположенности [25, 292]. Однако структура патологического полиморфизма генов для развития ССЗ и, особенно ПОМ, не определена, и с каждым годом появляются все новые и новые генетические маркеры ССР. Практически отсутствует информация о вкладе генетических дефектов в развитие ССЗ и ПОМ при высокой приверженности лечению, особенно у лиц молодого и среднего возраста, у которых еще не накопился пул заболеваний, типичных для больных пожилого и старческого контингента.

Таким образом, в целях повышения эффективности первичной профилактики ССЗ и сердечно-сосудистой смерти среди лиц трудоспособного возраста назрела необходимость изучения распространенности и структуры традиционных и новых факторов ССР, их вклада в развитие ССЗ, ПОМ и неблагоприятного прогноза в условиях высокой приверженности лечению и достижению целевых показателей ЗОЖ, что позволит разработать новые направления ранней диагностики ФР и своевременных вмешательств для их коррекции.

Цель исследования: определить предикторы ПОМ и ассоциированных клинических состояний (АКС), а также неблагоприятного прогноза у лиц трудоспособного возраста при высокой приверженности лечению и ЗОЖ в первичной профилактике ССЗ при длительном наблюдении.

Для реализации цели работы поставлены следующие **задачи:**

1. Представить структуру традиционных и дополнительных факторов риска ССЗ у лиц трудоспособного возраста без ПОМ и ССЗ в анамнезе.
2. Создать модель высокой приверженности лечению и компонентам ЗОЖ у лиц трудоспособного возраста без ПОМ и ССЗ в анамнезе на основе внедрения различных подходов к ее повышению с учетом индивидуальных особенностей.
3. Оценить возможности высокой приверженности лечению и немедикаментозным рекомендациям у лиц трудоспособного возраста без ПОМ и ССЗ в анамнезе в достижении целевых показателей ЗОЖ, АД, липидных показателей и снижении сердечно-сосудистого риска через год и при длительном наблюдении.
4. Определить частоту развития и структуру АКС у лиц трудоспособного возраста без ПОМ и ССЗ в анамнезе в условиях высокой приверженности медикаментозным рекомендациям и компонентам ЗОЖ при длительном наблюдении.

5. Выявить предикторы развития АКС у лиц трудоспособного возраста без ПОМ и ССЗ в анамнезе в условиях высокой приверженности лечению и рекомендациям ЗОЖ при длительном наблюдении.

6. Продемонстрировать частоту и предикторы развития ГЛЖ у лиц трудоспособного возраста без ПОМ и ССЗ в анамнезе в условиях высокой приверженности лечению и компонентам ЗОЖ при длительном наблюдении.

7. Показать частоту и предикторы развития ХБП, оцененной по расчетной скорости клубочковой фильтрации (СКФ) с определением креатинина и цистатина С в крови и/или суточной экскреции альбумина с мочой, у лиц трудоспособного возраста без ПОМ и ССЗ в анамнезе в условиях высокой приверженности лечению и компонентам ЗОЖ при длительном наблюдении.

8. Представить частоту и предикторы субклинического поражения артерий на основе изменений скорости пульсовой волны (СПВ) в каротидно-феморальном сегменте (PWVcf) и/или кардио–лодыжечного сосудистого индекса (CAVI) и/или лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) у лиц трудоспособного возраста без ПОМ и ССЗ в анамнезе в условиях высокой приверженности лечению и компонентам ЗОЖ при длительном наблюдении.

9. Показать частоту и предикторы неблагоприятного прогноза, характеризующегося развитием смертельных исходов и госпитализаций, связанных с ССЗ, у лиц трудоспособного возраста без ПОМ и ССЗ в анамнезе в условиях высокой приверженности лечению и компонентам ЗОЖ при длительном наблюдении.

Концепция

Оценка распространенности, структуры традиционных факторов ССР и выявление новых нетрадиционных маркеров у лиц трудоспособного возраста без ПОМ и ССЗ в анамнезе; создание и внедрение стратегии высокой приверженности лечению, немедикаментозным рекомендациям при длительном наблюдении и контроле целевых показателей на основе найденных особенностей у данной категории больных, позволит определить эффективность предложенной стратегии и уровень остаточного ССР, связанного с ПОМ и АКС, а также выявить предикторы его сохранения, коррекция которых или интенсификация терапии при наличии немодицицируемых детерминант, таких как патологический полиморфизм генов, ответственных за развитие кардиоваскулярной и коморбидной патологии, обеспечит успехи в первичной профилактике ССЗ среди лиц молодого и среднего возраста и сохранении трудового потенциала населения.

Научная новизна исследования

Впервые создана модель высокой приверженности не определенному виду терапии, как в РКИ, а персонифицированному лечению и рекомендациям ЗОЖ для каждого конкретного больного в условиях реальной клинической практики у лиц трудоспособного возраста без ПОМ и ССЗ в анамнезе на основе комплексного подхода к ее повышению, включающего имеющиеся финансовые стимулы в условиях промышленного предприятия, такие как опасения снижения стабильно высокой заработной платы и/или увольнений при несоблюдении рекомендаций и недостижении целевых показателей, использование фиксированных комбинации препаратов с однократным приемом в день, терапевтического обучения участников, поведенческого консультирования.

Предложенная модель высокой приверженности лечению и немедикаментозным рекомендациям продемонстрировала высокую эффективность уже через год терапии и устойчивость полученных результатов при длительном наблюдении, проявляющуюся снижением количества курильщиков в среднем на 45,5%, пациентов с ожирением – от 46,3% до 55,6% в зависимости от метода диагностики, пациентов с частотой сердечных сокращений (ЧСС) более 80 в минуту в покое – на 46,5%; уменьшением частоты злоупотребления алкоголем на 38,3%, гиподинамии на 40,9%, низкого потребления овощей и фруктов на 48,7%, избыточного потребления соли на 49,3%. В среднем 75,6% пациентов достигли целевого уровня систолического АД (САД), 71,1% – целевого уровня диастолического (ДАД), 65,6% – целевого уровня холестерина (ХС) липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), 71% –

целевого уровня ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), 72,2% – целевого ровня триглицеридов (ТГ). В среднем количество пациентов с высокой приверженностью лечению составило 86%, с высокой приверженностью ЗОЖ 87% через год без статистически значимых различий при длительном наблюдении.

Создание модели высокой приверженности лечению и компонентам ЗОЖ позволило впервые в этих условиях определить частоту развития, структуру и предикторы ПОМ, АКС и неблагоприятного прогноза у лиц трудоспособного возраста без ПОМ и АКС в анамнезе, что позволит в дальнейшем разработать новые подходы к раннему выявлению факторов ССР, имеющих предикторное значение, и определить спектр терапевтических вмешательств с целью обеспечения эффективной первичной профилактики ССЗ.

Важное значение для ПОМ, развития АКС и неблагоприятного прогноза у больных трудоспособного возраста в условиях высокой приверженности лечению и немедикаментозным рекомендациям имеют не только традиционные факторы ССР, коморбидная патология, но и нетрадиционные факторы, такие как перенесенная COVID-19 пневмония; индекс CAVI более 7, отражающий истинную артериальную жесткость независимо от АД; концентрация NGAL в крови более 1,7 нг/мл, отражающая нарушения тубулоинтенстициальной функции почек; концентрация мочевой кислоты и N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пропептида (NT-proBNP) в крови даже диапазоне нормальных значений. Наибольший вклад в ПОМ, развитие АКС и неблагоприятного прогноза при высокой приверженности лечению вносит патологический полиморфизм генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), фолатного цикла, образования метионина и гомоцистеина, аполипопротеина Е (АроЕ), генов, ответственных за формирование фиброза тканей, гена α-рецептора, активируемого пролифераторами пероксисом (PPARα), как представлено в работе.

Несмотря на молодой и средний возраст участников исследования, преимущественно с высшим образованием и хорошими материальными условиями, было обнаружено, что частота встречаемости и количество традиционных и нетрадиционных факторов ССР были высокими; выше, чем в российской популяции, что, по-видимому, обусловлено различной географической зоной, использованием различных методов их идентификации и различных целевых уровней.

Теоретическая и практическая значимость работы

Проведенное исследование позволило продемонстрировать, что для первичной профилактики ПОМ, ССЗ и смертельных исходов у лиц трудоспособного возраста с факторами ССР использование модели высокой приверженности лечению и компонентам ЗОЖ является эффективной стратегией, требующей комбинированного подхода к выбору методов ее реализации на персонифицированной основе.

Тем не менее, несмотря на достижение высокой приверженности лечению и компонентам ЗОЖ более, чем у 80% лиц трудоспособного возраста без ПОМ и ССЗ в анамнезе и достижению целевых показателей, уже через год и в течение 6 лет наблюдения в исследовании доказано, что сохраняется остаточный риск развития АКС у 16%, ГЛЖ – у 12,8%, ХБП – у 12,9%, развития артериальной жесткости – у 29,2%, риск смертельных исходов и госпитализаций, связанных с ССЗ – у 9,6% больных.

Учитывая эти данные, в исследовании в условиях высокой приверженности лечению были найдены предикторы формирования остаточного ССР, которые были связаны с традиционными немодифицируемыми факторами ССР, такими как возраст, даже в пределах среднего (старше 52 лет), развитие сахарного диабета 2 типа, ХБП и ГЛЖ, и модифицируемыми традиционными, такими, как курение в настоящее время, а также нетрадиционными – наличие перенесенной COVID 19 пневмонии, увеличение концентрации мочевой кислоты, NGAL, NT-proBNP даже в диапазоне нормальных значений, наличие диастолической дисфункции левого желудочка (ДДЛЖ), увеличение индексированного объема левого предсердия (ЛП) и индекса CAVI. Выявление и коррекция модифицируемых традиционных и нетрадиционных факторов ССР становится стратегическим направлением в снижении остаточного ССР при высокой приверженности лечению.

Среди немодифицируемых факторов ССР при высокой приверженности лечению у лиц молодого и среднего возраста наибольший вклад в развитие ССЗ, ПОМ и неблагоприятного прогноза вносит патологический полиморфизм генов (гена ангиотензиногена (AGT), гена, кодирующего бета-3 субъединицу гуанин нуклеотидсвязывающего G-белка (GNB3), гена метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR), метионин-синтазы-редуктазы (MTRR), ApoE, PPARα), ответственных за развитие и прогрессирование АГ, дислипидемии, сахарного диабета, ГЛЖ, ХБП, атеросклероза, ИБС. Частота встречаемости патологического полиморфизма изученных генов статистически значимо выше у больных, у которых в конце наблюдения развились АКС (23,5%), ГЛЖ (20,7%), ХБП (28,9%), субклиническое поражение артерий (20,1%), у пациентов с неблагоприятным прогнозом (24,8%), в сравнении с общей популяцией в исследовании (14,2%). Так риск АКС при наличии полиморфизма гена AGT в форме патологической гомозиготы (генотип T/T) увеличился более, чем в 14 раз, полиморфизма гена ApoE в гомозиготной форме (генотип C/C) – в 11 раз, полиморфизма гена PPARα в форме патологической гомозиготы (генотип C/C) – в 8 раз.

Предполагаем, что генетический скрининг у лиц трудоспособного возраста с наследственной предрасположенностью к ССЗ и ПОМ, позволит рано выявить наличие патологического полиморфизма, ответственного за неблагоприятный прогноз, на основании этого провести поиск, как традиционных, так и дополнительных факторов риска, и использовать с целью снижения ССР более интенсивный их контроль с рекомендацией высокой приверженности лечению.

Положения, выносимые на защиту

1. У пациентов трудоспособного возраста без ССЗ и ПОМ в анамнезе определена высокая распространенность традиционных факторов ССР в сочетании с дополнительными нетрадиционными факторами, такими, как наличие хронического стресса, перенесенной COVID-19 пневмонии, патологический полиморфизм генов (AGT, GNB3, MTHFR, MTRR, ApoE, PPARα), ответственных за развитие факторов ССР и ССЗ. По оценке ССР по шкале SCORE преобладали пациенты с умеренным риском, при оценке по шкале SCORE2 – пациенты с высоким ССР. Количество пациентов с высокой приверженностью лечению в среднем составило 85,8%, с высокой приверженностью ЗОЖ – 86,7%. В среднем 75,6% пациентов достигли целевого уровня САД, 71,1% – ДАД, 65,6% – ХС ЛПНП, 71% – ХС ЛПВП, 72,2% – ТГ.

2. У 16% пациентов трудоспособного возраста с высокой приверженностью лечению и ЗОЖ через 6 лет наблюдения были верифицированы АКС, развитие которых ассоциировано с возникновением сахарного диабета 2 типа, ГЛЖ, ХБП, с наличием в анамнезе перенесенной COVID-19 пневмонии; с более выраженной артериальной жесткостью и ремоделированием ЛП, а также с наличием полиморфизма генов AGT, ApoE и PPARα в форме патологической гомозиготы. Смертельные исходы и госпитализации, связанные с ССЗ, были отмечены у 9,6% лиц, и ассоциировались с курением в настоящее время, наличием ИБС, ХБП, ГЛЖ, артериальной жесткостью и наличием полиморфизма генов MTHFR и PPARα в форме патологической гомозиготы.

3. У 12,8% пациентов трудоспособного возраста с высокой приверженностью к лечению и ведению ЗОЖ через 6 лет наблюдения развилась ГЛЖ, которая была взаимосвязана с возрастом старше 52 лет; наличием ДДЛЖ, с более выраженным нарушением тубулоинтерстициальной функции почек, оцененной по повышению уровню NGAL более 1,7 нг/мл, с более выраженной артериальной жесткостью, оцененной по повышению

индекса CAVI более 7,3, с наличием полиморфизма гена AGT в гетерозиготной форме и гена GNB3 в форме патологической гомозиготы.

4. У 12,9% пациентов трудоспособного возраста с высокой приверженностью к лечению и ведению ЗОЖ через 6 лет наблюдения развилась ХБП, предикторами развития которой стали повышение уровня мочевой кислоты более 336 мкмоль/л, экскреция альбумина с мочой более 11 мг в сутки, более выраженная артериальная жесткость, оцененной по повышению индекса CAVI более 7,2 и каротидно-феморальной СПВ более 12,3 м/с, а также наличие полиморфизма гена MTRR в форме патологической гомозиготы и гена PPARα в гетерозиготной и патологической гомозиготной формах.

5. У 29,2% пациентов трудоспособного возраста с высокой приверженностью к лечению и ведению ЗОЖ через 6 лет наблюдения выявлено субклиническое поражение артерий, определяемое по СПВ в каротидно-феморальном сегменте > 10 м/с и/или повышению индекса CAVI ≥ 9 и/или снижению ЛПИ менее 0,9, предикторами которого стали возраст старше 52 лет; наличие миокардиального стресса, оцененное по повышению уровня NT-proBNP более 75 пг/мл; более выраженная артериальная жесткость, оцененная по повышению индекса CAVI более 7,1 и PWVao более 7 м/с, наличие полиморфизма генов MTRR и PPARα в форме патологической гомозиготы.

Внедрение в практику. Результаты диссертационного исследования внедрены и используются в работе кардиологического отделения государственного бюджетного учреждения здравоохранения Пермского края «Городская клиническая больница им. М.А. Тверье», терапевтических отделений государственного бюджетного учреждения здравоохранения Пермского края «Пермский краевой клинический госпиталь для ветеранов войн», государственного бюджетного учреждения здравоохранения Пермского края «Городская клиническая поликлиника №2», а также в работу ООО Медицинский Центр «Любимый доктор». Материалы работы входят в рабочую программу по дисциплине «Пропедевтика внутренних болезней» на кафедре «Пропедевтики внутренних болезней №2» федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России), а также используются в обучении ординаторов и аспирантов терапевтического и кардиологического профиля.

Связь работы с научными программами. Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом НИР ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России, номер государственной регистрации – 121040500254.

Личный вклад автора

Гипотеза и дизайн исследования были разработаны автором при участии научного консультанта. Автор самостоятельно разработала критерии включения и невключения в исследование, основываясь на цели и задачах. Автором самостоятельно произведен первоначальный осмотр пациентов, работающих в одной учреждении, произведен отбор пациентов с факторами риска ССЗ согласно основным критериям включения. Автором самостоятельно проведено полное клиническое обследование всех пациентов, включающее сбор жалоб и анамнеза, физикальное обследование, интерпретация данных лабораторных и инструментальных исследований на всех этапах наблюдения. Автором самостоятельно всем включенным пациентам проводилась сфигмография на приборе Vasera VS-1000и интерпретация полученных результатов. Автором самостоятельно было осуществлено наблюдение включенных пациентов в течение всего периода наблюдения, проведены контакты с их родственниками. По полученным данным автором самостоятельно создана электронная база данных, в которую были включены все оцененные у включенных пациентов. Автором проведена самостоятельная статистическая обработка полученных данных.

Публикации по теме исследования, диссертация и автореферат автором написаны самостоятельно.

Реализация результатов исследования

Результаты диссертационного исследования внедрены и используются в работе кардиологического отделения государственного бюджетного учреждения здравоохранения Пермского края «Городская клиническая больница им. М.А. Тверье», терапевтических отделений государственного бюджетного учреждения здравоохранения Пермского края «Пермский краевой клинический госпиталь для ветеранов войн», государственного бюджетного учреждения здравоохранения Пермского края «Городская клиническая поликлиника №2», а также в работу ООО Медицинский Центр «Любимый доктор». Материалы работы входят в рабочую программу по дисциплине «Пропедевтика внутренних болезней» на кафедре «Пропедевтики внутренних болезней №2» федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России), а также используются в обучении ординаторов и аспирантов терапевтического и кардиологического профиля.

Соответствие паспорту специальности

Полученные результаты соответствуют паспорту специальности 3.1.20 – кардиология (медицинские науки).

Апробация работы и публикации

Результаты исследования были представлены на конгрессах Европейского общества атеросклероза (Иннсбрук, Австрия, 2016; Прага, Чехия, 2017; Лиссабон, Португалия, 2018), на Конгрессе Европейского общества Кардиологов (Мюнхен, Германия, 2018), Европейских конгрессах по артериальной гипертензии и кардиоваскулярной профилактике (Милан, Италия, 2017, 2019, 2021). По данным исследования опубликовано 25 научных работ, в том числе – 16, входящих в список ВАК при Минобрнауки РФ и в базу Scopus, 9 – в зарубежных изданиях.

Структура и объем работы

Диссертация написана на русском языке. Объем диссертации – 322 страницы текста, набранного компьютерным способом. Структура диссертации традиционная: титульный лист, оглавление, список сокращений, введение, шесть глав, включающие обзор литературы, материалы и методы, три главы, посвященные анализу полученных результатов, одна - их обсуждению, выводы и практические рекомендации. Список литературы представлен 441 источником, из них 397 - иностранная литература, 44 - российские авторы. Диссертация иллюстрирована 63 таблицами и 51 рисунков.

ГЛАВА 1
ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Приверженность лечению в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, методы контроля и подходы к повышению

1.1.1. Определение, классификации приверженности лечению

По определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) приверженность лечению (treatment adherence) — это степень соответствия поведения человека в отношении приема лекарственных препаратов, соблюдения диеты и/или других изменений образа жизни соответственно рекомендациям врача, медицинского работника [412].

Низкая приверженность обозначается как неудовлетворительная, недостаточная и расценивается для медикаментозной терапии как ≤ 80% или ≥ 120% принятых больным доз назначенных препаратов [412]. Абсолютное несоблюдение рекомендаций определяется как «отказ от терапии». Удовлетворительная приверженность к лечению также описывается как полная, высокая при соблюдении 80–120% врачебных рекомендаций.

В руководстве Европейского общества по приверженности предложена классификация приверженности в зависимости от последовательных фаз лечения: начало приема лекарственного препарата, соблюдение режима приема лекарственного препарата, устойчивость к терапии (initiation, implementation, and persistence) [115].

В российской шкале приверженности Национального общества доказательной фармакотерапии выделяют следующие степени нарушения приверженности: частичная приверженность – какие-либо изменения врачебных рекомендаций в отношении приема препарата пациентом (дозы, кратности, времени и т.д.); частичная неприверженность – преждевременное прекращение приема препарата (нарушение фазы устойчивости к лечению); полная (абсолютная) неприверженность – отказ начать терапию [28].

Независимо от использования различных классификаций степеней приверженности к терапии ни одна из них не является достаточно информативной для полной характеристика приема пациентом медикаментозной терапии.

1.1.2. Низкая приверженность рекомендациям коррекции факторов сердечно-сосудистого риска: распространенность и кардиоваскулярный прогноз

Известно, что низкая приверженность лечению является одной из важных причин снижения эффективности терапии, качества жизни пациентов, повышения затрат на лечение, увеличения риска развития различных осложнений, ухудшения прогноза [25, 96, 163, 412].

В развитых странах более 50% пациентов не соблюдают рекомендации врача по режиму приема назначенных препаратов, а в развивающихся странах этот показатель значительно выше [82, 292].

Несмотря на успехи, достигнутые в последнее время, в контроле АД и липидных показателей, низкая приверженность лечению остается ведущей проблемой в кардиологической практике [353].

Известно, что у лиц с высоким АД низкая приверженность к антигипертнезивным препаратам взаимосвязана не только с худшим контролем АД, но и с неблагоприятными исходами, включая инсульт, инфаркт миокарда, сердечную недостаточность и смерть [120, 163, 212, 301]. При этом даже незначительное улучшение приверженности может привести к клинически значимому снижению АД [100]. В свою очередь, относительно небольшое снижение АД ассоциируется со снижением смертности [99]. Так снижение систолического АД на 3 мм рт.ст. взаимосвязано с снижением смертности от инсульта на 8% и снижением смертности от ИБС на 5%.

Используя национальную выборку пациентов в Соединенных Штатах Америки (США), получающих регулярно рецепты на статины, было определено, что по сравнению с наиболее приверженными пациентами к терапии статинами (MPR (medication possession ratio) – коэффициент получения препарата по рецептам ≥ 90%), пациенты с MPR менее 50% имели относительный риск (ОР) смертельных исходов с поправкой на клинические характеристики и приверженность другим сердечным препаратам 1,30 (95% доверительный интервал (ДИ) 1,27-1,34), пациенты с MPR от 50% до 69% имели ОР 1,21 (95%ДИ=1,18-1,24), а пациенты с MPR от 70% до 89% имели ОР 1,08 (95%ДИ=1,06-1,09) [322].

1.1.3. Методы оценки приверженности медикаментозным рекомендациям

В настоящее время для оценки приверженности лечению используют прямые и непрямые методы [22, 25, 33, 133, 213, 216, 268, 353].

К прямым методам диагностики приверженности относят непосредственный контроль медицинским персоналом приема больным лекарственного препарата, определение концентраций медикаментозных средств и их метаболитов в различных биологических средах (моча, кровь, слюна и др.) [25]. Прямые методы считаются наиболее точными, но они более трудоемкие, более затратны по времени и требуют больше финансовых вложений для мониторинга концентрации препаратов и их метаболитов в средах, и поэтому в рутинной практике не используются [72, 111, 215].

К непрямым методам определения уровня приверженности относятся анкетирование, опрос больных и использование шкал с ответами пациентов, оценка дневников самоконтроля пациентов, учет количества принимаемого препарата, учет выписанных рецептов и их продление, оценка динамики клинических симптомов, АД, ЧСС, глюкозы в капиллярной крови глюкометром и т.п., использование электронных систем контроля соблюдения режима приема лекарственных средств (встроенные электронные «чипы» в упаковки препарата) — Medication Events Monitoring System (MEMS) [25]. Непрямые методы оценки приверженности лечению легко выполнимы, просты в использовании, легко поддаются количественной оценке, как по субъективным, так и объективным показателям, но вероятность систематической ошибки при их применении высока [100, 133, 213, 268].

Ряд авторов предлагает определять выбор подходящего метода контроля приверженности с учетом индивидуальных особенностей каждого конкретного пациента: пол, возраст, психологический фенотип, наличие когнитивных нарушений и т.п. [140, 211, 342]

Другие исследователи для исключения статистических ошибок в оценке приверженности лечению и для повышения точности ее определения предлагают использовать одновременно несколько непрямых методов, например: ведение дневника больного, применение опросников, оценка динамики клинических показателей и других [1, 26, 140].

Ведение больным дневника по контролю приема препаратов, как единственного метода оценки, не всегда обеспечивает не только высокую приверженность лечению, но и контроль корректируемых ФР. Так систематический обзор и мета-анализ K.L. Tucker et al. 25 наблюдательных исследований показал, что ведение дневника самоконтроля приема антигипертензивных препаратов в сравнении с отсутствием такого контроля приверженности не приводит к каким-либо различиям в контроле АД независимо от пола и сопутствующих заболеваний [380]. Авторы делают вывод, что самоконтроль приема антигипертензивных препаратов сам по себе не связан с более низким уровнем АД или лучшим его контролем, но в сочетании с совместными вмешательствами, включая систематическое титрование лекарств врачами, консультирование; образованием или рекомендациями по образу жизни приводит к клинически значимому снижению АД, которое сохраняется не менее 12 месяцев.

Применение самоконтроля клинических показателей, в частности контроля АД, как единственного метода оценки приверженности антигипертензивным препаратам, также не всегда обеспечивает статистически значимого достижения целевого уровня АД. Так в мета-анализ A. Kassavou et al. было включено 15 РКИ с включением 7415 больных с гипертонической болезнью (ГБ), в котором контроль АД осуществлялся с помощью смартфонов (электронных дневников) [185]. Результаты мета-анализа показали, что использование приложений в смартфонах для самоконтроля АД статистически значимо не влияло на снижение систолического АД, и в среднем составило 1,64 мм рт.ст. (95%ДИ=2,73-0,55, n=7301; ОР=1,60, 95%ДИ=0,74-3,42, n=114) в сравнении с обычной практикой. Соответственно, не было получено и статистически значимого улучшения приверженности приему антигипертензивным препаратам (ОР=0,78, 95%ДИ=0,22-1.34) по сравнению с обычной практикой. При этом анализ подгрупп показал, что самоконтроль АД с использованием приложений в сочетании с индивидуальными советами привели к более высоким и значительным изменениям АД. Таким образом, самоконтроль АД, даже с использованием электронных девайсов, как единственный метод оценки приверженности не оказывает клинически значимого влияния ни на уровень АД, ни на повышение приверженности приему антигипертензивным препаратам.

На современном этапе насчитывается более 45 опросников-шкал для оценки приверженности больных лечению [86, 219, 283].

Среди шкал-опросников для оценки приверженности лечению наиболее часто используются такие опросники, как Мориски-Грина (4-item Morisky Medication Adherence Scale — MMAS-4; 8-item Morisky Medication Adherence Scale — MMAS-8) [271], краткий лекарственный опросник (Brief Medication Questionnaire), the Self-Efficacy for Appropriate Medication Use Scale (SEAMS) и другие [25]. Практически во всех, даже валидированных опросниках, при определении приверженности лечению имеет место завышения ее уровня за счет большого вклада субъективной оценки.

Несмотря на не очень высокие показатели чувствительности и отрицательной прогностической способности модифицированного опросника Мориски-Грина, тем не менее в мета-анализе Abegaz T.M. et al., в который было включено 25 наблюдательных исследований из 15 стран и 12603 больных ГБ, определено, что 45,2% пациентов не были привержены антигипертензивной терапии, причем 31,2% – с коморбидной патологией [45]. Логично, что более высокая доля (83,7%) несоблюдения режима приема лекарств была отмечена у пациентов с неконтролируемым АД. Более высокий процент (54%) несоблюдения режима приема антигипертензивных препаратов был отмечен у женщин.

Ценной характеристикой опросника MMAS-8 является его высокая чувствительность и специфичность определения приверженности лечению не только при ГБ, но и при другой коморбидной патологии [175, 285, 332, 433].

Несмотря на эти преимущества опросника MMAS-8, для оценки приверженности лечению рекомендуется использовать несколько подходов [25].

1.1.4. Компоненты здорового образа жизни, их целевые значения и риск ССЗ

Выбор немедикаментозных вмешательств, которые часто рассматриваются, как компоненты ЗОЖ, и обеспечение высокой приверженности им с целью снижения ССР – один из дискуссионных вопросов в первичной и вторичной профилактике.

В многочисленных исследованиях изучались определенные индикаторы ЗОЖ с целью определения их взаимосвязи с риском развития ССЗ [84, 252, 432, 441].

В 2018 году в первом систематическом обзоре по данной проблеме был проведен поиск литературы в двух базах данных [69]. Многомерно-скорректированные оценки риска были объединены с использованием моделей случайных эффектов, сравнивающих самые высокие значения с самыми низкими значениями индикаторов ЗОЖ. Кроме того, был проведен мета-анализ типов ССЗ, таких как инсульт и сердечная недостаточность. Неоднородность оценивалась с использованием индекса I2. В мета-анализ было включено 22 наблюдательных исследования. Среди индикаторов ЗОЖ были включены: физическая активность, курение, диета, потребление алкоголя и масса тела. Высокая приверженность рекомендациям ЗОЖ была связана со снижением ОР развития ССЗ на 66% (95%ДИ=0,28-0,41, I2=79,1%), инсульта – на 60%, сердечной недостаточности – на 69%. В итоге авторы делают два важных вывода. Во-первых, только приверженность нескольким рекомендациям ЗОЖ одновременно была связана со снижением ОР развития ССЗ по сравнению с полным невыполнением рекомендаций или соблюдением только одного принципа ЗОЖ. Во-вторых, была обнаружена статистическая неоднородность, что свидетельствует о том, что критерии индикаторов и структура компонентов ЗОЖ существенно различается между исследованиями. Поэтому для исключения статистических ошибок необходимо использовать унифицированные показатели.

Аналогичного мнения придерживаются T.A. Khan et al. [189]. В мета-анализе 30 проспективных наблюдательных исследований (n =1693753) было показано, что даже при наличии ФР сахарного диабета 2 типа, соответствующих низкому риску его развития, высокая приверженность комбинации целевых показателей ЗОЖ, таких как, нормальная масса тела, здоровое питание, регулярные физические упражнения, отсутствие или отказ от курения и низкое потребление алкоголя, были связаны со снижением ОР развития сахарного диабета 2 типа на 80% (95%ДИ=0,17-0,23) при сравнении с самым низким уровнем приверженности.

В действительности, структура компонентов ЗОЖ, обеспечивающая снижение ОР развития ССЗ и преждевременной смерти, определена ВОЗ еще в 1999 году [410]. Она включает отсутствие или отказ от курения, исключение низкой физической активности и нездорового рациона питания, а также чрезмерное потребление алкоголя.

Тем не менее, остается спорным вопрос о целевых значениях этих компонентов и необходимости включения других ФР, обеспечивающих улучшение прогноза в отношении развития ССЗ. Эта дискуссия связана с тем, что распространенность факторов ССР зависит не только от пола, возраста, образования, профессии, но и от географической зоны [48, 76, 386, 389].

Так в США в структуру компонентов ЗОЖ входит индекс массы тела (ИМТ) или процентное содержание жира в теле [240, 241].

В настоящее время по данным эпидемиологических исследований избыточная масса тела и ожирение является одним из самых распространенных факторов ССР не только в США, но и в большинстве стран мира [49].

От 39% до 49% населения мира (2,8-3,5 миллиарда человек) имеют избыточный вес или ожирение [249].

Абдоминальное ожирение является глобальной проблемой общественного здравоохранения, которая связана с высоким риском преждевременной смерти и инвалидности среди населения в целом [74]. Глобальная эпидемия абдоминального ожирения затрагивает 2 миллиарда человек во всем мире.

Поэтому в согласительном документе Американской Ассоциации сердца в целевые показатели ЗОЖ входит не только ИМТ, но и окружность талии (ОТ) [306].

Большинство научных сообществ рассматривают АГ, как следствие низкой приверженности ЗОЖ [85, 131].

Одним из показателей сбалансированного питания, как компонента ЗОЖ, ВОЗ по данным наблюдательных исследований определила употребление овощей и фруктов более 400-500 грамм в день, что обеспечивает профилактику ССЗ [409].

Тем не менее, в настоящее время получены данные о том, что употребление даже 200 граммов и более овощей и фруктов в день взаимосвязано со снижением риска развития кардиоваскулярных заболеваний. Так в мета-анализе 95 наблюдательных проспективных исследований было найдено, что употребление 200 граммов в день овощей и фруктов снижает ОР развития ИБС на 8% (95%ДИ=0,90-0,94, I2=0%, n=15), инсульта – на 16% (95%ДИ=0,76-0,92, I2=73%, n=10), ССЗ – на 8% (95%ДИ=0,90-0,95, I2=31%, n=13), общей смертности – на 10% (95%ДИ=0,87-0,93, I2=83%, n=15) [59]. Аналогичные ассоциации наблюдались для фруктов и овощей отдельно. Снижение риска всех исходов наблюдалось при употреблении овощей и фруктов до 800 граммов в день. По расчетным оценкам авторов, 5,6 и 7,8 миллиона преждевременных смертей во всем мире могут быть связаны с употреблением фруктов и овощей ниже 500 и 800 грамм в сутки соответственно, если считать, что наблюдаемые ассоциации являются причинно-следственной.

ВОЗ по данным наблюдательных исследований также определила, что высокое потребление соли с пищей, которое характеризуется либо привычкой досаливать пищу, либо ежедневным потреблением солений и маринадов, взаимосвязано с риском развития сердечно-сосудистых событий [409]. В 2009 году в мета-анализе 13 проспективных наблюдательных исследований длительностью не менее 3 лет было найдено, что потребление соли в количестве 6 и более граммов в сутки, как целевой индикатор высокого потребления, взаимосвязано с увеличением ОР инсульта на 23% (95%ДИ=1,06 - 1,43), ССЗ – на 14% (95%ДИ=0,99 - 1,32) [364].

Досаливание пищи, как индикатор высокого потребления соли, согласно ВОЗ, является распространенной привычкой в еде, и ее долгосрочная связь с ССЗ и смертностью от всех причин представлена в большом проспективном наблюдательном исследовании Li F. et al. с включением 413109 участников и длительностью 12 лет [225]. После корректировки на демографические, кардиометаболические ФР и показатели образа жизни многомерно-скорректированные коэффициенты ОР для участников, которые всегда добавляли соль за столом по сравнению с теми, кто никогда этого не делал или редко добавлял соль в пищу, составили 1,21 (95%ДИ=1,16-1,26) для ССЗ, 1,19 (95%ДИ=1,05-1,35) для смертности от ССЗ и 1,22 (95%ДИ=1,16-1,29) для смертности от всех причин. Аналогичные данные были получены в проспективном исследовании Ma H. et al. [247].

Кроме этого, обработанные продукты, в том числе маринады и соленья, являются не только индикатором высокого потребления соли, но и по данным наблюдательных исследований также увеличивают риск развития ССЗ [183].

В настоящее время разработаны и изучены ряд диет, которые включают рекомендуемые для снижения ССР ингредиенты [267, 312, 314].

В мета-анализе 30 РКИ оценивался риск развития ССЗ и осложнений в первичной и вторичной профилактике при высокой приверженности средиземноморской диете, которая включала высокое соотношение мононенасыщенных/насыщенных жиров (использование оливкового масла в качестве основного ингредиента для приготовления пищи и/или потребление других традиционных продуктов с высоким содержанием мононенасыщенных жиров, таких как древесные орехи), высокое потребление растительных продуктов, включая фрукты, овощи и бобовые, низкое или умеренное потребление красного вина, высокое потребление цельного зерна или зерновых, низкое потребление мяса, мясных продуктов и повышенное потребление рыбы, умеренное потребление молока и молочных продуктов [313]. Достижение высокой приверженности обеспечивалось врачебными диетическими консультациями или предоставлением соответствующих продуктов питания или обоими методами. В мета-анализ включались исследования с периодами наблюдения в три месяца или более. В первичной профилактике высокая приверженность к средиземноморской диете не снижала сердечно-сосудистую и общую смертность в сравнении с диетой с низким содержанием насыщенных жиров, но обеспечивала снижение ОР инсультов на 40% (95%ДИ=0,45-0,80). Во вторичной профилактике высокая приверженность к средиземноморской диете снижала ОР сердечно-сосудистой смертности на 65% (95%ДИ=0,15-0,82), общей смертности – на 56% (95%ДИ=0,21=0,92). Несмотря на относительно большое количество исследований, включенных в этот обзор, сохраняется некоторая неопределенность в отношении влияния высокой приверженности средиземноморской диете на клинические конечные точки и ФР ССЗ как для первичной, так и для вторичной профилактики.

1.1.5. Стресс, как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний, методы его оценки и коррекции

Стресс на работе относится к физическому, эмоциональному и психическому напряжению, испытываемому сотрудниками в ответ на рабочие потребности или давление. Данные 14 наблюдательных исследований свидетельствуют о превышении риска развития ИБС в среднем на 50% среди сотрудников с рабочим стрессом [202].

В многокогортном наблюдательном исследовании (консорциум «IPD-Work»), которое было основано на согласованных данных на индивидуальном уровне из 11 европейских проспективных когортных исследований, было определено, что стрессовая работа у 90164 мужчин и женщин без ИБС, оцененная с помощью подтвержденного дисбаланса между усилиями, затраченными на работе, и полученными наградами увеличивает риск нефатального инфаркта миокарда, коронарной смерти и не зависит от рабочей нагрузке [121].

Мета-анализ 29 статей, которые включали вмешательства по коррекции психологического стресса, такие как ароматерапия, библиотерапия, когнитивно-поведенческая терапия, физические упражнения, альтернативная медицина, внимательность, технологии управления стрессом и сенсорное вмешательство, продемонстрировали значительное снижение уровня стресса, тревоги, депрессии и профессионального выгорания [318]. Результаты свидетельствуют о том, что существует широкий спектр мероприятий в отношении уменьшения стресса, связанного с работой. Большинство эффективных вмешательств были основаны на понимании обследуемых значения стресса; однако аэробные упражнения и библиотерапия также могут быть успешными.

1.1.6. Методы оценки приверженности к немедикаментозным рекомендациям

Одним из сложных и дискуссионных, но принципиально важным разделом оценки приверженности является интегральная оценка приверженности немедикаментозным рекомендациям, в большинстве исследований – ЗОЖ. Предлагаются различные индексы и шкалы, чувствительность и специфичность, которых может кардинально отличаться. [291, 343].

ВОЗ и Европейское общество кардиологов предложили интегральный индекс приверженности ЗОЖ в первичном звене здравоохранения [393, 409].

В наблюдательном исследовании Nurses' Health Study длительностью 34 года было показано, что высокая приверженность таким компонентам ЗОЖ, как отсутствие курения, нормальная масса тела, регулярная физическая активность, рациональное питание и умеренное потребление алкоголя, у лиц старше 50 лет способна снизить преждевременную смертность и увеличить ожидаемую продолжительность жизни на 14 лет для женщин и на 12,2 года для мужчин [235].

1.1.7. Факторы риска низкой приверженности лечению

При выявлении причин низкой приверженности лечению в настоящее время насчитывается более 250 факторов, оказывающих как негативное, так и позитивное влияние на уровень приверженности лечению [1]. По данным ВОЗ следует выделять 5 основных групп факторов, определяющих уровень приверженности лечению: 1) факторы, связанные с пациентом; 2) факторы, связанные с врачом и организацией системы здравоохранения; 3) факторы, связанные с заболеванием; 4) факторы, связанные с проводимой терапией; 5) социально-экономические факторы.

Значимость этих факторов для приверженности лечению варьирует в широких пределах, а сами факторы нередко имеют тесную взаимосвязь между собой.

По данным мета-анализа наблюдательных исследований Gast A. et al. были выделены факторы риска, которые могут повлиять на приверженность взрослых пациентов пероральным лекарственным препаратам при лечении хронических заболеваний [141]. Всего был оценен 21 ФР изменения приверженности при восьми различных условиях. Высшее образование, занятость, более высокое финансовое положение и семейное положение оказали положительное влияние на приверженность. Данные также свидетельствовали о том, что социально-экономический статус и социальная поддержка могут оказать положительное влияние на приверженность. Факторы, связанные с терапией (например, режим приема) и факторы, связанные с болезнями (например, продолжительность), не оказали влияния на соблюдение режима терапии. Пол в отличие от возраста не показал влияния на приверженность. Возраст может иметь U-образное отношение к приверженности: самая низкая приверженность отмечалась у очень молодых и очень пожилых людей. Депрессия оказывала негативное влияние на приверженность. Наличие других психических и сопутствующих заболеваний не было связано с низкой приверженностью. Как ни парадоксально, но доплаты (любые) оказывают негативное влияние на соблюдение рекомендаций к лечению. Таким образом, авторы показывают, что существует социальный градиент в приверженности. Однако по большинству факторов доказательства не были окончательными из-за риска предвзятости, непоследовательности или неточности.

В систематическом обзоре Anderson L.J. et al. были обобщены данные о ФР низкой приверженности лечению и эффективности путей ее преодоления [56]. Включение было ограничено взрослыми пациентами, которым были назначены препараты при одном из следующих заболеваний: сахарный диабет и предиабет, ССЗ, ГБ и предгипертония, инсульт и когнитивные нарушения. Инструмент MeaSurement использовался для оценки систематических обзоров (AMSTAR) для определения значимых ФР; те, кто набрал меньше 8 баллов. были исключены. Из 390 ФР 25 соответствовали критериям включения. Эффективными в улучшении приверженности пациентов лечению были признаны факторы, связанные с терапией (упрощение приема препаратов), образование, напоминания и финансовые стимулы.

Финансовые барьеры, как причина низкой приверженности лечению, представлены в многочисленных исследованиях, но, в основном, с позиций высокой стоимости лекарств при низкой заработной плате, при наличии программ доплаты за приобретение лекарства по страховке [287, 369, 399, 400].

Так в национальном репрезентативном опросе взрослых в США было определено, что 12,6% (или 2,2 миллиона) больных с атеросклеротическими ССЗ не принимали препараты из-за финансовых трудностей, в том числе 8,6% или 1,5 миллиона принимали более низкие дозы препаратов [193].

1.1.8. Подходы к улучшению приверженности лечению

1.8.1. Фиксированные комбинации лекарственных препаратов

Одним из важных факторов улучшения приверженности терапии является использование фиксированных комбинаций препаратов или «полипилюли» [114, 335, 326].

Rao S. et al. был проведен систематический обзор и мета-анализ 8 РКИ с включением 25584 больных, в котором изучалась взаимосвязь между фиксированными комбинациями антигипертензивных препаратов и статинов с клиническими исходами и приверженностью лечению [311]. В общем объединенном анализе использование фиксированных комбинаций препаратов было связано со снижением на 10% ОР смертности от всех причин. Снижение риска больших сердечно-сосудистых событий при использовании «полипилюли» варьировалось в зависимости от исходного ССР и характеристик исследуемой популяции (первичная профилактика против вторичной профилактики). Наиболее значительное снижение ОР больших сердечно-сосудистых событий было выявлено среди лиц с низким ССР в первичной профилактике - ОР 0,70 (95%ДИ=0,62, 0,79). Среди показателей факторов ССР наблюдалось снижение САД и ДАД: систолическое – на 1,99 мм рт.ст. (95%ДИ от -3,07 до -0,91); диастолическое – на 1,30 мм рт.ст. (95%ДИ от -2,42 до -0,19). Использование стратегии фиксированных комбинаций значительно улучшило приверженность препаратам (ОР 1,31; 95%ДИ=1,11-1,55).

Мета-анализ 18 РКИ с включением 26483 участников был направлен на изучение эффективности фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов, статинов и аспирина в контроле АД, дислипидемии и в снижении ОР сердечно-сосудистых событий [266]. Среднее наблюдение составило 15,0 ±20 месяцев. По сравнению с обычной рутинной практикой использование «полипилюли» было связано со значительным снижением САД (-6,39; 95%ДИ=-9,21, -3,56), ДАД (-4,19, 95%ДИ=-5,48,-2,89], триглицеридов (-24,95, 95%ДИ=-33,86,-16,04) и ХС ЛПНП (-27,92, 95%ДИ=-35,39,-20,44). Применение фиксированных комбинаций также было связано со снижением смертности от ССЗ на 22% (95%ДИ=0,61-0,99) и больших сердечно-сосудистых событий – на 24% [95%ДИ=0,64-0,91).

1.1.8.2. Мотивационное и поведенческое консультирование

Большое значение для формирования высокой приверженности лечению имеет мотивация [71, 324]. Так в мета-анализе 17 РКИ был определен вклад мотивационного консультирования в приверженность лечению у больных, перенесших ИМ [294]. Характеристиками, которые были в значительной степени связанными с высокой приверженностью лечению, являлись телефонное мотивационное консультирование научными работниками и медсестрами, а также групповое мотивационное консультирование в непрерывном режиме с определенной периодичностью.

В другом мета-анализе 16 РКИ была оценена роль мотивационного собеседования, которое представляет собой совместный разговорный стиль для укрепления мотивации человека и его стремления к изменениям, у больных перенесших ИМ [440]. Величина объединенного эффекта мотивационного консультирования для повышения приверженности лечению при ИМ была статистически значимой и составила 0,12 (95%ДИ=0,05-0,20), I2 = 1%). Вмешательства по поводу ИМ, которые проводились исключительно лицом к лицу, были более эффективными, чем те, которые проводились по телефону (β=0,270, 95%ДИ=0,041-0,498).

В одном из последних систематических обзоров, в который было включено 54 РКИ, влияние мотивационного консультирования на приверженность лечению было оценено отдельно или в сочетании с другими вмешательствами, и различалось по методу проведения (например, лицом к лицу, по телефону), уровню воздействия (продолжительность, количество сеансов) и характеристикам консультанта (профессия, обучение) [298]. Большинство РКИ было проведено в области инфекционных заболеваний (n=16), кардиологии (n=14), психиатрии (n=8) и эндокринологии (n=7). При мотивационном консультировании приверженность лечению статистически значимо повышалась в 23 РКИ, а другие клинические исходы были улучшены в 19 РКИ (например, симптомы заболевания). Авторы делают вывод, что мотивационное консультирование – это важный современный подход к поддержке приверженности лечению с растущей доказательной базой в нескольких клинических областях и дальнейшим потенциалом адаптации к различным условиям.

1.1.8.3. Обучение пациента

Обучение пациента – еще один важнейший метод повышения приверженности больного, как немедикаментозным, так и медикаментозным рекомендациям [55, 181, 188, 370].

Терапевтическое обучение пациентов направлено на то, чтобы дать пациентам возможность эффективно управлять своим здоровьем, что обеспечит улучшение прогноза, как представлено в систематическом обзоре Correia J.C, et al. [102]. Авторы обзора показали, что образовательные программы не только улучшают поведение пациента в отношении здоровья, но и исходы заболеваний и качество жизни среди различных групп пациентов.

Мета-анализ РКИ показал, что терапевтическое обучение больных с хроническими заболеваниями было эффективно в улучшении исходов (ОР=0,48; 95%ДИ=0,38-0,57), соблюдении режима лечения (ОР=0,73; 95%ДИ=0,46-1,002), обогащении знаниями (ОР=1,22; 95%ДИ=0,79-1,65), увеличении самоконтроля приверженности (ОР=0,43; 95%ДИ=0,30-0,56) и улучшении психологического здоровья (ОР=-0,41; 95%ДИ от -0,53 до -0,29). Эта эффективность была последовательной в различных форматах обучения (индивидуальной, групповой и электронной) и обучающих (неспециалисты против специалистов) [101]. Авторы делают вывод, что гибкость в выборе способа обучения и разработке учебных программ дает заинтересованным сторонам возможность расширить мероприятия терапевтического обучения в медицинских учреждениях.

В мета-анализе 22 РКИ была дана оценка влияния обучения пациентов в рамках программы реабилитации по сравнению с обычным уходом на смертность, заболеваемость, качество жизни и расходы на здравоохранение у пациентов с ИБС [57]. Были получены некоторые доказательства снижения ОР смертельных и/или нефатальных сердечно-сосудистых событий, связанным с обучением больных, улучшения качества жизни.

Таким образом, приверженность лечению – один из важнейших факторов в первичной и вторичной профилактике ССЗ. Низкая приверженность рекомендациям является одной из основных причин неэффективности терапии, что ухудшает качество жизни и прогноз больных с сердечно-сосудистыми ФР.

Одним из сложных и дискуссионных вопросов приверженности является объективное определение ее уровня. Ни один из методов не дает корректной оценки уровня приверженности, поэтому рекомендуется использовать несколько приемов с учетом индивидуальных особенностей больных. Для интегральной оценки приверженности к немедикаментозным вмешательствам ВОЗ и Европейское общество кардиологов предложили индекс приверженности здоровому образу жизни (ИПЗОЖ) в первичной профилактике ССЗ.

Выбор немедикаментозных вмешательств для снижения ССР определяется не только показателями ЗОЖ, но и характеристиками изучаемой популяции. Критерии и целевые значения индикаторов, структура компонентов ЗОЖ существенно различается между исследованиями. В настоящее время назрела необходимость оценки наличия стресса с позиций риска развития ССЗ, а его отсутствие, включения, как компонента ЗОЖ.

При выявлении причин низкой приверженности к лечению насчитывается более 250 факторов. Эффективными подходами к улучшению приверженности были признаны факторы, связанные с терапией (упрощение приема препаратов), обучение, мотивационное и поведенческое консультирование, напоминания и финансовые стимулы.

Модель высокой приверженности лечению в промышленной медицине, основанная на финансовых стимулах, таких как опасения снижения стабильно высокой заработной платы или увольнений при несоблюдении профилактических рекомендаций и недостижении целевых показателей здоровья, не изучалась в первичной профилактике в плане снижения риска развития ПОМ и ССЗ.

1.2. Сердечно-сосудистая смертность, структура факторов сердечно-сосудистого риска у лиц трудоспособного возраста и развитие кардиваскулярных заболеваний

1.2.1. Сердечно-сосудистая смертность среди лиц трудоспособного возраста

Увеличение продолжительности жизни является приоритетным направлением политики любой страны мира, а показатели динамики смертности являются индикатором состояния здоровья нации [14, 39]. Более половины населения в мировой популяции – это трудоспособное население.

Высокий уровень смертности в трудоспособном возрасте неизбежно приведет к снижению продолжительности жизни [7].

За 10 лет структура причин смертности среди лиц трудоспособного возраста в России претерпела значительные изменения: до 2008 года на первом месте среди причин смерти были внешние причины, начиная с 2008 года, болезни системы кровообращения стали главной причиной смертельных исходов [15].

Несмотря на успехи в лечении ССЗ, показатели смертности среди лиц трудоспособного возраста в России выше, чем в ряде стран Европы [43], и увеличиваются с каждым годом [442]. Так в 2016 году доля лиц умерших в трудоспособном возрасте составила 23%, в 2021 году – около 30%, среди них 80% мужчин. В структуре причин смертности трудоспособного населения России основными причинами на протяжении ряда лет являются болезни системы кровообращения (около 30%), среди них ИБС составляет 46% [41].

Следовательно, первичная профилактика ССЗ среди лиц трудоспособного возраста является стратегической задачей здравоохранения Российской Федерации по сохранению трудового потенциала, а неуклонный рост факторов ССР среди данной популяции, низкая приверженность их коррекции требует разработки новых подходов ранней диагностике болезней системы кровообращения и своевременного лечения.

1.2.2. Распространенность компонентов здорового образа жизни в целом и риск развития ССЗ

По оценкам исследователей на низкую приверженность ЗОЖ в 2017 году во всем мире приходилось более 23 миллионов смертей и 36,5% лет жизни с поправкой на инвалидность [363]. Кроме того, принятие ЗОЖ, включая предотвращение курения и чрезмерного потребления алкоголя, а также поддержание здорового питания, оптимального веса и адекватной физической активности, является наиболее экономически эффективной стратегией профилактики неинфекционных заболеваний [411]. Следовательно, определение распространенности комбинированных факторов образа жизни и их взаимосвязь со смертностью и заболеваемостью ССЗ имеет жизненно важное значение для разработки политики в области здравоохранения и распределения медицинских ресурсов.

Традиционные факторы ССР хорошо известны, распространенность, их структура и взаимосвязь с прогнозом зависят от возраста и географической зоны [48, 73, 310].

Так в мета-анализе 10 проспективных наблюдательных исследований среди 5263 взрослых в возрасте от 26 до 66 лет распространенность курения составила от 4,7% до 90% [169]. При этом распространенность курения была невысокой в Бангладеш и Танзании; а США, Пакистан и Румыния имели значительно более высокий процент заядлых курильщиков: 44,2%, 43,1% и 63,02% соответственно с самой высокой распространенностью до 80% среди нигерийских курильщиков-мужчин. Распространенность АГ была самой высокой – 65% среди мужчин из Танзании и Великобритании. Увеличение возраста (более 45 лет) было в значительной степени связано с повышением АД. Распространенность АГ среди мужчин и женщин составила 20,2% против 16,5%, 32,5% против 30,4% и 25% против 16,4% среди пакистанского, индийского и нигерийского населения соответственно. Повышенный уровень общего холестерина (ОХС), низкий уровень ХС ЛПВП и высокий уровень ХС ЛПНП был обнаружен у 39%, 22% и 6% пациентов соответственно в Великобритании и США. В Индии распространенность увеличения уровня ОХС была сравнительно низкой и составила 25%, но повышение ХС ЛПНП было выявлено в 36,9% случаев. Учитывая, что в мета-анализе возраст популяции от 26 до 66 лет, распространенность ожирения во многих странах была относительно низкой: в США – 5,13%, в Бангладеш – 8,7%, в Индии – 12%, в остальных странах – от 20% до 51%. Распространенность семейного анамнеза факторов ССР в зависимости от географической зоны была в широких пределах: от 4% до 53%.

1.2.3. Артериальная гипертония, ожирение и курение: распространенность в трудоспособном возрасте и риск развития ССЗ

В мета-анализе 17 наблюдательных исследований, в который было включено 4,5 миллионов человек в возрасте от 18 до 45 лет при средней длительности наблюдения 14,7 лет, было обнаружено, что молодые люди с нормальным АД имели повышенный ОР сердечно-сосудистых событий по сравнению с людьми с оптимальным АД (ОР 1,19, 95%ДИ=1,08-1,31) [169]. Была найдена градуированная прогрессивная связь между категориями АД и повышенным риском сердечно-сосудистых событий (высокое нормальное АД – ОР 1,35, 95%ДИ=1,22=1,49; АГ 1 степени – ОР 1,92, 95%ДИ=0,68-2,19; АГ 2 степени – ОР 3,15, 95%ДИ=2,31-4,29). Аналогичные результаты наблюдались для риска развития ИБС и инсульта.

В наблюдательном исследовании CARDIA (Coronary Artery Risk Development in Young Adults) было определено, что у взрослых в возрасте до 50 лет САД у чернокожих и ДАД у лиц белой расы были наиболее надежными предикторами будущих сердечно-сосудистых событий [425]. В среднем возрасте САД в обеих расах было связано с ОР развития кардиоваскулярных событий.

Распространенность факторов ССР в РФ в возрасте 20-64 лет было представлено в большом эпидемиологическом исследовании ЭССЕ-РФ 1 и 2 (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации) в 17 регионах с 2013 года с включением более 26 тысяч мужчин и женщин [5, 21, 42].

По данным ЭССЕ-РФ в 2021 году было определено, что распространенность АГ (АД≥140/90 мм рт.ст. и/или прием антигипертензивных препаратов) возросла в популяции 20-64 года до 44% по сравнению с 2014 годом [4, 5]. В 2017 году в ЭССЕ-РФ-2 распространенность АГ составила 45,2% [3]. Данные о распространенности АГ и контроле АД среди лиц трудоспособного возраста при высокой приверженности лечению отсутствуют.

Возможной причиной увеличения распространенности АГ среди лиц 20-64 года в исследовании ЭССЕ-РФ можно считать увеличение распространённости ожирения, оцененного по ИМТ, регистрирующегося у каждого четвертого мужчины, 6,7% мужчин трудоспособного возраста имеют лишний вес [206]. По данным исследования ЭССЕ-РФ 2 распространенность ожирения, оцененная по ОТ, в РФ составила 55%, а по ИМТ – 33,4% [13].

На основании трех популяционных исследований, выполненных в различное время, было определено, что в российской популяции за 20-летний период наблюдения среди мужчин стандартизованная по возрасту распространенность курения снизилась с 59,8% (1993 г.) и 58,8% (2002-2004 гг.) до 39,0% в 2013 г., среди женщин наблюдалось увеличение частоты курения с 9,1% (1993 г.) и 8,4% (2003 г.) до 13,6% (2012-2014 гг.) [2].

Данных о частоте отказа от курения при создании условий для высокой приверженности рекомендациям не представлено.

Курение взаимосвязано не только с риском развития ИБС и периферического атеросклероза, но и ХСН, фибрилляции предсердий (ФП), аневризм брюшного отдела аорты [60, 61, 62, 70].

1.2.4. Дислипидемия: распространенность в трудоспособном возрасте и риск развития ССЗ

Анализ распространенности нарушений липидного спектра в российской популяции в трудоспособном возрасте 25-64 года также представлен в исследовании ЭССЕ-РФ [11, 29]. Так распространенность гиперхолестеринемии (уровень ОХС равен или выше 5,0 ммоль/л) составила 58,4±0,34% и увеличивалась с возрастом в 2 раза. Распространенность увеличения ХС ЛПНП выше 3 ммоль/л составила 59,7±0,34%, увеличиваясь с возрастом от 39,8±0,74% до 74,5±0,54%; снижения ХС ЛПВП – 19,5±0,28%, увеличиваясь с возрастом от 18,1±0,58% до 21,7±0,51%; увеличения ТГ – 22,8±2,60%.

Хорошо известно, что дислипидемия является важнейшим фактором риска развития ССЗ [66, 286].

Данные о распространенности дислипидемии и контроле показателей липидного спектра при высокой приверженности липидкорригирующей терапии в наблюдательных исследованиях в рамках первичной профилактики не представлено.

Имеются сведения по данному вопросу в РКИ, которые представляют модель высокой приверженности терапии, отличающейся от реальной клинической практики [138, 160, 323, 382].

По данным мета-анализа 22 РКИ и 4 наблюдательных исследований приверженность статинам составила более 90%, что привело в первичной профилактике у лиц без ССЗ в анамнезе к снижению ОР смертности от всех причин на 8% (95%ДИ=0,87-0,98), инсульта – на 22% (95%ДИ=0,68-0,90), инфаркта миокарда – на 33% (95%ДИ=0,60-0,75) и комбинированных сердечно-сосудистых исходов – на 28% (95%ДИ=0,64-0,81) [95].

1.2.5. Генетические мутации: распространенность в трудоспособном возрасте и риск развития ССЗ

Был проведен систематический обзор маркеров Общегеномной ассоциативной платформы, связанных с сердечно-сосудистыми исходами или другими фенотипами, которые представляют собой общие установленные ФР сердечно-сосудистых исходов [172]. Было найдено 28 независимых генетических мутаций, взаимосвязанных с ИБС, ИМ, ФП и трепетанием предсердий (ТП), удлинением интервала QT, а также с сахарным диабетом 2 типа, ИМТ, уровнями ХС ЛПВП и ХС ЛПНП, никотиновой зависимостью. Несмотря на очень многообещающие сигналы с точки зрения статистической значимости, доказательства улучшения сердечно-сосудистого прогнозирования с помощью определенных маркеров, полученных в результате исследования, не известны. Клиническое использование таких маркеров в настоящее время будет преждевременным.

В мета-анализе наблюдательных исследований, в который было включено 1,3 миллиона участников, были обнаружены 106 новых частых генетических мутаций, ассоциированных с АД, и 87 редких [367]. Их связь с кардиоваскулярным прогнозом еще не определена.

В настоящее время наиболее изучены мутации генов РААС с риском развития ССЗ [182].

Так в мета-анализе 46 наблюдательных исследований, в котором оценивалось влияния полиморфизма гена ангитензинпревращающего фермента (АПФ) I/D на активность плазменного АПФ и кардиоваскулярный прогноз [51]. Активность плазменной концентрации АПФ была увеличена от 21% до 71%, что привело к увеличению ОР инфаркта миокарда и ИБС на 47% и 29% соответственно. Риск ишемического цереброваскулярного заболевания не был повышен.

В мета-анализе 23 случай-контроль исследованиях полиморфизм гена АПФ D/D был взаимосвязан с увеличением риска развития ФП на 61% [248].

Ген AGT (генотипы T/T, T/C, C/C) кодирует белок ангиотензиноген – сывороточный глобулин, вырабатываемый клетками печени, из которого под действием ренина образуется ангиотензин I [270]. Генотипы гена AGT взаимосвязаны с риском развития АГ, ИБС и ХСН.

Полиморфизм гена гуаниннуклеотидсвязывающего белка бета-3 (GNB3) (генотипы C/C, C/T, T/T) ответственен за дифференцировки лимфобластов и фибробластов, сигнальную фибротическую активность в тканях, и также взаимосвязан с возникновением факторов ССР (АГ, ожирение, предиабет), ГЛЖ, сахарным диабетом (СД) 2 типа [321, 325, 347, 435].

Полиморфизм гена метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) (генотипы A/A, A/C, C/C) участвует в метаболизме метионина и регуляции гомоцистеина, определяет генетическую предрасположенность к АГ, ИБС, ИМ, инсульту, артериальным тромбозам [148, 150, 263].

Известно, что полиморфизм гена метионин-синтазы-резуктазы (MTRR) (генотипы A/A, A/G, G/G) изменяет регуляцию фолатного цикла и обуславливает генетическую предрасположенность к развитию гипергомоцистеинемии и ассоциированных с ней атеросклеротических ССЗ [198, 199, 256, 284].

Ген ApoE – генетический маркер, связанный с метаболизмом липопротеинов в целом, а его полиморфизм может негативно влиять на риск развития не только атеросклероза любых локализаций, но даже СД 2 типа, когнитивных нарушений и деменции [46, 187, 255, 254].

Полиморфизм гена PPARα (генотипы C/C, C/G, G/G) обладает генетической предрасположенностью к ожирению, предиабету, к СД 2 типа [157, 333, 424, 430].

1.2.6. Нетрадиционные факторы сердечно-сосудистого риска, в том числе связанные с трудовой деятельностью: распространенность и риск развития ССЗ

Кроме традиционных факторов ССР в настоящее время изучаются и нетрадиционные факторы, которые могут оказать негативное влияние на риск развития кардиоваскулярных событий.

У женщин, например, гестационный СД, ранняя и преждевременная менопауза являются предикторами риска ИБС, ишемического и геморрагического инсультов, смертельных исходов, а также АГ, дислипидемии, нарушений углеводного обмена [239, 289].

В исследовании случай-контроль Fukai K. et al. изучались риски ССЗ, связанные с конкретными профессиями при использовании общенациональных многоцентровых больничных данных реестра из стационарного клинико-профессионального обследования [137]. Анализ включал 539110 случаев контроля и 23792 случая (инфаркт головного мозга, внутримозговое/субарахноидальное кровоизлияние, ИМ) в возрасте ≥ 20 лет. Водители автотранспорта, работники сферы питания, рыболовецкого транспорта, строители-монтажники, инженеры-строители и другие работники, профессии которых связаны с физическим трудом, работники рыболовства имели выше риск всех типов инсультов. Следовательно, результаты продемонстрировали связь между конкретными профессиями и риском заболеваемости ССЗ и показали, что риск может варьироваться в зависимости от профессии. Аналогичные данные были получены в наблюдательном исследовании Habu M. et al. [155].

Мета-анализ 12 наблюдательных исследований продемонстрировал, что сменная работа по сравнению с работой в дневное время увеличивала ОР метаболического синдрома, как фактора ССР, более чем в 2 раза (ОР 2,17; 95%ДИ=1,31-3,60; I2=82%) [360]. Mentzelou M. et al. в систематическом обзоре объяснил эту взаимосвязь циркадными часами, которые генерируют циркадные ритмы, поддерживающиеся внутренними системами синхронизации в организме [260]. При этом метаболические, клеточные, поведенческие и физиологические процессы регулируются циркадными часами в координации с экологическими сигналами.

Одним из дискуссионных вопросов является вопрос о том, какое влияние высокая приверженность ЗОЖ может оказать на риск ССЗ при длительной и интенсивной рабочей нагрузке. В мета-анализе 7 наблюдательных исследований было найдено, что 10-летняя заболеваемость ИБС среди участников с длительной, интенсивной рабочей нагрузкой и ЗОЖ (14,7 на 1000) была на 53% ниже, чем среди людей с теми же особенностями трудовой деятельности и низкой приверженностью рекомендациям ЗОЖ (31,2 на 1000) [200]. Таким образом, предполагается, что ЗОЖ может значительно снизить риск ССЗ среди людей с длительной и интенсивной рабочей нагрузкой.

Таким образом, структура традиционных ФР, включающая АГ, курение, ожирение, недостаточное потребление овощей и фруктов, большое потребление соли, низкая физическая активность, и их взаимосвязь с ССЗ у лиц трудоспособного возраста изучена недостаточно. Роль стресса в развитии АГ, ИБС, инсультов признается многими исследователями, но оценка его уровня и возможности коррекции, особенно среди лиц молодого и среднего возраста, является дискуссионным вопросом. Предполагается, что наличие генетических мутаций, является важных предиктором развития как ССЗ, так и факторов ССР, таких как АГ, дислипидемия, ожирение и нарушения толерантности к углеводам. Тем не менее нет данных о роли полиморфизмов генов в развитии ССЗ при высокой приверженности лечению в первичной профилактике. Также остается дискуссионным вопрос о том, насколько высок вклад нетрадиционных факторов, в том числе связанных с трудовой деятельностью, в развитие ССЗ при высокой приверженности медикаментозным и немедикаментозным рекомендациям.

1.3. Предикторы развития гипертрофии левого желудочка у лиц трудоспособного возраста с факторами сердечно-сосудистого риска в зависимости от приверженности к лечению

1.3.1. Распространенность гипертрофии левого желудочка в зависимости от наличия факторов сердечно-сосудистого риска и методов оценки

Традиционным подходом в реальной клинической практике к верификации ГЛЖ преимущественно у больных АГ является выявление ее диагностических критериев при выполнении электрокардиографии (ЭКГ).

Систематический обзор 26 наблюдательных исследований, в котором для диагностики ГЛЖ использовались 15 электрокардиографических критериев у 40 444 нелеченых и леченых лиц с АГ (85% белой расы, 47% мужчин, 32% с ожирением, 28% с СД 2 типа и 22% пациентов с ССЗ), показал, что распространенность ГЛЖ последовательно варьировала в зависимости от этих показателей от 0,6-40,0% и в среднем составила 18% в популяции. Половой анализ в 5 из 26 исследований (12084 пациента) показал среднюю распространенность ГЛЖ 24% у мужчин и 16% у женщин без статистически значимых различий [108]. Авторы сделали вывод, что ГЛЖ, оцененная с помощью ЭКГ, подчеркивает роль данного метода диагностики как исследования первой линии для выявления субклинических повреждений сердца и оптимизации контроля АД у пациентов с АГ для предупреждения ее развития.

В систематический обзор Cuspidi C. et al. было включено 30 наблюдательных исследований, в которых приняли участие 37700 леченых и нелеченых гипертоников (80,3% белой расы, 52,4% мужчин, 9,6% больных с СД 2 типа, 2,6% с ССЗ) [105]. ГЛЖ определялась по 23 эхокардиографическим критериям. Ее распространенность варьировала в зависимости от выбора критериев диагностики от 36% до 41%. Эксцентрическая ГЛЖ была более частым фенотипом, чем концентрическая (диапазон 20,3-23,0% против 14,8-15,8% соответственно). Несмотря на улучшение управления АГ за последние десятилетия, ГЛЖ остается очень частым маркером повреждения сердца среди гипертоников.

Данные о распространенности ГЛЖ у лиц молодого и среднего возраста ограничены.

В мета-анализе Sinha M.D. et al. имеются сведения о распространенности ГЛЖ у детей и молодых лиц [354]. Общая распространенность ГЛЖ составила 30,5% (95%ДИ=27,2-33,9), но показатель неоднородности был высокий (I^2 = 84%).

Одним из важных клинических вопросов является необходимость выполнения ЭхоКГ у больных АГ с нормальной ЭКГ для выявления ГЛЖ.

В наблюдательное исследование Nardi E. et al. было включено 440 больных АГ без ССЗ, СД 2 типа и ХБП в анамнезе и без ЭКГ-критериев ГЛЖ [281]. Распространенность ГЛЖ составила 8,18% (95%ДИ=5,97-11,1%). Множественный регрессионный анализ показал, что единственной переменной, независимо связанной с ГЛЖ, была продолжительность гипертонии. Авторы предлагают выполнять ЭхоКГ для верификации ГЛЖ при нормальной ЭКГ у больных АГ с более высокой ее продолжительностью.

Имеются сведения о том, что чем более выражена ГЛЖ (толщина межжелудочковой перегородки 15 мм и более) у больных АГ, тем хуже прогноз. По данным ретроспективного наблюдательного исследования Apitz A. et al. среди 400 больных АГ более половины пациентов имели аномальную геометрию ЛЖ (52,5%) и 7,3% - тяжелую ГЛЖ [58]. У пациентов с более выраженной ГЛЖ чаще наблюдалась неконтролируемая АГ, несмотря на комбинированное антигипертензивное лечение. Индекс Соколова-Лайона, как считают авторы, недостаточен для обнаружения ГЛЖ.

Информация о частоте развития ГЛЖ при высокой приверженности лечению в реальной клинической практике практически отсутствует. Распространенность ГЛЖ у леченных больных АГ в РКИ, которые представляют собой модель высокой приверженности определенному лечению, также имеет значительную вариабельность. Так в РКИ ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial и TRANSCEND (Telmisartan Randomized AssessmeNt Study in aCE iNtolerant subjects with cardiovascular Disease) распространенность ГЛЖ у гипертоников высокого ССР при включении их в исследование составила 12,4%, в РКИ TRANSCEND – 12,7% [391].

1.3.2. Предикторы развития гипертрофии левого желудочка у больных трудоспособного возраста при наличии факторов сердечно-сосудистого риска

АГ является одним из основных факторов риска развития ГЛЖ [290, 426].

Развитие ГЛЖ имеет различные взаимоотношения с фенотипами АГ. Так мета-анализе 12 наблюдательных исследований предоставлена информация о субклинических изменениях сердца у пациентов с нелеченой маскированной АГ [110]. Индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) статистически значимо был выше у лиц с нелеченой маскированной АГ по сравнению с нормотензивными пациентами и больными с контролируемой АГ.

Ожирение взаимосвязано с развитием ГЛЖ, как у больных с АГ, так и без нее [273, 275].

Имеются сведения о том, что воздействие употребления табака и интенсивность курения были связаны с ГЛЖ и у трудоспособного населения [299].

Ряд коморбидных заболеваний взаимосвязаны с риском развития ГЛЖ.

Известно, что СД 2 типа является фактором риска ГЛЖ [93, 300].

Принципиально важные данные были получены в одном из последних наблюдательных исследований, которые продемонстрировали, что связь между СД 2 типа и ГЛЖ является двунаправленной, но риск развития СД 2 типа при ГЛЖ выше, чем риск развития ГЛЖ при наличии СД 2 типа [246].

Имеются сведения о том, что риск ГЛЖ связан с бронхиальной астмой, хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и обструктивным апноэ сна [107, 119, 305].

Подагра и бессимптомная гиперурикемия в ряде исследований взаимосвязаны с риском развития ГЛЖ [47, 79].

Мета-анализ наблюдательных исследований Fei S.H. et al. продемонстрировал диагностическая ценность микроРНК у больных АГ не только для риска развития ГЛЖ, но и для ее верификации [134].

При оценке характеристик больных АГ и ГЛЖ в РКИ LIFE (Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension) в возрасте 55-80 лет, среди которых 70% получали постоянную антигипертензию терапию более 6 месяцев, были определены предикторы ГЛЖ при высокой приверженности лечению [112]. Было найдено, что у этих пациентов с высокой приверженностью лечению статистически чаще регистрировался избыточный вес (средний ИМТ 28,0 кг/м2), СД 2 типа (12,3%), дислипидемия (18,0%) и симптомы или признаки ИБС, которые могут быть расценены, как предикторы ГЛЖ.

В последние годы выполнено много исследований, которые определяют вклад гомозиготного полиморфизма ряда генов в развитие ГЛЖ.

В исследовании Mocan O. et al. продемонстрирована попытка создать дифференцированную модель анатомической и функциональной адаптации к АГ в отношении генетических вариантов генов, участвующих в системе РААС (генотипы M235T-AGT, I/D-ACE, A1166C-R1AngII, A3123C-R2AngII и G83A-REN) [265]. Результаты исследования показали, что ни один конкретный ген не был связан с увеличением ММЛЖ, но полиморфизм A3123C-R2AngII был связан с неконцентрическим типом ремоделирования левого желудочка.

Для прогнозирования развития и раннего выявления ГЛЖ у больных АГ в ряде исследований предлагается построение номограмм или математической модели, как с включением ЭКГ, так и ЭхоКГ- критериев, а также клинико-анамнестических данных (возраст, пол, уровень образования, продолжительность гипертонии, САД и ДАД, СКФ, продолжительность сна, потребление чая, Корнельское произведение по ЭКГ [226]. Интегрированная номограмма была клинически полезной в диапазоне пороговых значений 10-50% и являлась удобным и надежным инструментом, который позволяет рано идентифицировать пациентов с АГ и высоким риском ГЛЖ, и может помочь врачам в принятии решений.

1.3.3. Прогноз больных с гипертрофией левого желудочка при наличии факторов сердечно-сосудистого риска

Общеизвестно, что наличие ГЛЖ ассоциируется с неблагоприятным прогнозом у больных АГ. Выраженность взаимосвязи зависит от диагностических критериев ГЛЖ.

В мета-анализе 9 наблюдательных исследований с участием 41870 пациентов с АГ показал, что наличие ГЛЖ, оцененной по индексу Соколова-Лайона по ЭКГ, увеличивало ОР общей смерти на 30% (95%ДИ=1,01-1,66), по Корнельскому произведению – на 31% (95%ДИ=0,97-1,78) [431]. Кроме того, ОР основных сердечно-сосудистых событий возрастал на 53% (95%ДИ=1,27-1,86) по критерию Соколов-Лайона и на 46% (95%ДИ=1,22-1,76) – по критерию Корнельского произведения на ЭКГ. Соответственно, этот мета-анализ продемонстрировал, что различные ЭКГ-критерии ГЛЖ дают отличающиеся значения в прогнозировании смертности от всех причин и сердечно-сосудистых событий у пациентов с АГ.

Наличие ГЛЖ, верифицированной по ЭхоКГ-критериям, как было определено в наблюдательном исследовании Movahed M.R. et al., также взаимосвязано с увеличением ОР общей смертности на 39% (95%ДИ=1,10-1,74) по сравнению с группой пациентов с нормальной толщиной стенки левого желудочка (ЛЖ) и поправкой на другие факторы риска [272].

Имеются сообщения о том, что наличие ГЛЖ связано с наджелудочковыми и желудочковыми аритмиями, но эти ассоциации чаще представляются в описательных обзорах. В Кохрейновском мета-анализе 10 наблюдательных исследований с включением 27141 пациентов у больных с ГЛЖ наджелудочковые аритмии развились у 11,1% по сравнению с 1,1% среди пациентов без ГЛЖ ($p<0,001$). ОР развития таких нарушений сердечного ритма был в 3,4 раза больше у больных с ГЛЖ (ОР 3,39, 95%ДИ=1,57-7,31), чем у пациентов с нормальной толщиной стенок ЛЖ [90]. Желудочковые нарушения ритма у больных ГЛЖ составили 5,5% по сравнению с 1,2% у пациентов без ГЛЖ ($p<0,001$). ОР развития таких нарушений сердечного ритма был в 2,8 раза больше у больных с ГЛЖ (ОР 2,83, 95%ДИ=1,78=4,51). Авторы уточняют, что частота и стремление врача к выявлению нарушений ритма сердца у больных ГЛЖ низкие, что занижает риск сердечно-сосудистых событий у данной категории больных.

В мета-анализе 16 наблюдательных когортных исследований (133091 человек) определялась ассоциация ГЛЖ и ФП, особенно предсказательная и прогностическая роль увеличения толщины стенок ЛЖ [417]. Наличие ГЛЖ увеличивало ОР развития ФП почти в 1,5 раза (ОР=1,46, 95%ДИ=1,32-1,60). У пациентов с ФП и ГЛЖ значительно возрастал ОР общей смерти в течение 3,95 лет (ОР=1,60, 95%ДИ=1,42-1,79) и частоты и длительности пароксизмов ФП (ОР=1,45, 95%ДИ=1,20-1,76), чем у больных без ГЛЖ. После катетерной абляции при наличии ГЛЖ с большей вероятностью рецидивировали пароксизмы ФП (ОР=1,58, 95%ДИ=1,27-1,95).

ГЛЖ является сильным независимым ФР внезапной сердечной смерти независимо от этиологии и тяжести симптомов [145]. Как концентрическая, так и эксцентрическая ГЛЖ, а также более раннее концентрическое ремоделирование левого желудочка без ГЛЖ связаны с повышенным риском внезапной сердечной смерти.

Однако в обзоре 55 мета-анализов наблюдательных и 31 РКИ о ФР развития внезапной сердечной смерти и защитных механизмах, представленном в работе Tsartsalis D. et al., ГЛЖ не продемонстрировала предсказательное значение для риска внезапной сердечной смерти [379].

В последние годы появляются данные о том, что ГЛЖ взаимосвязана с развитием когнитивных нарушений, в меньшей степени деменции.

Мета-анализ 18 наблюдательных исследований показал повышенный риск когнитивных нарушений среди лиц с ГЛЖ в популяционных исследованиях (9 исследований; 28 648 лиц; ОР: 1,40, 95%ДИ=1,18-1,66) и исследованиях среди больных АГ (3 исследования; 1262 больных; ОР: 2,14, 95%ДИ=1,39-3,30) [143]. Взаимосвязь была сильнее при оценке ГЛЖ с помощью ЭхоКГ, а не ЭКГ, с поправкой на АГ и уровень АД.

У каждого третьего больного с АГ и ГЛЖ развивается ХСН преимущественно с сохраненной фракцией выброса (ФВ) ЛЖ, как было показано в РКИ NIL-CHF (Nurse-led Intervention for Less Chronic Heart Failure) [87].

По мере увеличения индекса ММЛЖ (ИММЛЖ) возрастает и риск развития ХБП и ее прогрессирования [280].

1.3.4. Профилактика гипертрофии левого желудочка при наличии факторов сердечно-сосудистого риска без ассоциированных клинических состояний

Имеется многочисленное количество исследований, посвященных выбору эффективных стратегий, направленных на регресс ГЛЖ.

Однако исследования, направленные на профилактику ГЛЖ, крайне ограничены, и таким подходам уделяется недостаточное внимание в первичной профилактике ССЗ, особенно у лиц трудоспособного возраста.

Но и те исследования, которые выполнены, не всегда демонстрируют успешный результат. Так долгосрочное вмешательство в образ жизни, как было определено в РКИ Look AHEAD (Action for Health in Diabetes), статистически значимо не снижало риск ГЛЖ, оцененной по ЭКГ-критериям, и не обеспечивало ее регресс у взрослых с избыточным весом и ожирением, с СД 2 типа [83].

Тем не менее мета-анализ 5 наблюдательных исследований выявил, что антигипертензивная терапия в сочетании с физическими упражнениями может уменьшить ММЛЖ у больных, поэтому авторы рекомендуют рассмотреть такую комбинированную терапию для профилактики и лечения ГЛЖ при повышении АД [113].

В одном из РКИ оценивалось влияние подавления стресса с помощью метода трансцендентальной медитации на профилактику ГЛЖ у взрослых афроамериканцев с гипертонией [340]. В исследование было включено 85 взрослых афроамериканцев (средний возраст 52,8 года), которые случайным образом были распределены в 2 группы: в группу по программе трансцендентальной медитации, либо в группу санитарного просвещения. Группа трансцендентальной медитации имела значительно более низкий ИММЛЖ по сравнению с группой санитарного просвещения (-7,55 г/м^2, 95%ДИ -14,78 до -0,34г/м^2). Хотя оба вмешательства показали значительное снижение АД без статистически значимых различий между группами.

Встает вопрос: какие медикаментозные вмешательства могут предупреждать развитие ГЛЖ при высокой приверженности лечению? Моделью высокой приверженности лечению могут быть рассмотрены РКИ.

В РКИ BENEDICT (Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial) у больных АГ и СД 2 типа сравнивалось два подхода к профилактике ГЛЖ: применение ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) – трандолаприла и антигипертензивной терапии без ИАПФ [327]. Лечение трандолаприлом в течение 36 месяцев обеспечивало снижение ОР ГЛЖ, оцененной по ЭКГ, на 65% (95%ДИ=0,18-0,68) с поправкой на заранее определенные базовые ковариаты в сравнении с терапией без ИАПФ. Авторы доказали, что ингибирование АПФ оказывает специфические защитные эффекты в отношении развития ГЛЖ.

В РКИ TRANSCEND у больных высокого ССР, которые не переносят ИАПФ, антагонист рецепторов ангиотензина II (АРА) – телмисартан в сравнении с плацебо уже через 2 года терапии привел к статистически значимому снижению ОР развития ГЛЖ [391]. В целом при использовании телмисартана ОР развития ГЛЖ снижался на 37% (95%ДИ=0,51-0,79). В РКИ ONTARGET при сравнении рамиприла с телмисартаном у больных высокого ССР снижение ОР развития ГЛЖ было сопоставимым.

В РКИ ROADMAP (Randomised OlmesArtan and Diabetes MicroAlbuminuria Prevention) АРА – олмесартан у больных АГ и СД 2 типа в течение 2 лет терапии в сравнении с плацебо продемонстрировал снижение ОР ГЛЖ по данным ЭКГ на 20,3% [308]. Этот эффект не был объяснен различиями в контроле АД.

В РКИ ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) 33 357 пациентов (в возрасте ≥ 55 лет) с АГ и по крайней мере с 1 другим фактором риска ИБС были рандомизированы на 3 группы в зависимости от выбора антигипертензивной терапии: хлорталидон, амлодипин или лизиноприл [68]. ГЛЖ, оцененная по ЭКГ, развилась лишь у 4% больных в течение 5 лет лечения независимо от выбора антигипертензивной терапии. Наличие ГЛЖ было связано с 29-98% увеличения ОР общей смертности, инфаркта миокарда, ИБС, инсульта и ХСН в многофакторном анализе Кокса.

Таким образом, основные классы антигипертензивных препаратов, за исключением бета-адреноблокаторов (БАБ) обладают защитными свойствами в отношении риска развития ГЛЖ. РКИ, или их субанализы, в которых бы изучались БАБ с позиций профилактики ГЛЖ, не проводились. Но при наличии ГЛЖ у больных АГ ряд авторов считают, что БАБ следует назначить с позиций профилактики ИБС, аритмий и внезапной сердечной смерти [207].

Несмотря на проведенные РКИ, одним из дискуссионных вопросов остается вопрос об интенсивности снижения АД у больных АГ с целью профилактики и регресса ГЛЖ. Так в РКИ SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial) было включено 8164 больных (средний возраст 67,9 года; 35,3% женщин; 31,2% чернокожих) с АГ, но без СД, которых рандомизировали на 2 группы: в первой группе целевым САД было АД <120 мм рт. ст.; во второй группе целью снижения САД было <140 мм рт.ст. [358]. Среди больных РКИ SPRINT (n=7559) интенсивное (по сравнению со стандартным) снижение САД было связано со снижением ОР ГЛЖ на 46% (95%ДИ=0,43-0,68).

Таким образом, распространенность ГЛЖ у больных АГ варьирует в широких пределах в зависимости от продолжительности и фенотипа АГ, приема антигипертензивной терапии и контроля АД, коморбидной патологии и используемых диагностических критериев для ее верификации. Распространенность ГЛЖ у больных трудоспособного возраста при высокой приверженности, как медикаментозным рекомендациям, так и рекомендациям ЗОЖ, не известна.

Традиционные факторы ССР являются предикторами развития ГЛЖ. Среди нетрадиционных факторов большую роль в развитии ГЛЖ играют гиперурикемия, активация цитокинового звена воспаления и маркеры фиброза, стресс и патологический полиморфизм генов. Предикторы развития ГЛЖ при высокой приверженности лечению у лиц трудоспособного возраста не изучались.

Наличие ГЛЖ увеличивает риск не только общей и внезапной сердечной смерти, но и риск ИБС, когнитивных нарушений и инсульта, аритмий, ХБП и ХСН.

Основные классы антигипертензивных препаратов, за исключением БАБ, способны предупреждать развитие ГЛЖ.

Остается дискуссионным вопрос о влиянии высокой приверженности немедикаментозным рекомендациям и приему лекарственным препаратам на предупреждение ГЛЖ и ССЗ в целом у лиц трудоспособного возраста с факторами ССР.

1.4. Предикторы развития хронической болезни почек у лиц трудоспособного возраста с факторами сердечно-сосудистого риска в зависимости от приверженности к лечению

1.4.1. Распространенность хронической болезни почек в зависимости от наличия факторов сердечно-сосудистого риска и методов оценки

О распространенности ХБП сообщается в большом количестве исследований по всему миру, что позволяет обобщить их результаты и получить информацию не только о глобальной распространенности ХБП в целом, но и в различных подгруппах пациентов и географических регионах.

В обзоре Mills K.T. et al., посвященном оценке распространенности и бремени ХБП, были объединены результаты 33 популяционных репрезентативных исследований, и сообщалось о стандартизованной по возрасту глобальной распространенности ХБП 1–5 стадий у лиц в возрасте ≥20 лет, составляющей 10,4% среди мужчин и 11,8% среди женщин [262] Стандартизированная по возрасту глобальная распространенность ХБП 3-5 стадии у взрослых в возрасте ≥20 лет в том же исследовании составила 4,7% у мужчин и 5,8% у женщин.

В систематическом обзоре и мета-анализе 100 наблюдательных исследований, включающих 6908440 пациентов, сообщалось о глобальной распространенности – 13,4% для всех стадий ХБП и 10,6% для стадий 3-5 стадий ХБП [162]. Распространенность отдельных стадий ХБП составила 3,5% (стадия 1), 3,9% (стадия 2), 7,6% (стадия 3), 0,4% (стадия 4) и 0,1% (стадия 5).

На основании результатов исследований, изучающих глобальную распространенность ХБП, общее число лиц, страдающих ХБП 1-5 стадий во всем мире, оценивается в 843,6 миллиона человек [174, 208].

За последние два десятилетия распространенность ХБП увеличивалась быстрее, чем других неинфекционных заболеваний [210, 276].

Распространенность ХБП варьирует в зависимости от выбора ее диагностического критерия. Так в систематическом обзоре Murton M.et al., включающем 10 наблюдательных исследований распространенность ХБП 3-5 стадий составила от 2% до 17% по уровню СКФ, с увеличением экскреции альбумина с мочой были лишь от 0,4% до 3,2% больных [277].

В одном из национальных регистров было показано, что распространенность ХБП, определяемая по СКФ и соотношению альбумина к креатинину мочи (Urine Albumin-to-Creatinine Ratio – UACR), оценивалась в 7,9% [179]. Распространенность альбуминурии (UACR ≥ 30 мг/г) у лиц с СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73м^2 достигла 5,7%.

Данные о распространенности ХБП в молодом и среднем возрасте ограничены. В одном из регистров было выявлено, что у лиц в возрасте 55 лет 38% имели АГ, 51% – СД 2 типа, 67% - 3 или 4 стадию ХБП [406].

Благодаря российскому эпидемиологическому исследованию ЭССЕ-РФ были получены данные о распространенности ХБП среди лиц трудоспособного возраста (24-65 лет) [34]. Нарушения фильтрационной функции почек оценивались на основании расчета СКФ по формуле СКФ-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). Распространенность ХБП среди лиц трудоспособного возраста составила 26,5%. Наиболее неблагоприятной была ситуация у больных с АГ, среди которых распространенность ХБП была в 2 раза выше по сравнению с лицами без АГ.

АГ тесно связана с ХБП [204]. Поэтому важно оценить распространенность ХБП в популяции больных с АГ.

Имеются сведения, что распространенность ХБП среди взрослого населения США с АГ составляла 35,8% по сравнению с ее распространенностью 14,4% у пациентов с предгипертонией и 10,2% у лиц без АГ [88].

Наряду с АГ причиной развития ХБП является СД. Мета-анализ 71 наблюдательного исследования из 30 разных стран с размерами выборки от 505 до 211132 человек показал, что ежегодная частота увеличения экскреции альбумина/белка с мочой колебалась в диапазоне от 1,3% до 3,8% при СД 1 типа [209]. Для СД 2 типа диапазон колебаний этого показателя составлял от

3,8% до 12,7%. В исследованиях, сообщающих о ежегодной частоте расчетной СКФ <60 мл/мин/1,73 м^2 с использованием формулы MDRD (Modification of Diet on Renal Disease), данный показатель варьировал от 1,9% до 4,3% в год. Ежегодная заболеваемость терминальной ХБП составила от 0,04% до 1,8%.

1.4.2. Предикторы развития хронической болезни почек у лиц трудоспособного возраста в зависимости от наличия факторов сердечно-сосудистого риска

Многочисленные традиционные факторы ССР влияют на развитие и прогрессирование ХБП, включая модифицируемые ФР, такие как ИМТ, курение и нефротоксические препараты, а также неизменяемые факторы, такие как возраст, пол, этническая принадлежность, семейный анамнез заболеваний почек и низкий социально-экономический статус [92, 208].

В одном из систематических обзоров была синтезирована информация из 14 исследований и представлены модели прогнозирования развития ХБП в здоровых популяциях на основе включения традиционных факторов ССР [152]. Были рассчитаны 36 различных моделей прогнозирования ХБП у здоровых лиц. Количество факторов, включенных в модели, варьировалось от 3 до 146. Одними из наиболее распространенных ФР ХБП, включенных в модели, были возраст, пол, СД 2 типа (гликированный гемоглобин, глюкоза в плазме натощак или анамнез диабета), функция почек (расчетная СКФ, протеинурия или альбуминурия), САД и ДАД или анамнез АГ и ожирение (ОТ или ИМТ).

Но прогностические модели могут искажать риск развития ХБП из-за взаимодействия традиционных атеросклеротических и нетрадиционных ФР.

В систематическом обзоре и мета-анализе наблюдательных когортных исследований и РКИ были рассмотрены 29 традиционных и нетрадиционных ФР развития ХБП [250]. В дополнение к установленным традиционным сердечно-сосудистым ФР, нетрадиционные ФР, такие как ГЛЖ, сывороточный альбумин, фосфат, мочевая кислота и гемоглобин были статистически значимы в связи с развитием или прогрессированием ХБП и сердечно-сосудистых событий.

Взаимосвязь повышения АД с риском развития ХБП не вызывает сомнений. Однако остается неясным вопрос, какой показатель, отражающий АГ, лучше всего предсказывает нарушение функции почек.

В одном из исследований наблюдение в течение 14 лет показало, что увеличение САД на 10 мм рт. ст. увеличивало риск ХБП на 11%, пульсового АД – на 14% [338]. Систолическое и пульсовое АД были самыми сильными предикторами ХБП с равными прогностическими возможностями.

Вариабельность АД в мета-анализе Yang L. et al. представлена, как предиктор прогрессирования ХБП [423]. В этот мета-анализ было включено 23 наблюдательных исследования. Увеличение вариабельности АД в течение суток увеличивало ОР прогрессирования ХБП на 21% (95%ДИ=1,09-1,33), развитие ее терминальной стадии на 8% (95%ДИ=1,08-1,30).

СД 2 типа является одним из самых сильных предикторов развития и прогрессирования ХБП. Так в мета-анализе 10 наблюдательных исследований с данными от более чем 5 миллионов участников, скорректированный ОР ХБП, связанный с СД 2 типа, составил 3,34 (95%ДИ=2,27-4,93) у женщин и 2,84 (95%ДИ=1,73-4,68) у мужчин [350]. Данные не показали никакой разницы в риске развития ХБП, связанном с СД, между полами (скорректированное соотношение ОР женщин и мужчин составило 1,14 (95%ДИ=0,97-1,34), за исключением терминальной ХБП. Скорректированное отношение ОР терминальной ХБП женщин и мужчин составило 1,38 (95%ДИ=1,22-1,55; I2=38,1%). Поэтому авторы высказали предположение, что женский пол может ускорить прогрессирование ХБП.

Хронический гломерулонефрит еще один сильный предиктор развития ХБП, но он не относится к факторам ССР, а является маркером почечных исходов.

Из традиционных факторов ССР следует отметить ожирение, как предиктор развития ХБП. В последнее время изучается вклад различных фенотипов ожирения в развитие ХБП. Недавно в РКИ были получены данные о том, что генетически обусловленное ожирение увеличивает риск развития ХБП [203].

В мета-анализе 16 наблюдательных исследований с общим количеством 4965285 участников по сравнению со здоровыми пациентами с нормальным весом ОР ХБП был выше при избыточном весе на 29% (95%ДИ=1,27-1,32), при «метаболически здоровом» (независимо от метаболического синдрома) ожирении – на 47% (95%ДИ=1,31-1,65) [184].

Показатели липидного спектра демонстрируют различную взаимосвязь с риском развития ХБП: от отсутствия до увеличения риска, как представлено в одном из РКИ [218]. Многофакторный анализ выявил, что увеличение концентрации ХС ЛПВП на 0,44 ммоль обеспечивало увеличение СКФ на 0,8% (95%ДИ=0,4-1,3) и снижало риск ХБП, оцененной по СКФ < 60 мл/мин/1,73 м^2, на 15% (95%ДИ=0,77-0,93). В исследовании не было получено никаких доказательств причинно-следственной связи между концентрацией ХС ЛПНП и ХБП. Также сомнительна связь между концентрацией ТГ и риском ХБП.

Курение, как фактор ССР, также взаимосвязан с риском развития ХБП. Так в мета-анализе 15 проспективных когортных наблюдательных исследований Xia J. et al. по сравнению с никогда некурящими, ОР развития ХБП для постоянно курящих составил 27% (95%ДИ=1,19-1,35), для курильщиков в настоящее время – 34% (95%ДИ=1,23-1,47), для бывших курильщиков – 15% (95%ДИ=1,08-1,23) [416]. Длительное курение увеличивало ОР терминальной ХБП на 51% (95%ДИ=1,24-1,84), при курении в прошлом – на 44% (95%ДИ=1,00-2,09), курение в настоящее время – на 91% (95%ДИ=1,39-2,64).

Является ли злоупотребление алкоголем предиктором развития ХБП – один из дискуссионных вопросов. Так в ретроспективное когортное наблюдательное исследование были включены пациенты в возрасте 20 лет и старше без ХБП, злоупотребляющие алкоголем или имеющие зависимость

[297]. Длительность наблюдения составила 3 года. Контрольная когорта была выбрана в соответствии с демографией целевой группы населения. По сравнению с пациентами в контрольной группе, у больных, злоупотребляющих алкоголем или имевших зависимость от него, после поправки на возраст, пол, сопутствующие заболевания ОР ХБП был увеличен на 62% (95%ДИ=1,46-1,81). Молодой возраст имел более высокую связь между изучаемыми состояниями.

Накоплено большое количество данных о том, что ССЗ, такие как ИБС, атеросклероз артерий нижних конечностей, ХСН, ФП, являются не только ФР неблагоприятного прогноза при ХБП, но проявляют предикторную значимость для риска развития нарушения функции почек [186, 241, 357].

Из других коморбидных заболеваний увеличение риска развития ХБП в 1,5 раза было выявлено при наличии неалкогольной жировой болезни печени по данным мета-анализа 9 наблюдательных исследований [253]. Наличие гипотиреоза также ассоциировано со снижением СКФ, как было представлено в РКИ [126].

Из лабораторных маркеров такой показатель, как соотношение концентрации ТГ к глюкозе в крови, представлен в мета-анализе наблюдательных исследований, как предиктор развития ХБП [317]. Больные в мета-анализе были разделены на четыре группы на основе квартилей соотношения концентрации ТГ к глюкозе в крови. Многофакторный анализ показал, что по мере увеличения соотношения от самого низкого к самому высокому квартилю ОР развития ХБП увеличился на 47% (95%ДИ=1,32-1,63). Каждый более высокий показатель соотношения был связан с повышением ОР ХБП на 11% (95%ДИ=1,03-119).

Между концентрацией альбумина в сыворотке крови и риском развития ХБП, оцененной по экскреции альбумина/белка с мочой, найдена U-образная зависимость у больных АГ без ССЗ и нормальной фильтрационной функцией почек, как было определено в одном из субанализов большого наблюдательного исследования [180]. Средняя продолжительность наблюдения составила 4,4 года. Риск развития ХБП снизился на 8% (95%ДИ=0,88-0,96) при увеличении альбумина в сыворотке у больных с концентрацией его <51,4 г/л и увеличился на 6% (95%ДИ=1,01-1,11) при увеличении данного показателя у участников с концентрацией альбумина ≥51,4 г/л.

Имеется причинно-следственная связь между концентрацией гомоцистеина в крови и СКФ в РКИ [419]. Увеличение гомоцистеина в крови ассоциировалось со снижением расчетной СКФ (β =-027 логарифм мл.мин$^{-1}$/1,73 м^2) и увеличением риска развития ХБП на 24% (95%ДИ=1,07-1,44).

Повышение адипонектина в крови является результатом повреждения почек или причиной их повреждения? Это один из дискуссионных вопросов в определении предикторов развития ХБП. В одном из РКИ было найдено, что увеличение адипонектина в крови после поправки на курение, алкоголь, ИМТ, концентрацию ХС ЛПНП и ОХС, снижает риск развития ХБП на 30% (95%ДИ=0,55-0,90), 25% (95%ДИ=0,58-0,97), 18% (95%ДИ=0,68-0,99), 26% (95%ДИ=0,59-0,93) и 21% (95%ДИ=0,61-0,95) соответственно [412].

Ориентация на микробиоту кишечника может стать новым предиктором профилактики или торможения прогрессирования ХБП. В РКИ были изучены причинно-следственные связи между специфической флорой кишечника и ХБП [227]. В РКИ была предсказана взаимосвязь между 211 микробиотами кишечника и шестью фенотипами ХБП. 36 микроорганизмов кишечника были связаны с различными исходами. Среди них класс Бактероидов (ОР=-0,005, 95%ДИ от -0,001 до -0,008) имеет сильную взаимосвязь с более низкими значениями СКФ, в то время как тип Актинобактерий (ОР=1,0009, 95%ДИ=1,0003-1,0015) имеет сильную взаимосвязь с прогрессированием ХБП и необходимостью заместительной терапии.

Существует ограниченная и непоследовательная информация об ассоциациях между воздействием солей металлов и функцией почек среди населения среднего и старшего возраста. В национальный регистр было включено 1669 взрослых в возрасте 40 лет и старше, в котором были найдены положительные связи между воздействием солей металлов, таких как кобальт, кадмий, свинец, и распространенностью снижения СКФ и альбуминурии [279]. Соли марганца и селена способствовали обратной корреляции с дисфункцией почек.

1.4.3. Прогноз больных с хронической болезнью почек при наличии факторов сердечно-сосудистого риска без ССЗ в анамнезе

В систематическом анализе Global Burden of Disease Study оценивалось бремя смертельных исходов, связанное с нарушением функции почек [142]. Во всем мире в 2017 году 1,2 миллиона человек умерли от ХБП. Глобальный уровень смертности от ХБП среди всех возрастов увеличился на 41,5% в период с 1990 по 2017 год, хотя не произошло существенных изменений в стандартизированном по возрасту коэффициенте смертности. Частота смертельных исходов при ХБП зависела от географической зоны.

В США в течение 14 лет с 2002 по 2016 годы произошло повышение смертности от ХБП на 42–58% [81, 142]. Ведущей причиной смерти среди пациентов с прогрессирующей ХБП была сердечно-сосудистая смерть, на долю которой приходилось половина всех смертей [176, 373].

По прогнозам, к 2040 году ХБП станет пятой по значимости причиной смерти во всем мире, примерно от 5 до 10 миллионов смертей в год [92, 208].

У пациентов с ХБП велика частота развития ССЗ, таких как ИБС, ХСН, аритмии и внезапная сердечная смерть [341].

Данные из базы совместных исследований eICU (eICU-CRD) за 2014-2015 годы для оценки взаимосвязи между ХБП и ССЗ представили информацию о том, что ХБП была связана с повышенным риском ФП (ОР 1,050, 95%ДИ=1,016-1,085) [168]. ХСН и ишемический инсульт коррелировали с более низкой СКФ и более высоким риском ХБП (ОР 1,332, 95%ДИ=1,162-1,528; ОР 1,197, 95%ДИ=1,023=1,400 соответственно).

1.4.4. Профилактика хронической болезни почек при наличии факторов сердечно-сосудистого риска без ассоциированных клинических состояний

Раннее выявление пациентов, подверженных риску развития ХБП, имеет решающее значение для ее предупреждения и прогрессирования. Это может быть достигнуто, с одной стороны, путем измерения расчетной СКФ и соотношения альбумина к креатинину мочи, с другой стороны, также вмешательствами, связанными с питанием, образом жизни и лекарственной терапией для контроля АД, уровня глюкозы и снижения альбуминурии [92, 208].

В многочисленных исследованиях было показано, что средиземноморская диета связана с более низким риском ССЗ. Однако ее связь с ХБП остается неубедительной. Тем не менее, в мета-анализе 13 наблюдательных исследований была получена ассоциация между соблюдением средиземноморской диеты и профилактикой ХБП [158]. В течение 20,6±7,0 лет использования средиземноморской диеты ОР развития ХБП снизился на 10% (95%ДИ=0,868-0,935) на каждое стандартное отклонение. Предиктором развития ХБП на фоне применения средиземноморской диеты был мужской пол. Не было найдено никакой взаимосвязи развития ХБП на фоне диеты с возрастом, негроидной расой, курением, ФР, АГ, СКФ и общим дневным потреблением энергии.

Доказательства взаимосвязи между источниками белка в пище и прогрессирующим снижением функции почек в общей популяции противоречивы. Среди богатых белком продуктов молочные продукты привлекли большое внимание в исследованиях по профилактике ХБП. В систематическом обзоре Eslami O. et al. предпринята попытка обобщить результаты 7 проспективных наблюдательных исследований с оценкой взаимосвязи между молочными продуктами и ХБП среди населения в целом [130]. Из семи исследований пять сообщили о защитной ассоциации потребления молочных продуктов, особенно обезжиренных, с риском развития ХБП или быстрого снижения функции почек.

Систематический обзор и мета-анализ Srithongkul T. et al. 4 наблюдательных исследований с включением 25849 участников, показал почечное защитное действие потребления кофе на развитие ХБП [362]. Мета-анализ выявил снижение ОР развития ХБП среди пьющих кофе на 13% (95%ДИ=0,81-0,95; I2 57%) по сравнению с непьющими.

Есть убедительные доказательства того, что потребление соли взаимосвязано с риском развития АГ, ХСН и инсульта. В мета-анализе 13 РКИ были включены больные с СД 1 и 2 типа с низким и высоким потреблением соли (разница между низким и высоким потреблением натрия составляла не менее 34 ммоль/сутки) с целью определения риска развития ХБП [164]. Результаты показывали, что в течение коротких и долгосрочных периодов ограничения соли снижались САД и ДАД у лиц с нормальной СКФ, но СКФ не увеличивалось, альбуминурия не снижалась.

Остается спорным вопрос о роли физической активности, рекомендуемой для профилактики ССЗ, в снижении риска развития ХБП. В мета-анализе 12 наблюдательных когортных исследований, включающем 1281727 участников, регулярная физическая активность снижала ОР развития ХБП на 9% (95%ДИ=0,85-0,97) по сравнению с ее отсутствием [346].

Соблюдение ЗОЖ в целом может предотвратить развитие ХБП. В систематическом обзоре Evangelidis N. et al. оценивались методы изменения поведения во вмешательствах ЗОЖ для предотвращения ХБП [132]. 18 исследований (69%) показали значительное улучшение соблюдения рекомендаций, при использовании среди методов повышения приверженности обучения пациентов, убеждения, моделирования и стимулирования, что может оказать влияние на предотвращение развития ХБП.

Количество РКИ, представляющих модель высокой приверженности лечению, в которых блокаторы РААС оцениваются с позиций профилактики развития ХБП, ограничены.

Так в post-hoc анализе РКИ BENEDICT (BErgamo Nephrologic Diabetic Complications Trial) оценивался риск развития новых случаев микроальбуминурии при приеме ИАПФ – трандолаприла или недигидропиридинового антагониста кальция – верапамила, а также их комбинации у 1204 больных АГ и СД 2 типа в течении 3,6 лет лечения [328]. Трандолаприл статистически значимо снизил ОР развития микроальбуминурии независимо от снижения АД. Верапамил не влиял на экскрецию альбумина с мочой. Комбинация этих препаратов дополнительно снижала АД, но не концентрацию альбумина в моче.

Мета-анализ 6 РКИ представил результаты влияния раннего назначения ИАПФ/АРА на риск развития микроальбуминурии у больных с СД 2 типа в сравнении с плацебо при лечении не менее 1 года [302]. Лечение ИАПФ или АРА в сравнении с плацебо снижало ОР развития микроальбуминурии на 16% (95%ДИ=0,79-0,88, I2=23%).

В систематическом обзоре и мета-анализе 10 РКИ была проведена оценка согласованности размера эффекта в отношении почечных исходов, в котором сравнивали сакубитрил/валсартан с ИАПФ при ХСН или без нее [361]. Сакубитрил/валсартан привел к снижению ОР развития дисфункции почек по сравнению с ИАПФ на 30% (95%ДИ=0,57-0,85), особенно у пожилых пациентов и больных ХСН с сохраненной ФВ.

Влияние статинов на риск развития ХБП остается спорным. Но в мета-анализе 57 РКИ терапия статинами в течение не менее 6 месяцев замедляла темп снижения СКФ на 59% (95%ДИ=0,11-0,70) по сравнению с плацебо и увеличения экскреции альбумина/белка с мочой – на 35% (95%ДИ от -0,94 до -0,37) в год [365].

В последнее время ряд сахароснижающих препаратов продемонстрировали нефропротективные эффекты в отношении риска развития ХБП. В мета-анализе 48 РКИ ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа у больных с СД 2 типа в сравнении с плацебо или другой антидиабетической терапией снизили соотношение альбумина/белка к креатинину на 14,64 мг/г (95%ДИ от -25,15 до -4,12) по сравнению с контролем [65]. Общие изменения СКФ были сопоставимы между двумя группами. По сравнению с контролем ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа снизили ОР развития микроальбуминурии на 31% (95%ДИ=0,49-0,97).

В мета-анализе 23 РКИ с участием 41359 пациентов с СД 2 типа ингибиторы дипептидилпептидазы-4 в сравнении с плацебо или другими антидиабетическими агентами продемонстрировали снижение ОР развития микроальбуминурии на 11% (95%ДИ=0,80-0,98) [64]. При этом ингибиторы дипептидилпептидазы-4 были связаны со снижение СКФ (-1,11 мл/мин/1,73 м2; 95%ДИ от -1,78 до -0,44), но без увеличения ОР терминальной ХБП.

Анализ 2 РКИ, в котором изучалось влияние агонистов рецепторов глюкагонподобного пептида1 типа (семаглютид, лираглютид) в сравнении с плацебо на риск развития ХБП у больных СД 2 типа, показал снижение риска развития микроальбуминурии в течение 2 лет после рандомизации на 24% (95%ДИ 20%-27%), более выраженное при использовании семаглютида 1,0 мг (ОР 33%, 95%ДИ=24-40) [349].

Тирзепатид, один из современных препаратов, одобренных для лечения ожирения и СД 2 типа, является агонистом как глюкозозависимого инсулинотропного полипептида, так и агонистом рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 типа. В post-hoc анализе РКИ SURPASS-4 (Study to Assess Glycemic Control When Adults With Type 2 Diabetes-4) тирзепатид снизил риск развития альбуминурии [80].

Данные об оптимальном целевом диапазоне глюкозы в крови для предотвращения ХБП ограничены. В мета-анализе 14 РКИ были оценены преимущества и опасность интенсивного (гликированный гемоглобин<7% или уровень глюкозы плазмы натощак <120 мг/дл) по сравнению со стандартным гликемическим контролем (гликированный гемоглобин ≥ 7% или уровень глюкозы натощак ≥120 мг/дл) для предотвращения возникновения ХБП у взрослых с СД 2 типа [329]. Продолжительность лечения составляла в среднем 56,7 месяцев (от 6 месяцев до 10 лет). Для предотвращения ХБП интенсивный гликемический контроль не имел значения для удвоения сывороточного креатинина, но статистически значимо снижал ОР начало микроальбуминурии на 18% (4 исследования, 19846 участников; 95%ДИ=0,71-0,93; I2=61%). В абсолютном выражении интенсивный в сравнении со стандартным контролем глюкозы у 1000 взрослых приведет к тому, что семь взрослых избегут новых случаев микроальбуминурии.

Одним из принципиальных вопросов остается вопрос о том: приведет ли профилактика или замедление прогрессирования ХБП к снижению смертности? В мета-анализе 52 РКИ, в котором на первом этапе была проведена оценка ОР для почечных исходов, на втором этапе было оценено влияние на смертность в отношении вмешательств, которые снижали ОР конечных точек, связанных с ХБП [190]. На первом этапе только блокаторы РААС (n=18 испытаний, 32 557 участников) снижали ОР почечных исходов, от 15 до 27% по сравнению с плацебо. На втором этапе блокаторы РААС в сравнении с плацебо статистически значимо не влияли на частоту смертельных исходов и сердечно-сосудистую смертность. Для определения преимуществ профилактики ХБП при выживании необходимы более крупные испытания с более длительным временем наблюдения.

Таким образом, согласно данным мировой статистики распространенность ХБП составляет около 10% в общей популяции и увеличилась более, чем на 40% за последние 25-30 лет. Данные о распространенности ХБП у лиц трудоспособного возраста без ССЗ в анамнезе ограничены.

Основными причинами развития ХБП являются АГ, СД и хронический гломерулонефрит. Традиционные факторы ССР, такие как возраст, курение, снижение ХС ЛПВП, злоупотребление алкоголем, гиперурикемия, гиподинамия, увеличивают риск развития ХБП. Большой вклад в возникновение ХБП, могут вносить и нетрадиционные факторы риска, такие как неалкогольная жировая болезнь печени, нарушения функции щитовидной железы, соотношение ТГ к глюкозе в крови, патологический генетический полиморфизм и другие. Предикторы развития ХБП у больных трудоспособного возраста без ССЗ в анамнезе и высокой приверженности лечению не определены.

Наличие ХБП является независимым ФР развития не только ССЗ, таких как ИБС, атеросклероз артерий нижних конечностей, аритмий, ХСН, но и смертельных исходов, в том числе внезапной сердечной смерти. ФР неблагоприятного прогноза у пациентов трудоспособного возраста без ССЗ в анамнезе и высокой приверженности лечению не представлены в литературе.

Приверженность ЗОЖ, контроль АД при использовании блокаторов РААС, интенсивный контроль углеводного обмена при применении ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера 1 типа, агонистов рецепторов глюкагонподобного пептида 1 типа и ингибиторов дипептидилпептидазы-4, прием статинов по показаниям по данным РКИ и их мета-анализам могут обеспечить снижение риска развития ХБП. Эффект этих вмешательств на риск развития ХБП у лиц трудоспособного возраста в первичной профилактике неясен.

1.5. Предикторы субклинического поражения артерий (артериальной жесткости) у лиц трудоспособного возраста с факторами сердечно-сосудистого риска в зависимости от приверженности к лечению

Артериальная жесткость, субклиническое поражение артерий, представляющее важное материальное свойство стенки артерий, вызывает все больший интерес у исследователей и врачей по нескольким причинам [304]. С одной стороны, было показано, что артериальная жесткость является независимым от традиционных ФР предиктором развития ССЗ [395]. С другой стороны, артериальная жесткость, как определено во многих исследованиях, предшествует развитию АГ и ПОМ, что имеет важное значение для ранней идентификации лиц с высоким риском ССЗ.

1.5.1. Методы оценки артериальной жесткости, преимущества и недостатки

Существуют определенные методы и отобрано несколько параметров, которые измеряют артериальную жесткость. Измерения СПВ проводятся с использованием нескольких методологий, некоторые из которых требуют сложного оборудования – магнитно-резонансной томографии (МРТ) и программного обеспечения (некоторые ультразвуковые и МРТ-устройства) [376].

Учитывая совокупность доказательств о прогностическом значении и корреляциях с сердечно-сосудистыми ФР, существует общее мнение о том, что PWVcf является эталонной стандартной мерой артериальной жесткости [221].

Согласно консенсусу экспертов Европейского общества кардиологов, значение PWVcf > 10 м/с свидетельствует о значимом повышении жесткости стенки аорты и является независимым предиктором развития ССЗ и их осложнений [221, 386].

Сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (CAVI) - это новый параметр артериальной жесткости, признанный в 2015 году в Научном заявлении Американской Ассоциации Сердца по улучшению и стандартизации сосудистых исследований [376].

Сообщалось о значительной ассоциации между PWVcf и CAVI [237]. Кроме того, было доказано, что АД практические не влияет в момент измерения на значение индекса CAVI по сравнению с PWVcf, так как данный индекс основан на параметре жесткости β, показателя соотношения давление-объем [159]. Воспроизводимость CAVI такая же хорошая, как и PWVcf [214].

С 2000-х годов в Японии был предложен еще один метод измерения артериальной жесткости – СПВ в плече-лодыжечном сегменте, измерение которого более простое и легко воспроизводимое, чем PWVcf, но тесто коррелирующее с ней [366, 371, 422]. СПВ в плече-лодыжечном сегменте также является независимым предиктором ССЗ [288]. Считается, что значение

СПВ в плече-лодыжечном сегменте обычно выше на 20% PWVcf. Японское циркуляторное общество определило, что СПВ в плече-лодыжечном сегменте более 18 м/с является порогом для выделения категории больных высокого ССР [274]. Также было найдено, что увеличение СПВ в плече-лодыжечном сегменте на 1 м/с связано с увеличением риска сердечно-сосудистых событий на 12%.

В 1999 году СПВ в аорте (PWVao) была также определена как критерий артериальной жесткости [77, 220, 259, 315]. PWVao более 6,41 м/с у мужчин и более 6,21 м/с у женщин приводит к увеличению риска ССЗ более, чем в 2 раза [368].

Параметры центрального аортального давления, индекс аугментации являются непрямым методами оценки артериальной жесткости, и не могут быть использованы, как более предпочтительные, чем СПВ или индекс CAVI [23, 30, 35]. Тем не менее, референсные границы параметров центрального аортального давления в российской популяции определены, как 18–43 мм рт. ст. для пульсового давления; 5–24 мм рт. ст. для амплификации пульсового давления; 8,8–40% для индекса аугментации. Выделены также диагностические категории центрального аортального давления: оптимальное – менее 110/80 мм рт. ст., нормальное – 110/80–114/84 мм рт. ст., высокое нормальное – 115/85–124/89 мм рт. ст., гипертензия – более 125/90 мм рт. ст.

Не рекомендовано измерение СПВ в других сегментах артерий, например, «сонно-лучевом», поскольку эти измерения не обладают прогностической ценностью (класс III, уровень доказательности Б) [8, 376].

1.5.2. Распространенность субклинического поражения артерий в зависимости от наличия факторов сердечно-сосудистого риска и методов оценки

В мета-анализе 167 наблюдательных исследований определены возрастные и половые траектории, региональные различия и глобальные эталонные значения артериальной жесткости, оцененные по СПВ в плече-лодыжечном и каротидно-феморальном сегментах [243]. Глобальные стандартизированные по возрасту средние значения СПВ в плече-лодыжечном сегменте составляли 12,5 м/с (95%ДИ=12,1-12,8 м/с), в каротидно-феморальном – 7,45 м/с (95%ДИ=7,11-7,79 м/с). У мужчин были более высокие уровни СПВ, чем у женщин, но гендерные различия по СПВ в плече-лодыжечном сегменте уменьшались с возрастом. По сравнению с Европой СПВ в плече-лодыжечном сегменте была значительно выше в азиатском регионе (+1,83 м/с), в то время как PWVcf была выше в африканском регионе (+0,41 м/с), и значительно отличалась по странам (самый высокий в Польше, России, Исландии, Франции и Китае; самый низкий в Испании, Бельгии, Канаде, Финляндии и Аргентине). Высокий доход по сравнению с низким был связан с более низкими значениями СПВ плече-лодыжечном и каротидно-феморальном сегментах.

Наблюдательное исследование Vallée A. показало, что артериальная жесткость присутствует у 25,8% в здоровой популяции [385]. Этот результат соответствует предыдущим исследованиям, показывающим аналогичные показатели [94, 345].

Многофакторный анализ инвазивного исследования Kim E.J. et al. показал, что четыре хорошо известных независимых фактора ССР предсказывали артериальную жесткость у здоровых лиц: это был возраст, пол, среднее АД и ЧСС [195].

В российской популяции в эпидемиологическом исследовании ЭССЕ-РФ в выборке из 1348 человек повышенная артериальная жесткость (с учетом полученных возрастных «должных величин» в виде 90-го процентиля) по показателю СПВ в аорто-лодыжечном сегменте выявлялась у 37,8% обследованных, по показателю CAVI – у 16,6% [36]. При этом у 14,6% на повышенную жесткость указывали оба показателя. Значения СПВ в аорто-лодыжечном сегменте колебались от 5,1 до 12,8 м/с, составив в среднем 7,7±1,2 м/с; CAVI — от 3,6 до 11,2, в среднем – 7,4±1,3. Раннее «сосудистое старение» по показателю СПВ в аорто-лодыжечном сегменте, корригированное по АД, было определено у 43% больных, по показателю

CAVI – у 20%, обоих показателей — у 19% обследованных. Патологический CAVI ≥ 9,0 был выявлен у 14% участников исследования.

1.5.3. Предикторы повышения артериальной жесткости у больных трудоспособного возраста при наличии факторов сердечно-сосудистого риска

Повышение артериальной жесткости наиболее тесно связана с возрастом и АГ в наблюдательных исследованиях [146, 264], с более слабыми ассоциациями с воспалительными заболеваниями [251] и СД [251].

Взаимосвязь АД с прогрессированием артериальной жесткости оценивалась в мета-анализе 21 исследования Wilson J. et al. [405]. В 9 когортах наблюдались последовательные, скорректированные ассоциации между САД и прогрессированием артериальной жесткости (11781 пациент; стандартизированное β=0,041; 95%ДИ=0,026-055), что эквивалентно увеличению PWVcf на 1,14 м/с за десятилетие при увеличении САД на 20 мм рт. ст., независимо от возраста.

Исследование Rehill N.et al. также подтверждает связь между артериальной жесткостью и курением, как у больных без АГ, так и у гипертоников молодого и старшего возрастов [316]. Было обнаружено, что долгосрочное курение табака связано с эндотелиальной дисфункцией и повышенным индексом аугментации. Даже после 4 недель отказа от курения может произойти частичная обратимость индекса аугментации у длительно курящих больных. Эти данные были подтверждены и для курильщиков молодого возраста [75].

Следует отметить, что использование электронных сигарет не только повышает АД, но и увеличивает артериальную жесткость, как было представлено в мета-анализе 14 наблюдательных исследований [355].

В исследовании van den Elzen A.P. et al. было найдено, что даже умеренное потребление алкоголя влияет на артериальную жесткость, особенно у молодых женщин [129].

В мета-анализе 10 наблюдательных исследований Li P. et al. была оценена взаимосвязь ожирения и артериальной жесткости у здоровых лиц [228]. По сравнению с контролем, испытуемые с ожирением/избыточным весом показали значительно более высокую PWVcf (95%ДИ=0,15=0,86), в плече-лодыжечном сегменте (95%ДИ=0,08-0,74) и индекс аугментации (95%ДИ=0,16-1,87).

Метаболический синдром представляет собой кластер различных кардиометаболических ФР, в том числе включающих ожирение, АГ, дислипидемию. В мета-анализе Sequí-Domínguez I. et al. были получены доказательства взаимосвязи различных фенотипов метаболического синдрома с артериальной жесткостью [348]. При наличии метаболического синдрома PWVao увеличивалась на 32% в группе больных низкого ССР и на 25% в группе больных высокого риска. Была обнаружена взаимосвязь между фенотипами метаболического синдрома и количеством факторов, его определяющих, с повышением PWVao.

Низкая физическая активность и сидячий образ жизни связаны с жесткостью артерий. Исследования показывают, что артериальная жесткость увеличивается с возрастом как при низкой физической активности, так и у физически активных людей [135, 167]. Но у физически активных людей скорость увеличения артериальной жесткости намного медленнее, чем у людей, которые ведут сидячий образ жизни.

Хорошо известно, что дислипидемия является независимым предиктором повышения артериальной жесткости, в том числе у лиц без ССЗ в анамнезе [403].

Мета-анализ 9 наблюдательных исследований с включением 37780 участников определил новый предиктор повышения артериальной жесткости, связанный с дислипидемией и нарушениями углеводного обмена – триглицерид-глюкозный индекс [334]. В мета-анализе была показана статистически значимая связь между триглицерид-глюкозным индексом и артериальной жесткостью (ОР 1,96, 95%ДИ=1,52-2,53, I2=82%).

Известно, что высокое потребление соли не только взаимосвязано с повышение АД, но и увеличивает PWVcf. Так в большом наблюдательном исследовании с включением 7755 нормотензивных лиц, у которых был произведен 12-часовой ночной сбор мочи и оценивалось ежедневное потребление соли, было обнаружено, что потребление соли положительно коррелировало с PWVcf, оказывало прямое и независимое воздействие на увеличение артериальной жесткости независимо от пола [67].

Хорошо известно, что при развитии ССЗ, таких как ИБС, атеросклероз артерий нижних конечностей, когнитивные нарушения и инсульт, ФП, артериальная жесткость увеличивается значительно, что позволяет рассмотреть ССЗ как предикторы ее увеличения [97, 170, 307, 356].

Среди других заболеваний, не связанных с патологией сердечно-сосудистой системы, бронхолегочные заболевания и обструктивное апноэ сна могут быть ФР увеличения артериальной жесткости [63, 375, 381].

Имеется информация о том, что неалкогольная жировая болезнь печени взаимосвязана с увеличением артериальной жесткости. Так в мета-анализе 12 наблюдательных исследований неалкогольная жировая болезнь печени ассоциировалась с повышенной артериальной жесткостью, определяемой по PWVcf (95%ДИ=0,43-1,07, I2=88%), по СПВ в плече-лодыжечном сегменте (95%ДИ=0,57-1,07, I2=92%) и по индексу аугментации (95%ДИ=0,07-5,01, I2=73%) по сравнению со здоровыми лицами [177]. Тем не менее, авторы предположили, что эта ассоциация может быть связана с более высокой распространенностью неалкогольной жировой болезнью печени.

Получена информация о том, что острый психологический стресс, вызывает устойчивое увеличение жесткости аорты и СПВ у здоровых людей [394].

Воспалительные реакции в сочетании с острым психологическим стрессом также связаны со структурными изменениями в стенке артерии у здоровых людей [127].

Тревожность является существенным и независимым фактором артериальной жесткости [53].

Представляют большой интерес данные о взаимосвязи работы по сменам, как способа организации трудового времени, с артериальной жесткостью. В систематическом обзоре Gusmão W.D.P.et al. было проанализировано 11 статей, посвященных СПВ, как индикатора артериальной жесткости, у лиц, которые работают посменно [154]. Два исследования выявили более высокие уровни артериальной жесткости у работников, которые работали по сменам, по сравнению с работниками, которые работали только в дневную смену, в то время как два исследования показали обратное.

1.5.4 Прогноз больных с высокой артериальной жесткостью при наличии факторов сердечно-сосудистого риска без ССЗ в анамнезе

Взаимосвязь артериальной жесткости с риском развития ИБС, инсульта, деменции и ХБП хорошо известна и не вызывает сомнений [144, 377, 384, 401].

Прогноз больных при высокой артериальной жесткости определяется методом ее измерения и особенностями популяции, в которой она изучается.

В мета-анализе 17 наблюдательных исследований, было определено прогностическое значение СПВ аорты у 15 877 участников при длительности наблюдения 7,7 года в различных популяциях [395]. Увеличение артериальной жесткости было ассоциировано с увеличением ОР сердечно-сосудистых событий, сердечно-сосудистой и общей смертности соответственно в 2,26, 2,02 и 1,90 раза. ОР сердечно-сосудистых событий, сердечно-сосудистой смертности был значительно выше в группах больных с ИБС, ХБП и АГ. Увеличение СПВ аорты на 1 м/с соответствовало увеличению ОР с поправкой на возраст, пол и ФР сердечно-сосудистых событий, сердечно-сосудистой и общей смертности соответственно на 14%, 15% и 15%.

В мета-анализе Ohkuma T. et al. определялся прогноз у 14673 японских участников без анамнеза ССЗ при увеличении артериальной жесткости, оцененной по СПВ в плече-лодыжечном сегменте, в течение 6,4 лет наблюдения [288]. Каждое увеличение СПВ в плече-лодыжечном сегменте на 1 SD было связано с увеличением риска ССЗ в 1,19 раза (95%ДИ=1,10-1,29).

Цель наблюдательного исследования Chang G. et al. заключалась в оценке прогнозного значения PWVcf для ССЗ в популяции больных АГ и определение конкретного значения отсечения PWVcf для оценки будущего риска ССЗ [89]. В многофакторном логистическом анализе PWVcf была в значительной степени связана с ОР развития атеросклеротических ССЗ (ОР 1,324, 95%ДИ=1,119-1,565) после поправки на возраст, пол, курение, ИМТ, ДАД, ОХС, глюкозу в крови натощак, антигипертензивное лечение, лечение статинами. Оптимальные критические значения PWVcf и САД составили 12,45 м/с (чувствительность 63,2%, специфичность 77,8%) и 124,5 мм рт.ст. (чувствительность 63,9%, специфичность 65,3%).

Индекс CAVI, как предиктор ССЗ, был изучен в мета-анализе 26 проспективных наблюдательных исследований, в котором большинство групп населения с высоким риском ССЗ [258]. Мета-анализ продемонстрировал, что ОР ССЗ при увеличении индекса CAVI на 1 SD составил 1,20 (95%ДИ=1,05-1,36).

Расчетная скорость пульсовой волны (ePWV), рассчитанная по уравнениям с использованием возраста и АД, была предложена в качестве нового маркера смертности и ССР. В одном из национальных регистров была оценена взаимосвязь между ePWV и риском ССЗ у больных с ожирением [258]. В группе больных с ожирением и высокой артериальной жесткостью ОР смертности от всех причин был в 1,25 раза выше, а сердечно-сосудистой смертности – 5,76 раза выше, чем в группе с более низкой ePWV. Риск смертности от всех причин и ССЗ увеличился на 123% и 44%, соответственно, на каждое увеличение ePWV на 1 м/с. Точка отсечения расчетной СПВ была равна 6,7 м/с для смертности от всех причин и 7,2 м/с для смертности от ССЗ.

Увеличение артериальной жесткости ассоциируется не только с плохим прогнозом, но ПОМ. Так при проведении Фремингемского наблюдательного исследования сравнивались показатели артериальной жесткости (PWVcf, среднее АД, центральное аортальное давление) с распространенностью и частотой поражения почек (экскреция альбумина/белка с мочой) и ГЛЖ по данным ЭхоКГ [388]. Средний возраст больных составил 50±15 лет, 54% были женщины. Увеличение артериальной жесткости было связано с более высокой распространенностью ПОМ (ОШ в диапазоне от 1,23 до 1,54). Увеличение PWVcf было связано с увеличением риска развития альбуминурии (ОШ 1,28, 95%ДИ=1,02-1,61).

Связь между артериальной жесткостью и снижением СКФ остается дискуссионным вопросом. В Роттердамском наблюдательном исследовании (n=3666, средний возраст 65 лет; 58% женщин) изучалась взаимосвязь между показателями СКФ, пульсовым давлением и PWVcf [344]. Длительность наблюдения составила 11 лет. После поправки на возраст, пол, среднее АД, ЧСС увеличение PWVcf на 1 м/с в год было ассоциировано со снижением СКФ на 0,08 мл/мин/1,73м^2 и на 13% с более высоким риском развития ХБП (95%ДИ=1,05-1,22).

Есть предположение, что развитию ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ предшествует кумулятивное повышение артериальной жесткости по мере накопления сердечно-сосудистых сопутствующих заболеваний, помимо тех, которые связаны со старением. В исследовании Ali D. et al. артериальная жесткость оценивалась с использованием PWVcf в пяти группах: группа А - здоровые добровольцы (n = 21); группа В - пациенты с АГ (n = 21); группа С - АГ и СД 2 типа (n = 20); группа D - пациенты с ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ (n = 21); группа Е - ХСН с низкой ФВ ЛЖ (n = 11) [52]. Средняя PWVcf увеличилась от группы А до группы D (10,2, 12,2, 13,0 и 13,7 м/с, соответственно) за счет сосудистых сопутствующих заболеваний, которые накапливались независимо от возраста, функции почек, гемоглобина, ожирения, статуса курения и гиперхолестеринемии. PWVcf при ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ была самой высокой, а при ХСН с низкой ФВ ЛЖ PWVcf была в диапазоне почти нормальных значений (13,7 против 10 м/с). Это исследование добавляет дополнительную информацию о том, что концептуально ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ можно расценивать как заболевание сосудистой системы, характеризующееся увеличением жесткости артерий, связанной со старением сосудов и накоплением сосудистых сопутствующих заболеваний, таких как, АГ и СД.

1.5.5. Профилактика атеросклероза за счет снижения артериальной жесткости при наличии факторов сердечно-сосудистого риска без ассоциированных клинических состояний у лиц трудоспособного возраста

Увеличение артериальной жесткости является не только проявлением субклинического поражения артерий, но и независимым предиктором развития субклинического атеросклероза, проявляющего увеличением толщины комплекса интима медиа (ТИМ), и формирования атеросклеротических бляшек [165, 296, 439].

Поэтому предупреждение и коррекция увеличения артериальной жесткости способствует торможению развития атеросклеротического процесса. В настоящее время имеются доказательства эффективности ряда немедикаментозных и медикаментозных вмешательств, способных предупредить увеличение артериальной жесткости или обеспечить ее снижение.

Физические упражнения взаимосвязаны со снижением артериальной жесткости, субклиническим атеросклерозом, лежащим в основе ССЗ. Сетевой мета-анализ 33 исследований Saz-Lara A. et al. направлен на изучение эффективности различных видов упражнений на артериальную жесткость, оцененную с помощью, как PWVao и PWVcf, так в других сегментах [337]. В попарном мета-анализе упражнениями, которые улучшили артериальную жесткость, были: интервальная тренировка (размер эффекта 0,37; 95%ДИ=0,01-0,73), аэробные упражнения (размер эффекта 0,30; 95%ДИ=0,13-0,48) и комбинированные упражнения (размер эффекта 0,22; 95%ДИ=0,04-0,40). Кроме того, сетевой мета-анализ показал, что комбинация интеллектуальных и физических нагрузок были наиболее эффективным видом упражнений для снижения СПВ (размер эффекта 0,86; 95%ДИ=0,04-1,69).

Некоторые диетические рекомендации оказывают статистически значимое влияние на артериальную жесткость. Так в большом РКИ в течение года определялось влияние средиземноморской диеты у 1294 пожилых лиц на АД и артериальную жесткость [178]. Группа вмешательства получила индивидуальные стандартизированные диетические рекомендации и коммерчески доступные продукты для повышения приверженности средиземноморской диете. Контрольная группа продолжала соблюдать свой привычный рацион питания и получила текущие национальные рекомендации по питанию. Индекс артериальной жесткости был улучшен в группе вмешательства (-12.4; 95%ДИ от -24,4 до -0,5) без изменения СПВ.

Был проведен систематический обзор и мета-анализ 11 РКИ по влиянию ограничения соли на артериальную жесткость в течении 1-6 недель вмешательства [116]. Артериальная жесткость определялась с помощью PWVcf. В мета-анализе среднее сокращение потребления натрия на 89,3 ммоль/сутки было связано со снижением СПВ на 2,84% (95%ДИ=0,51-5,08) и не зависело от изменений АД.

Систематический обзор и мета-анализ 20 клинических испытаний, среди которых 3 РКИ, определил влияние потери веса, вызванной как ограничением потребления калорий с физическими упражнениями или без них, так и лекарственными препаратами или бариатрической хирургией, на СПВ, измеренную в различных сегментах артерий [303]. Стандартизированная средняя разница общего влияния потери веса на СПВ, измеренную на всех участках, составила -0,32 (95%ДИ -0,41, -0,24). СПВ сонной артерии (стандартизированная средняя разница, -0,35; 95%ДИ от -0,44 до -0,26; 16 исследований) и СПВ в плече-лодыжечном сегменте (стандартизированная средняя разница -0,48; 95%ДИ от -0,78 до -0,18; 5 исследований) были улучшены с потерей веса. Авторы сделали вывод о том, что даже скромная потеря веса (в среднем 8% от первоначальной массы тела), достигнутая с помощью мер диеты и образа жизни, уменьшила СПВ и снизила артериальную жесткости.

Имеются сведения о том, что некоторые лекарственные препараты способны уменьшать артериальную жесткость.

Так в мета-анализе 17 РКИ с включением 1458 больных, преимущественно с АГ, ИАПФ в сравнении с плацебо показали снижение СПВ, как плече-лодыжечном, так и каротидно-феморальном сегментах [234]. Результаты снижения СПВ в плече-лодыжечном и каротидно-феморальном сегментах были сопоставимы между различными ИАПФ, и в том числе у больных АГ. Анализ подгрупп показал, что ИАПФ в сравнении с АРА снижали в большей степени СПВ в плече-лодыжечном сегменте, если исследование проводилось в западных странах, средний возраст <60 лет, процент мужчин ≥60,0%, исходный уровень СПВ <10,0 м/с. Но в целом общий анализ не показал различий между ИАПФ и другими антигипертензивными препаратами по снижению СПВ в различных сегментах.

В мета-анализе 11 РКИ с включением 515 пациентов лечение антагонистами минералокортикоидных рецепторов (АМКР) снизило по сравнению с плацебо СПВ в различных сегментах артерий (-0,75 м/с, 95%ДИ от -1,12 до -0,39) без неоднородности исследований [335]. Наблюдалось сопоставимое воздействие АМКР на PWVcf и других сегментах. Влияние АМКР на СПВ не зависело от снижения АД.

В РКИ сравнивалось влияние сакубитрила/валсартана с АРА – олмесартаном на артериальную жесткость и ремоделирование ЛЖ у 114 больных АГ и высоким пульсовым АД в течение 12 и 52 недель лечения [339]. МРТ использовалась для оценки массы миокарда ЛЖ и растяжимости аорты. Определялось также центральное аортальное давление в систолу. Средний возраст составлял 59,8 года, а 67,5% - мужчины. ИММЛЖ в большей степени снизился в группе сакубитрила/валсартана по сравнению с группой олмесартана от исходного уровня до 12 недель (-6,36 против -2,32 г/м^2) и до 52 недель (-6,83 против -3,55 г/м^2). Произошло большее снижение центрального аортального давления для группы сакубитрил/валсартана по сравнению с группой олмесартан (p=0,010).

Мета-анализ 11 РКИ с включением 573 больных и длительностью вмешательства 2-144 недели продемонстрировал, что терапия статинами была связана со снижением PWVcf на 6,8% (95%ДИ от -11,7 до -1,8) в сравнении с пациентами, которые не получали статины [117]. Этот эффект частично не зависел от изменений АД и липидного профиля.

Среди сахароснижающих препаратов, некоторые из которых используются не только для лечения СД, но и предиабета, ХСН, ХБП, у лиц с ССЗ или факторами ССР, получены данные о влиянии их на артериальную жесткость. Так мета-анализе 18 РКИ было изучено влияние 6 групп антидиабетических препаратов (ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа, агонисты рецепторов глюкагонподобного пептида 1 типа, ингибиторы дипептидилпептидазы-4, тиазолидиндионы, метформин, препараты сульфанилмочевины) на артериальную жесткость, измеренную с помощью PWVcf [397]. Во всех исследованиях два класса новых антидиабетических препаратов – агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 типа и ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа улучшили артериальную жесткость за счет снижения СПВ по сравнению с плацебо (разница = -1,11, 95%ДИ от -1,94 до 0,28; разница = -0,76, 95%ДИ от -1,45 до -0,08 соответственно). Метформин, также показал аналогичную эффективность по сравнению с плацебо (разница = -0,73, 95%ДИ от -1,33 до -0,12). В подгруппе пациентов с нарушениями углеводного обмена агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 типа значительно снизили СПВ в аорте по сравнению с плацебо (разница = -1,06, 95%ДИ от -2,05 до -0,10). Авторы мета-анализа сделали вывод о том, что 3 класса антидиабетических препаратов - ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа, агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 типа и метформин имеют потенциал для улучшения артериальной жесткости.

Таким образом, распространенность высокой артериальной жесткости зависит от метода ее определения, используемого устройства, критериев диагностики, географической зоны, наличия факторов ССР, сердечно-сосудистых и коморбидных заболеваний. Предположительно у лиц трудоспособного возраста независимо от ФР и наличия ССЗ увеличение артериальной жесткости встречается у каждого четвертого участника исследований.

Предикторами увеличения артериальной жесткости являются не только традиционные факторы ССР, но и дополнительные ФР, такие как стресс, патологический полиморфизм генов, наличие таких заболеваний, как неалкогольная жировая болезнь печени, а также некоторые лабораторные маркеры (триглицерид-глюкозный индекс, лептин, инсулинорезистентность). Вклад этих факторов в увеличение артериальной жесткости у лиц трудосопосбного возраста при высокой приверженности лечению не ясен.

Хорошо известно, что увеличение артериальной жесткости является независимым ФР развития ИБС, ХСН, особенно с сохраненной ФВ ЛЖ, ишемического инсульта, ФП, что обуславливает увеличение общей и сердечно-сосудистой смертности. Артериальная жесткость взаимосвязана с ПОМ. Прогноз больных трудоспособного возраста при высокой приверженности ЗОЖ и медикаментозному лечению в зависимости от артериальной жесткости требует изучения.

Физические упражнения, средиземноморская диета, ограничение соли, снижение веса влияют на снижение высокой артериальной жесткости в наблюдательных исследованиях. В РКИ и их мета-анализах доказано снижение артериальной жесткости при использовании ИАПФ, АРА, статинов, ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа, агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 типа и метформина в различных популяциях больных. Вклад немедикаментозных вмешательств, лекарственных препаратов при высокой приверженности к ним в снижение артериальной жесткости у лиц трудоспособного возраста не определен.

ГЛАВА 2
МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБЪЕМ НАБЛЮДЕНИЙ

Диссертационное исследование проводилось на клинической базе ФГБОУ ВО «ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России. До начала проведения исследования было получено одобрение Независимого этического комитета ГБУЗ ПК «Пермский краевой клинический госпиталь для ветеранов войн» на его проведение и согласована база. До включения в исследование всеми пациентами собственноручно было подписано информированное согласие. Конфликт интересов в работе отсутствует.

2.1 Дизайн исследования

Было выполнено клиническое наблюдательное проспективное когортное исследование с выполнением четырех субанализов (рис.2.1).

Всего было обследовано 842 пациента трудоспособного возраста, работающих в аппарате управления промышленного предприятия с одинаковыми условиями труда без наличия профессиональных вредностей.

Согласно результатам обследования было выделено 380 пациентов, соответствующих критериям включения и не имеющих критериев невключения.

Критерии включения в исследование:

1. Пациенты в возрасте от 18 до 60 лет для женщин, от 18 до 65 лет для мужчин.
2. Пациенты с одним и более традиционными факторами сердечно-сосудистого риска: отягощенная наследственность, АГ, дислипидемия, курение в настоящее время или в анамнезе, злоупотребление алкоголем в настоящее время, низкая физическая активность, недостаточное употребление овощей и фруктов, высокое потребление соли.
3. Подписание информированного согласия.

Критерии невключения в исследование:

1. Наличие ассоциированных клинических состояний в анамнезе и/или на момент включения в исследование;
2. Наличие поражения органов-мишеней в анамнезе и/или на момент включения в исследование:
3. Аутоиммунные заболевания;
4. Ревматические заболевания;
5. Острое почечное повреждение;
6. Острая и хроническая печеночная недостаточность;
7. Нарушения функции щитовидной железы;
8. Хронические заболевания в период обострения;
9. Хронические заболевания, потенциально требующие медицинского вмешательства;
10. Онкологические заболевания, требующие лечения;
11. Острые воспалительные и инфекционные заболевания;
12. Деменция и психические заболевания, препятствующие подписанию информированного согласия.

Из 380 человек была выделена когорта из 364 пациентов, готовых соблюдать рекомендации по лечению и ЗОЖ.

Все пациенты при включении в исследование прошли обучение по выполнению медикаментозных рекомендаций и соблюдению ЗОЖ.

Всем включенным было рекомендовано ведение дневников самоконтроля приема препаратов и клинических показателей.

Для контроля выполнения рекомендаций лечения и ЗОЖ, приверженности, достижения целевых показателей факторов ССР проводились обязательные телефонные контакты один раз в шесть месяцев, при необходимости коррекции лечения или по желанию пациента проводились очные визиты. При необходимости и по желанию больного допускались контакты в виде смс-сообщений и писем по электронной почте.

Через год и в конце наблюдения проводились обязательные очные визиты с контролем ведения дневников, достижения целевых показателей факторов ССР и ЗОЖ, с оценкой приверженности пациентов лечению и ЗОЖ, повторное лабораторно-инструментальное обследование в рамках дизайна исследования.

Период наблюдения составил 6,45±0,42 лет. В течении периода наблюдения регистрировались вновь выявленные ПОМ (ГЛЖ, ХБП, субклиническое поражение артерий), АКС (атеросклеротические ССЗ, инсульты/ТИА, ФП/ТП, ХСН), смертельные исходы и госпитализации, связанные с ССЗ, коморбидная патология, в том числе СД 2 типа.

После завершения исследования было проведено четыре субанализа. Для выполнения субанализов все больные, завершившие исследование, были разделены на 2 группы в зависимости от наличия или отсутствия АКС, ГЛЖ, ХБП и субклинического поражения артерий с целью определения частоты и предикторов развития этих патологических состояний.

В конце периода наблюдения также был оценен прогноз.

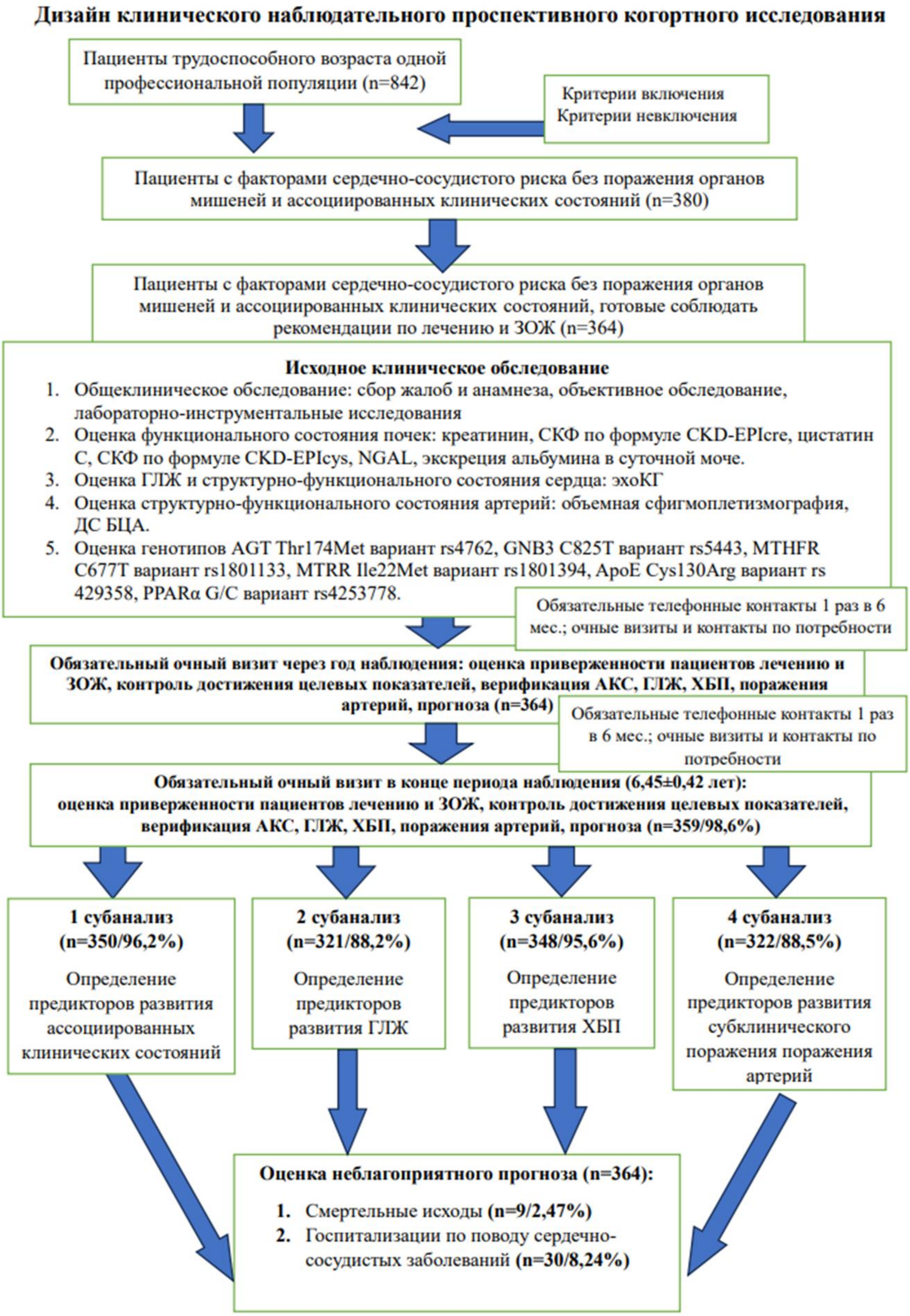

Рис. 2.1. Дизайн исследования

2.2. Методы диагностики и верификации заболеваний, методики выполнения лабораторных и инструментальных исследований

2.2.1. Оценка факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний

В исследовании оценивались традиционные факторы ССР, в том числе компоненты ЗОЖ.

Среди компонентов ЗОЖ оценивались 7 показателей, а именно:

1. Отсутствие курения. Курящими считали лиц, выкуривавших хотя бы одну сигарету/папиросу в сутки или бросивших курить менее 1 года назад;

2. Отсутствие низкой физической активности. Физическая активность считалась низкой, если пациенты тратили в неделю менее 150 минут на умеренную нагрузку или менее 75 минут в неделю — на интенсивную аэробную физическую активность, например, ходьба в среднем или высоком темпе или эквивалентный по интенсивности другой вариант нагрузок.

3. Соблюдение диетических рекомендаций. За несоблюдение диетических рекомендаций принимали употребление овощей и фруктов менее 400—500 г в день.

4. Отсутствие избыточного потребления соли. Наличие избыточного потребления соли определялось досаливанием пищи или ежедневным употреблением солений и маринадов.

5. Отсутствие злоупотребления алкоголем. Злоупотребляющими алкоголем считали лиц, употребляющих чистого этанола не менее 168 г в неделю для мужчин и не менее 84 г в неделю для женщин [44].

6. Отсутствие ожирения. Избыточную массу тела определяли при значении ИМТ $\geq$ 25 г/м^2, ожирение – при значении ИМТ $\geq$ 30 кг/м^2, абдоминальное ожирение – при ОТ у мужчин более 102 см и более 88 см у женщин.

7. Отсутствие АГ или достижение целевых показателей АД. Наличие АГ определяли по повышению САД ≥140 мм рт. ст. и/или ДАД ≥90 мм рт. при

трехкратном измерении АД с подтверждением на двух визитах, а также при проведении суточного мониторирования артериального давления (СМАД) в соответствии с пороговыми значениями для верификации АГ по САД и ДАД (рис.) [19].

Категория	САД (мм рт. ст.)		ДАД (мм рт. ст.)
АД, измеренное в медицинском учреждении [a]	≥140	и/или	≥90
Амбулаторное АД			
Дневное (или в период бодрствования), среднее	≥135	и/или	≥85
Ночное (или во время сна), среднее	≥120	и/или	≥70
Среднее за 24 часа	≥130	и/или	≥80
Среднее при домашних измерениях	≥135	и/или	≥85

Рис.2.2. Определение АГ в зависимости от метода измерения АД

Среди традиционных и нетрадиционных факторов ССР, которые не относятся к компонентам ЗОЖ, определяли возраст, наличие отягощенной наследственности, гипергликемии натощак в плазме крови, дислипидемии, гиперурикемии, трудового стресса, перенесенной новой коронавирусной инфекции (НКВИ) в любое время, полиморфизм 6 генов.

Наследственность считали отягощенной при наличии семейного анамнеза развития ССЗ для мужчин в возрасте менее 55 лет и для женщин в возрасте младше 65 лет. Возраст считали фактором риска у мужчин ≥55 лет и у женщин ≥65 лет [19].

Гипергликемией считали уровень глюкозы плазмы натощак 5,6–6,9 ммоль/л [19].

Гиперурикемией считали уровень мочевой кислоты в сыворотке крови у женщин более 360 мкмоль/л, у мужчин – более 420 мкмоль/л [19].

Дислипидемией считали отклонение от референсного значения одного из показателей липидного спектра (ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ТГ, ХС, несвязанного с ЛПВП (ХСнеЛПВП)), превышающее пороговое в соответствии с риском пациента по карте SCORE.

Для оценки наличия стресса в профессиональной деятельности использовали «Опросник трудового стресса» Ч. Спилбергера в адаптации А.

Б. Леоновой и С. Б. Величковской [9]. Опросник включает список из тридцати показателей, которые соответствуют наиболее типичным и субъективно значимым причинам возникновения стресса в профессиональной деятельности. Пациентам предлагалось дважды оценить степень субъективной выраженности негативного влияния по каждому пункту в списке: сначала с точки зрения того, насколько они значимы по силе или интенсивности воздействия, а затем – по частоте возникновения. Для количественных оценок по каждому пункту используется девятибалльная шкала, на которой диапазон от 1 до 3 баллов соответствуют низкому, от 4 до 6 баллов – умеренному, а от 7 до 9 баллов – высокому уровню влияния соответствующего стрессора.

2.2.2. Оценка сердечно-сосудистого риска

Базовая оценка ССР проводилась с помощью шкалы SCORE (**S**ystematic **CO**ronary **R**isk **E**valuation) для европейских стран с высоким уровнем сердечно-сосудистой смертности, которая оценивает 10-летний риск фатальных сердечно-сосудистых событий у мужчин и женщин в возрасте 40-70 лет. Поскольку Россия относится к странам с высоким уровнем сердечно-сосудистой смертности, была использована представленная на рисунке 2.2 шкала.

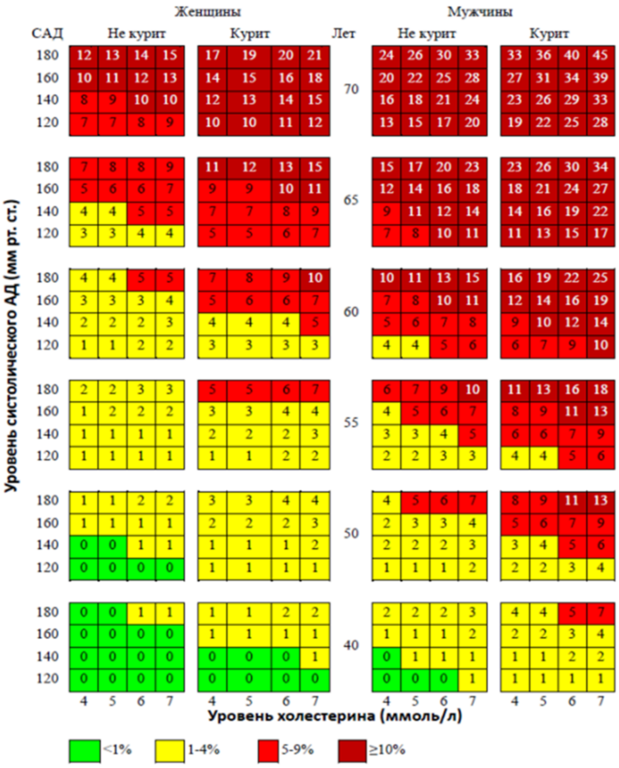

Рис.2.3. Шкала SCORE для стран с очень высоким сердечно-сосудистым риском (для Российской Федерации) в модификации Национального общества по изучению атеросклероза [24]

Интерпретация полученных баллов проводилась следующим образом: ССР менее 1% считается низким, в пределах ≥1 до 5% – умеренным, в пределах ≥5 до 10% – высоким, ≥10% – очень высоким.

Для оценки ССР для лиц моложе 40 лет использовалась Шкала относительного ССР (рис.2.4). Уровень относительного ССР по шкале > 1% считался высоким.

Рис. 2.4. Шкала относительного ССР для лиц моложе 40 лет.

Также проводилась оценка 10-летнего риска фатальных и нефатальных (ИМ, инсульт) ССЗ с помощью обновленной шкалы SCORE2 (Systematic Coronary Risk Estimation 2) (рис. 2.5)).

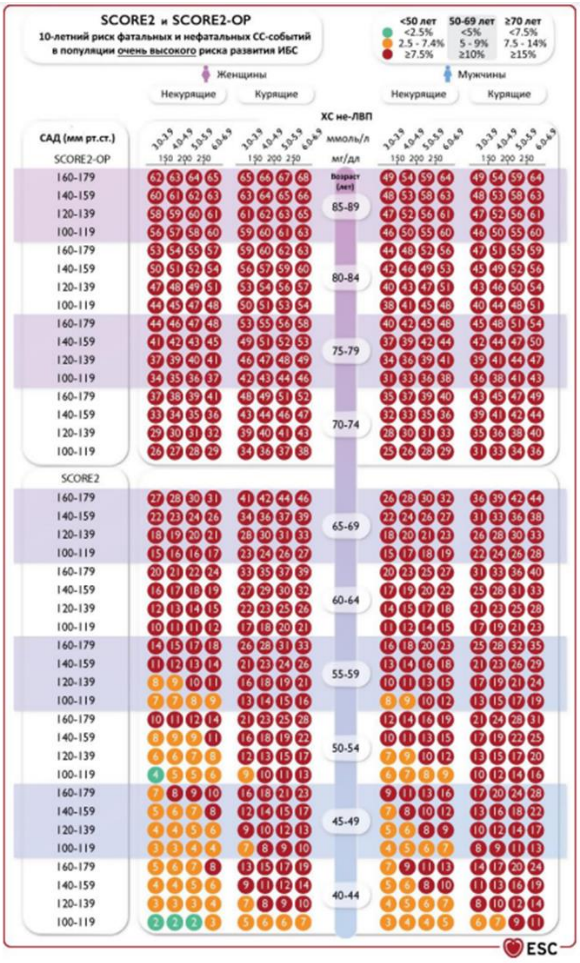

Рис.2.5. Шкала систематической оценки риска фатальных и нефатальных (ИМ, инсульт) ССЗ по шкале SCORE2 и SCORE2-OP (версия Шкалы для стран с очень высоким сердечно-сосудистым риском (в том числе для Российской Федерации) [393]

Интерпретация значений риска в процентах для различных возрастных категорий представлена на рисунке 2.6.

Категории риска сердечно-сосудистых заболеваний на основе оценки SCORE2 и SCORE2-OP у практически здоровых людей в соответствии с возрастом

Категории риска	<50 лет	50-69 лет	≥70 лет
Низкий или умеренный риск ССЗ: коррекция ФР в целом не рекомендуется	<2,5%	<5%	<7,5%
Высокий риск ССЗ: следует рассмотреть возможность коррекции ФР	2,5 - <7,5%	5 - <10%	7,5 - <15%
Очень высокий риск ССЗ: коррекция ФР в целом рекомендуется (для в целом здоровых людей в возрасте ≥70 лет рекомендация по лечению гиполипидемическими препаратами относится к классу IIb)	≥ 7,5%	≥10%	≥15%

Рис.2.6. Категории риска сердечно-сосудистых заболеваний на основе оценки по шкалам SCORE2 и SCORE-OP.

2.2.3. Методы оценки целевых значений компонентов ЗОЖ и факторов ССР

Целевым диапазоном АД у лиц трудоспособного возраста без ПОМ и АКС считали 120-130/70-80 мм рт. ст. [19]. При развитии ХБП – 130-139/70-80 мм рт. ст.

Под эффективностью лечения АГ понимали долю пациентов с АГ в % от общего количества пациентов, которые достигли целевых значений АД на фоне лечения.

Под эффективностью коррекции нарушений липидного обмена понимали долю пациентов в %, которые достигли целевых значений уровня ХС ЛПНП и/или ХС ЛПВП и/или ТГ на фоне лечения. Целевые уровни параметров липидного спектра были определены в зависимости от группы ССР [24]. Для пациентов очень высокого риска целевой уровень ХС ЛПНП определяли <1,4 ммоль/л или снижение по меньшей мере на 50% от исходного; для пациентов высокого риска целевой уровень ХС ЛПНП определяли <1,8 ммоль/л или его снижение по меньшей мере на 50% от исходного; для пациентов умеренного риска целевой уровень ХС ЛПНП определяли <2,6 ммоль/л; для пациентов низкого риска целевой уровень ХС ЛПНП определяли

<3,0 ммоль/л. Целевым значением ХС ЛПВП считали уровень >1,0 ммоль/л для мужчин и >1,2 ммоль/л для женщин. Целевым значением ТГ считали уровень < 1,7 ммоль/л.

2.2.4. Оценка приверженности пациентов лечению и ЗОЖ

Для оценки приверженности пациентов лечению были использованы непрямые методы. С целью повышения точности ее оценки использовались одновременно 3 метода у каждого обследуемого: ведение дневника самоконтроля приема препаратов с указанием клинико-лабораторных показателей (ежедневным контроль в покое САД и ДАД, ЧСС, измерение веса, ОТ, расчет длительности физической нагрузки в минутах, у некоторых больных – глюкоза капиллярной крови натощак утром с помощью глюкометра), модифицированный опросник Мориски-Грина MMAS-8 [271], достижение целевых показателей на фоне лечения.

Модифицированный опросник Мориски-Грина (MMAS-8) включал 8 вопросов (рис.2.7)

Опросник по приверженности «8-item Morisky Medication Adherence Scale» (MMAS-8)

1. Не забываете ли вы иногда принимать ваши лекарства от давления?
2. За прошедшие 2 недели ,был ли день когда вы забывали принимать ваши лекарства от давления?
3. Вы когда –нибудь прекращали принимать лекарства от давления или уменьшали дозу без уведомления врача потому, что вы почувствовали себя хуже, чем было до этого?
4. Бывает ли, что вы забываете принимать ваши лекарства, находясь в пути или вне дома?
5. Принимали ли вы ваши лекарства от давления вчера?
6. Прекращаете ли вы прием лекарств, когда чувствуете, что ваше давление под контролем?
7. Не огорчала ли вас когда-нибудь необходимость строго придерживаться схемы лечения вашего высокого давления?
8. Как часто вы испытываете трудности , в запоминании времени приема лекарства от вашего высокого давления ? Никогда/практически никогда/иногда/часто/всегда

Рис.2.7. Опросник Мориски-Грина MMAS-8.

Ответы на вопросы представлены в виде «Да» или «Нет». За каждый ответ «Нет» начислялся 1 балл, за исключением вопроса о приеме всех препаратов за вчерашний день, где 1 балл начислялся за ответ «Да». В 8 вопросе с ранжированными ответами 1 балл начисляется только за ответ «Никогда». К пациентам с высокой приверженностью лечению относились пациенты, набравшие 8 баллов, со средней приверженностью лечению – те, кто набрал 6-7 баллов, с плохой приверженностью – получившие менее 6 баллов [27].

Приверженность ЗОЖ оценивали с помощью индекса приверженности ИПЗОЖ, разработанного на основе рекомендаций ВОЗ и Европейского общества по профилактике ССЗ в первичном звене здравоохранения [409]. Для оценки ИПЗОЖ использовали следующие характеристики [44]: отсутствие курения; употребление овощей и фруктов не менее 400 г в сутки; адекватная физическая активность (не менее 150 минут умеренной или 75 минут интенсивной физической нагрузки в неделю); потребление соли не более 5 г в сутки; употребление алкоголя не более 168 г чистого этанола в неделю для мужчин и не более 84 г для женщин. Оценивали высокую и удовлетворительную приверженность ведению ЗОЖ по ИПЗОЖ. Удовлетворительной считали приверженность при отсутствии курения и одного из перечисленных компонентов ЗОЖ. Высокой считали приверженность при отсутствии курения и при наличии всех перечисленных компонентов ЗОЖ.

2.2.5. Методы повышения приверженности пациентов лечению и ЗОЖ

Для повышения и сохранения высокой приверженности пациентов лечению и ЗОЖ были использованы следующие способы: назначение фиксированных комбинаций лекарственной терапии с приемом один раз в день, мотивационное и поведенческое консультирование, обучение, напоминания и финансовые стимулы.

Для обучения пациентов были использованы следующие методы: опрос для выявления привычек, моделей поведения с целью определения индивидуального подхода (до 3-5 мин); дополнительные диагностические опросники (модифицированный опросник Мориски-Грина, если пациент при включении в исследование уже получал лечение, наличие хронического стресса по «Опроснику трудового стресса» Ч. Спилбергера в адаптации А. Б. Леоновой и С. Б. Величковской, 2005) с целью количественной оценки поведенческих факторов риска; ежегодные лекции во время медицинских профилактических осмотров (20-30 минут, по 20-40 человек); групповые занятия для всех больных при включении их в исследование (5 занятий по 40 минут 2 раза в неделю, от 10 до 30 человек), повторные занятия по потребности для лиц с нарушениями рекомендаций по лечению и ЗОЖ, индивидуальные или групповые консультации по потребности с целью формирования мотивации и поведенческой модели после контакта с больным.

При проведении занятий использовались методики интерактивного обучения.

2.2.6. Методы верификации ассоциированных клинических состояний и прогнозируемых событий

В течение периода наблюдения регистрировались АКС, как при проведении очных визитов пациентов, так и по данным амбулаторных карт, а также по предоставляемым больными дополнительным медицинским документам. К АКС относили цереброваскулярные заболевания: острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) по ишемическому и/или геморрагическому типу, транзиторная ишемическая атака (ТИА); ИБС (стабильная стенокардия, инфаркт миокарда, чрезкожные коронарные вмешательства (ЧКВ) или коронарное шунтирование (КШ); ФП и/или ТП; ХСН, в том числе с сохраненной ФВ ЛЖ; наличие атеросклеротических бляшек при визуализации со стенозом ≥ 50% по данным дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий (ДС БЦА) и/или артерий нижних конечностей, ХБП с СКФ по формуле CKD-EPIcre < 30 мл/мин/1,73м^2.

Развитие СД 2 типа без ПОМ рассматривали, как вновь выявленная коморбидная патология.

СД верифицировали по следующим критериям [20]: глюкоза плазмы натощак ≥7,0 ммоль/л при двух последовательных измерениях и/или уровню HbA1C ≥6,5%, и/или глюкоза плазмы после проведения перорального глюкозотолерантного теста или при случайном определении ≥11,1 ммоль/л.

Такие АКС, как ОНМК и ТИА, ИМ, ЧКВ и КШ, впервые выявленная ФП и/или ТП, острая декомпенсация ХСН потребовали госпитализации пациентов в профильные стационары. Диагностика заболеваний проводилась согласно принятым стандартам и клиническим рекомендациям по соответствующим нозологиям.

В течение периода наблюдения отдельно от АКС регистрировались события, представленные в нашем исследовании, как критерии неблагоприятного прогноза. Критериями неблагоприятного прогноза считали: смерть от любой причины, сердечно-сосудистая смерть, госпитализации, связанные с ССЗ. Диагностика событий, соответствующих критериям неблагоприятного прогноза, проводилась согласно принятым стандартам и клиническим рекомендациям по соответствующим нозологиям. Верификация зарегистрированного прогнозируемого события проводилась на основании предоставленных пациентами выписок стационарного больного и/или копий документов ЗАКСа о смерти родственниками больного и/или получение данных из Единой государственной информационно-аналитической системы здравоохранения Пермского края (ЕИГСЗ ПК).

2.2.7. Методы диагностики гипертрофии левого желудочка и изменений структурно-функционального состояния сердца

Для диагностики ГЛЖ использовались инструментальные методы исследования: ЭКГ и трансторакальная ЭхоКГ.

ЭКГ проводили по стандартной методике с 12-канальной записью. ЭКГ-критериями ГЛЖ считали индекс Соколова–Лайона > 35 мм и/или амплитуда зубца R в отведении aVL ≥11 мм, Корнельское произведение >2440 мм/мс или Корнельский вольтажный индекс >28 мм для мужчин и >20 мм для женщин [19].

Трансторакальная ЭхоКГ выполнялась с использованием стандартных позиций на ультразвуковом аппарате Vivid S5 (GE Healthcare, США) по рекомендованной методике [12].

ЭхоКГ-критериями ГЛЖ считали увеличение ИММЛЖ. Критерием ГЛЖ при нормальной массе тела считали ИММЛЖ > 115 г/м^2 у мужчин и > 95 г/м^2 у женщины. Для пациентов с избыточной массой тела и ожирением ИММЛЖ оценивался по формуле ASE (Американское эхокардиографическое общество), как отношение ММЛЖ к росту в метрах^{2,7}. Критерием ГЛЖ считали ИММЛЖ для мужчин >50 г/м^{2,7}, для женщин >47 г/м^{2,7}.

Оценивались следующие показатели структурно-функционального состояния сердца: толщина задней стенки ЛЖ (ЗСЛЖ), толщина межжелудочковой перегородки (МЖП), относительная толщина стенок (ОТС) ЛЖ, конечный диастолический размер (КДР) ЛЖ, конечный систолический размер (КСР) ЛЖ, конечный систолический объем (КСО), конечный диастолический объем (КДО) ЛЖ, размеры и объем левого предсердия (ЛП), индексированный объем ЛП, рассчитанный, как отношение объема ЛП к ППТ, систолическая и диастолическая функции ЛЖ.

Систолическая функция ЛЖ оценивалась по уровню ФВ ЛЖ по методу Simpson. При ФВ ЛЖ 50% и более систолическая функция считалась нормальной; при ФВ ЛЖ 40% и менее – низкой; при ФВ ЛЖ 41-49% – умеренно сниженной.

Диастолическая функция ЛЖ оценивалась по трансмитральному диастолическому потоку с определением пика Е – максимальной скорости раннего быстрого наполнения ЛЖ, пика А – максимальной скорости позднего предсердного наполнения ЛЖ и соотношения Е/А. Соотношение Е/А >1 расценивалась, как норма и отсутствие критериев диастолической дисфункции ЛЖ (ДДЛЖ). Критериями наличия ДДЛЖ считали соотношение Е/А <1 и/или соотношение Е/А ≥2 [12].

2.2.8. Методы диагностики ХБП

Диагностика ХБП проводилась в соответствии с критериями KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) [17].

В конце исследования критерии ХБП были пересмотрены в соответствии с клиническими рекомендациями Российской ассоциации нефрологов [18]. Критериям диагноза ХБП считали: 1) наличие любых клинических признаков, указывающих на повреждение почек и персистирующих не менее трех месяцев и/или; 2) снижение СКФ по формуле CKD-EPIcre менее 60 мл/мин/1,73м^2 и/или снижение СКФ по формуле CKD-EPIcys менее 60 мл/мин/1,73м2, сохраняющееся в течение трех и более месяцев, вне зависимости от наличия других признаков повреждения почек и/или; 3) наличие признаков необратимых структурных изменений органа, выявленных однократно при прижизненном морфологическом исследовании органа или при его визуализации

Маркерами повреждения почек считали любые изменения, выявляющиеся при клиническом обследовании, которые отражают наличие патологического процесса в почечной ткани или их сочетания, но, главным образом, альбуминурия и протеинурия и/или проявления тубулярной дисфункции [18, 223].

Оценка фильтрационной функции почек проводилась в соответствии со значениями расчетной СКФ по формуле CKD-EPI, основанной на концентрации сывороточного креатинина [221]. Критерием нарушения фильтрационной функции почек считали СКФ по формуле CKD-EPIcre < 60 мл/мин/1,73м^2.

Для дополнительной оценки фильтрационной функции почек проводилось определение концентрации цистатина С в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием реактива “BioVendor” (Чехия) на анализаторе Immulite 1000 (DPC, США). Референсными значениями цистатина С считали 1043,1$\pm$107,5 нг/мл. На основании полученного значения цистатина С проводился расчет СКФ по формуле CKD-EPI, основанной на определении цистатина С в крови [223]. Критерием нарушения фильтрационной функции почек считали СКФ по формуле CKD-EPIcys < 60 мл/мин/1,73м^2.

Для оценки тубулоинтерстициальной функции почек определяли концентрацию липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов (Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin - NGAL) в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа с применением реактива «BioVendor» (Чехия). Референсными значениями NGAL считали 1,2-2,6 нг/мл.

Оценка уровня экскреции альбумина проводилось в суточной моче согласно стандартной методике. Нормальными значения считали уровень экскреции альбумина с мочой < 30 мг/сутки, увеличение экскреции альбумина с мочой верифицировали при его значениях 30–300 мг/сутки, превышение экскреции белка с мочой более 300 мг/сутки расценивали как протеинурия.

2.2.9. Методы диагностики субклинического поражения артерий

Критериями субклинического поражения артерий считали повышение СПВ в каротидно-феморальном сегменте (PWVcf) > 10 м/с и/или повышение индекса CAVI1 $\geq$ 9 и/или снижение ЛПИ менее 0,9 [8, 38].

С целью оценки структуры и функции артериальной стенки, а также определения показателей субклинического поражения артерий проводилась объемная сфигмоплетизмография на приборе VaSera VS-1000 (Fucuda Denshi, Япония). Аппарат измеряет и автоматически регистрирует АД осциллометрическим методом, имеющим высокую корреляцию с доплеровской методикой измерения; плетизмограммы на 4-х конечностях (с помощью манжет); ЭКГ и ФКГ [38]. Оценивались информативность и клиническое значение следующих показателей: СПВ по сосудам преимущественно эластического типа справа и слева (R-PWV, L-PWV), СПВ по сосудам мышечного типа (B-PWV); сердечно-лодыжечно-сосудистый индекс (CAVI); лодыжечно-плечевой индекс справа и слева (R-ABI, L-ABI); СПВ аорты (PWVao) и СПВ сонной артерии (C-PWV); СПВ в каротидно-феморальном сегменте (PWVcf); индекс усиления систолического АД –

индекс аугментации (R-AI – показатель плечевой плетизмограммы); время подъема волны (UT) при регистрации плетизмограмм на правом и левом плечах (RB-UT, LB-UT), правой и левой голенях (RA-UT, LA-UT), отношение среднего пульсового давления, оцениваемого по пульсовой волне, индуцируемой манжетой, к пульсовому давлению, и выраженный в процентах (RB%-MAP, LB%-MAP, RA-%MAP, LA-%MAP).

Референсными значениями СПВ по сосудам эластического типа справа и слева (R-PWV, L-PWV) считали показатели менее 13,5 м/с.

Референсные значения индекса CAVI в зависимости от возраста варьируют от 6,7±0,76 до 9,8±1,51 [38]. Нормальными значениями считали индекс CAVI1 менее 8, от 8 до 9 пограничными, значение $\geq$ 9 – расценивали как критерий субклинического поражения артерий или высокой артериальной жесткости.

Нормальными значениями R/L-ABI считали значения 0,9-1,3. Значение R-ABI или L-ABI <0,9 расценивалось, как поражение артерий.

Значения PWVcf менее 10 м/с считали нормальными. Значения PWVcf > 10 м/с расценивали как критерий субклинического поражения артерий или высокой артериальной жесткости.

Для оценки ТИМ брахиоцефальных артерий и оценки наличия атеросклеротических бляшек пациентам проводилось ДС БЦА по стандартной методике на ультразвуковом аппарате Vivid S5 (GE Healthcare, США). Для выявления атеросклероза артерий нижних конечностей проводилось дуплексное сканирование артерий нижних конечностей по стандартной методике.

2.2.10. Дополнительные лабораторные методы исследования

Всем больным определяли концентрацию N-терминального фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) в крови, как маркера миокардиального стресса и потенциального предиктора ПОМ и АКС, при необходимости, как критерия ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ. Концентрацию NT-proBNP в крови определяли методом ИФА на анализаторе

Expert Plus Microplate reader ("Biochrom Ltd.", Великобритания) с использованием набора реагентов «NT-proBNP – ИФА – БЕСТ» (Россия, Новосибирск). Референсными считали значения от 0 до 125 пг/л.

2.2.11. Молекулярно-генетическое исследование

Все пациентам проводили молекулярно-генетическое исследование. Для анализа использовали геномную дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК), выделенную из венозной крови. У каждого пациента проводился забор венозной крови в объеме 3-4 мл в пробирки, содержащие ЭДТА. До проведения исследования образцы хранились при температуре -20°С. Исследование проводилось с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР). Сначала проводилось выделение ДНК для проведения ПЦР-амплификации. ПЦР проводили на детектирующем амплификаторе CFX96 фирмы Bio-Rad в режиме «реального времени». Использовалась универсальная программа амплификации, подобранная производителем реактивов. Использовали реакционную смесь для проведения ПЦР (ЗАО «Синтол», Россия).

Пациентам было выполнено определение генотипов по маркерам AGT Thr174Met вариант rs4762, GNB3 C825T вариант rs5443, MTHFR C677T вариант rs1801133, MTRR Ile22Met вариант rs1801394, ApoE Cys130Arg вариант rs 429358, PPARα G/C вариант rs4253778.

Определялись следующие генотипы: для гена AGT – C/C, C/T, T/T; для гена GNB3 – C/C, C/T, T/T; для гена MTHFR – C/C, C/T, T/T; для гена MTRR – A/A, A/G, G/G; для гена ApoE – T/T, T/C, C/C; для гена PPARα – G/G, G/C, C/C.

Для гена AGT вариант C/C считался нормальной гомозиготой, вариант C/T– гетерозиготой, вариант T/T – патологической гомозиготой. Для гена GNB3 вариант C/C считался нормальной гомозиготой, вариант C/T– гетерозиготой, вариант T/T – патологической гомозиготой. Для гена вариант MTHFR C/C считался нормальной гомозиготой, вариант C/T– гетерозиготой, вариант T/T – патологической гомозиготой. Для гена MTRR вариант A/A считался нормальной гомозиготой, вариант A/G– гетерозиготой, вариант G/G – патологической гомозиготой. Для гена ApoE вариант T/T считался нормальной гомозиготой, вариант T/C– гетерозиготой, вариант C/C – патологической гомозиготой. Для гена PPARα вариант G/G считался нормальной гомозиготой, вариант G/C– гетерозиготой, вариант C/C – патологической гомозиготой.

2.3. Общая характеристика пациентов, включенных в исследование

В исследование было включено 364 пациента трудоспособного возраста. Включенные пациенты в начале исследования и в течение периода наблюдения работали в аппарате управления промышленного предприятия с одинаковыми условиями труда без наличия профессиональных вредностей. Все пациенты работали в дневное время без ночных смен.

Среди включенных было 226 мужчин (62,1%), 138 женщин (37,9%). Средний возраст составил 45,0±8,7 лет. Частота встречаемости и структура факторов ССР была представлена следующей долей пациентов: с отягощенной наследственностью – 266 пациентов (73,1%), с курением в настоящее время – 83 пациента (22,8%), с низкой физической активностью – 172 пациента (47,3%), с несоблюдением диетических рекомендаций – 193 пациента (53%), с избыточным потреблением соли – 148 пациентов (40,7%), с наличием хронического стресса – 81 пациент (22,3%), злоупотребляющие алкоголем в настоящее время – 12 человек (3,3%).

Средний уровень ОХС составил 5,95±1,15 ммоль/л, ХС ЛПНП – 3,91±0,95 ммоль/л, ХС ЛПВП – 1,29±0,34 ммоль/л, ХС не-ЛПВП – 4,7±0,83 ммоль/л, ТГ – 1,94 [1,74; 2,13] ммоль/л. Количество пациентов, принимающих липидкорригирующую терапию при включении в исследование, с достигнутым целевым значением ХС ЛПНП составило 94 (25,8%), с достигнутым целевым значением ХС ЛПВП – 110 (30,2%), с достигнутым целевым значением ТГ – 104 (28,6%).

Средний уровень мочевой кислоты исходно составил 360,92 [347,75; 374,09] мкмоль/л, глюкозы плазмы натощак – 5,13 [4,99; 5,57] ммоль/л, гликированного гемоглобина – 6,07[5,85; 6,38] %, тиреотропного гормона – 2,14 [1,77; 2,51] мкМЕ/мл.

Среднее значение ИМТ составило 28,71±3,58 кг/м^2, ОТ у мужчин – 99,5±18,6 см, ОТ у женщин – 96,4±12,7 см. Количество пациентов с ИМТ≥25 г/м^2 составило 297 (81,6%), с ИМТ≥30 г/м^2 – 174 (47,8%). Количество мужчин с ОТ более 102 см составило 128 (56,6%), количество женщин с ОТ более 88 см – 84 (60,7%).

Исходно средний уровень САД составил 132,1±14,57 мм рт.ст., ДАД – 85,7±10,41 мм рт.ст. Среди больных, получающих антигипертензивную терапию при включении в исследование, 115 пациентов (31,6%) имели достигнутый целевой уровень САД, 120 пациентов (33%) – достигнутый целевой уровень ДАД. Среднее значение пульса составило 70,7±7,4 удара в минуту.

Среднее значение баллов по шкале SCORE составило 1,85 [1,45; 2,53], по шкале SCORE2 – 9,84 [8,21; 10,47]. Количество пациентов с высоким риском по шкале SCORE составило 12 (3,3%), с умеренным риском – 302 (83%), с низким риском – 50 (13,7%). Количество пациентов с высоким риском по шкале SCORE2 составило 203 (55,8%), с умеренным риском – 144 (39,6%), с низким риском – 17 (4,7%).

Коморбидная патология исходно была представлена следующими заболеваниями: АГ – у 260 пациентов (71,4%); нарушения сердечного ритма (НСР), за исключением ФП и ТП – у 47 пациентов (12,9%); мочекаменная болезнь (МКБ) – у 20 пациентов (5,5%); подагра – у 10 пациентов (2,7%); бронхиальная астма – у 5 пациентов (1,4%); ХОБЛ – у 8 пациентов (2,2%); заболевания щитовидной железы (ЩЖ), не требующие лечения – у 22 пациентов (6%); заболевания желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК), не требующие лечения – у 24 пациентов (6,6%); злокачественные новообразования (ЗНО) в период ремиссии, не требующие постоянной терапии – у 12 пациентов (3,3%); анемия в анамнезе была у 11 пациентов (3%).

Исходно постоянно принимаемая лекарственная терапия представлена следующими группами препаратов: 68 пациентов (18,7%) принимали ИАПФ, 177 пациентов (48,6%) – АРА, 84 пациента (23,1%) – БАБ, 65 пациентов (17,9%) – антагонисты кальция, 64 пациента (17,6%) – диуретики, 141 пациент (38,7%) – липидкорригирующую терапию, 35 пациентов (9,6%) – антиаритмические препараты.

Средняя концентрация креатинина в сыворотке крови составила 75,99 [73,82; 78,46] мкмоль/л, среднее значение СКФ по формуле CKD-EPIcre – 96,2 [93,86; 98,54] мл/мин/1,73м^2, цистатина С – 925,7 [888,74; 962,66], СКФ по формуле CKD-EPIcys – 89,05 [85,1; 92,99] мл/мин/1,73м^2, NGAL – 1,52 [1,34; 1,69] нг/мл, экскреции альбумина с мочой – 12,67 [8,65; 15,92] мг/сутки.

По данным ДС БЦА и объемной сфигмоплетизмографии средние значения основных показателей представлены следующим образом: ТИМ – 0,96 [0,94; 0,99] мм, CAVI – 7,38 [7,21; 7,5], PWVao – 7,4 [7,07; 7,7], PWVcf– 8,13 [6,13; 9,11], индекса R-AI – 1,03 [1,0; 1,07], R-PWV и L-PWV – 13,32 [12,9; 13,43] и 13,11 [12,82; 13,35] соответственно.

По данным ЭхоКГ средние значения показателей представлены следующим образом: ИММЛЖ для пациентов с нормальным ИМТ составил 106,5 [102,6; 108,7] г/м^2, ИММЛЖ для пациентов с избыточной массой тела – 48,1 [45,3; 48,95] г/м^{2,7}, объем ЛП составил – 45,5 [42,9; 48,21] мл, объем ЛП/ППТ – 25,21 [23,0; 26,32] мл/м^2, ФВ ЛЖ – 65,2 [62,9; 66,9] %.

Общая частота встречаемости патологического полиморфизма генов среди включенных пациентов составила 14,2%.

Через год все 364 пациента продолжили наблюдение.

Завершили исследование 350 пациентов: 9 пациентов умерли в течение периода наблюдения, 5 человек были потеряны из наблюдения.

В первый субанализ для оценки предикторов развития АКС вошли 350 пациентов на момент окончания периода наблюдения. В конце периода наблюдения у 56 (16,0%) пациентов диагностированы АКС.

Во второй субанализ для оценки предикторов развития ГЛЖ был включен 321 пациент на момент окончания периода наблюдения. В конце периода наблюдения у 41 (12,8%) пациента была выявлена ГЛЖ по данным ЭКГ и/или ЭхоКГ.

В третий субанализ для оценки предикторов развития поражения почек было включено 348 пациентов на момент окончания периода наблюдения. В конце периода наблюдения у 45 (12,9%) пациентов была диагностирована ХБП.

В четвертый субанализ для оценки предикторов развития субклинического поражения артерий было включено 322 пациента на момент окончания периода наблюдения. В конце периода наблюдения у 94 (29,2%) пациентов были выявлены изменения артерий, характерные для субклинического поражения артерий.

В конце исследования была проведена оценка неблагоприятного прогноза с целью выявления предикторов его развития. У 35 пациентов (9,6%) в ходе исследования зарегистрированы смертельные исходы и/или госпитализации, связанные с ССЗ.

Среднее время до наступления прогнозируемого события составило 5,31 [3,83; 5,94] лет.

2.4. Статистическая обработка данных

Статистическая обработка данных проводилась при помощи программ STATISTICA 13.5. и MedCalc 11.5.0.

В 2012-2013гг. было проведено пилотное исследование с определением частоты встречаемости ПОМ, АКС в популяции больных с факторами ССР без ССЗ в анамнезе с целью определения объема выборки для исследования и для субанализов.

Расчет размера выборки для исследования осуществлялся с помощью online-калькуляторов расчета ошибки выборки и расчета достаточного размера выборки [https://www.aatc.top/raschet-oshibki-vyborki].

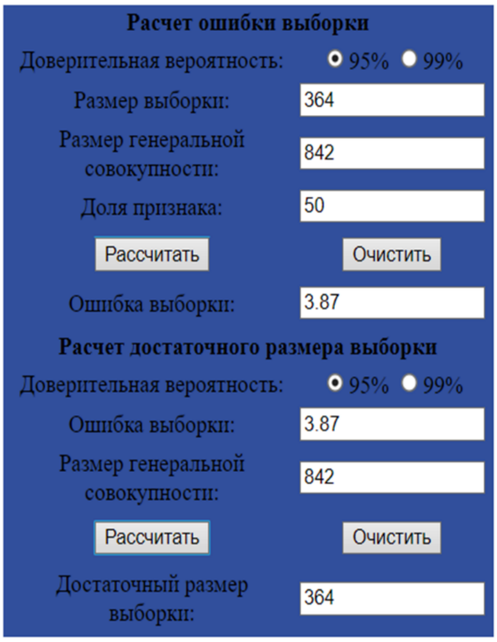

Рис. 2.7. Расчет ошибки и достаточного размера выборки с использованием online-калькулятора

Для расчета размера выборки были внесены доверительная вероятность 95%, размер выборки (n=364 включенных пациентов), размер генеральной совокупности (n=842 пациентов трудоспособного возраста), доля признака – 50% (в пилотном проекте частота встречаемости каждого фактора риска не одинакова, но средняя доля признаков была равна 50, при которой достигалась максимальная ошибка). Ошибка выборки составила 3,87, размер выборки – 364 был достаточен (рис.2.7). В исследование было включено 364 пациента, что соответствует достаточному размеру выборки.

Для расчета размера выборки для первого субанализа были внесены доверительная вероятность 95%, размер выборки (n=350 включенных пациентов), размер генеральной совокупности (n=364 пациентов трудоспособного возраста), доля признака – 50% (в пилотном проекте частота встречаемости АКС была не одинакова, но средняя доля признаков была равна 50, при которой достигалась максимальная ошибка). Ошибка выборки составила 1,03, размер выборки для первого субанализа 350 больных – достаточный (рис.2.8).

Для расчета размера выборки для второго субанализа были внесены доверительная вероятность 95%, размер выборки (n=321 включенных пациентов), размер генеральной совокупности (n=364 пациентов трудоспособного возраста), доля признака – 50% (в пилотном проекте частота встречаемости ГЛЖ была не одинакова из-за использования различных критериев ее определения, но средняя доля признаков была равна 50, при которой достигалась максимальная ошибка). Ошибка выборки составила 1,88, размер выборки для второго субанализа 321 больной – достаточная (рис.2.8).

Для расчета размера выборки для третьего субанализа были внесены доверительная вероятность 95%, размер выборки (n=348 включенных пациентов), размер генеральной совокупности (n=364 пациентов трудоспособного возраста), доля признака – 50% (в пилотном проекте частота встречаемости ХБП была не одинакова из-за использования различных критериев ее определения, но средняя доля признаков была равна 50, при которой достигалась максимальная ошибка).

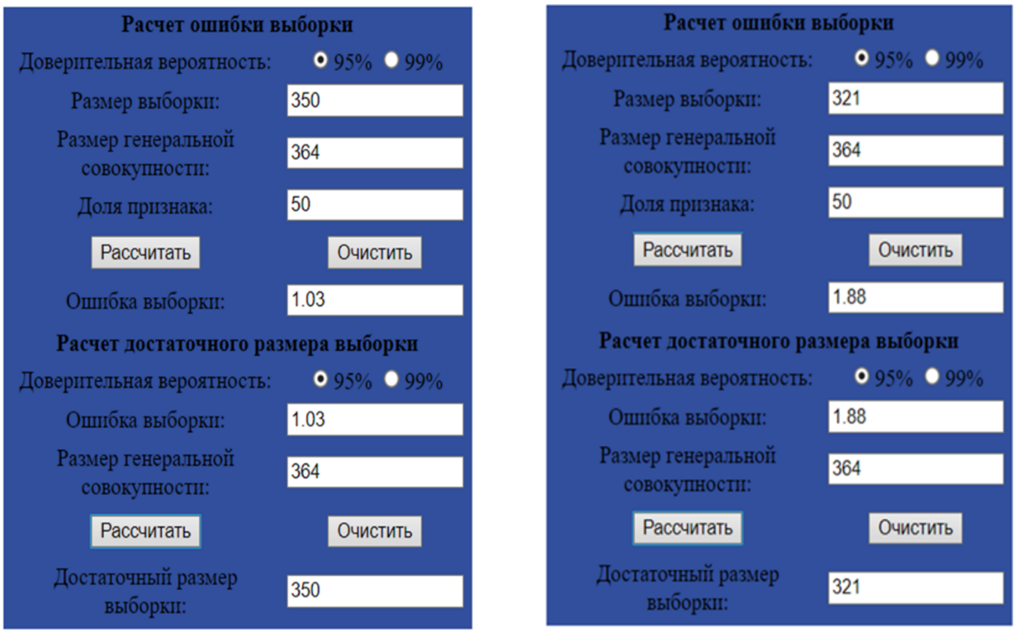

Рис. 2.8. Расчет ошибки и достаточного размера выборки для 1-го и 2-го субанализов с использованием online-калькулятора

Ошибка выборки составила 1,1, размер выборки для третьего субанализа 348 пациентов – достаточный (рис.2.9).

Для расчета размера выборки для четвертого субанализа были внесены доверительная вероятность 95%, размер выборки (n=322 включенных пациента), размер генеральной совокупности (n=364 пациентов трудоспособного возраста), доля признака – 50% (в пилотном проекте частота встречаемости субклинического поражения артерий была не одинакова из-за использования различных критериев его определения, но средняя доля признаков была равна 50, при которой достигалась максимальная ошибка). Ошибка выборки составила 1,88, размер выборки 322 больных для четвертого субанализа – достаточная (рис.2.8).

При статистической обработке количественных признаков были рассчитаны среднеарифметическое значение (M) ± стандартное отклонение (SD) при распределении, соответствующему закону нормального распределения, при распределении, отличающемуся от закона нормального распределения, определяли медиану с нижним и верхним квартилем (Me [LQ; UQ]) или 95%ДИ данных.

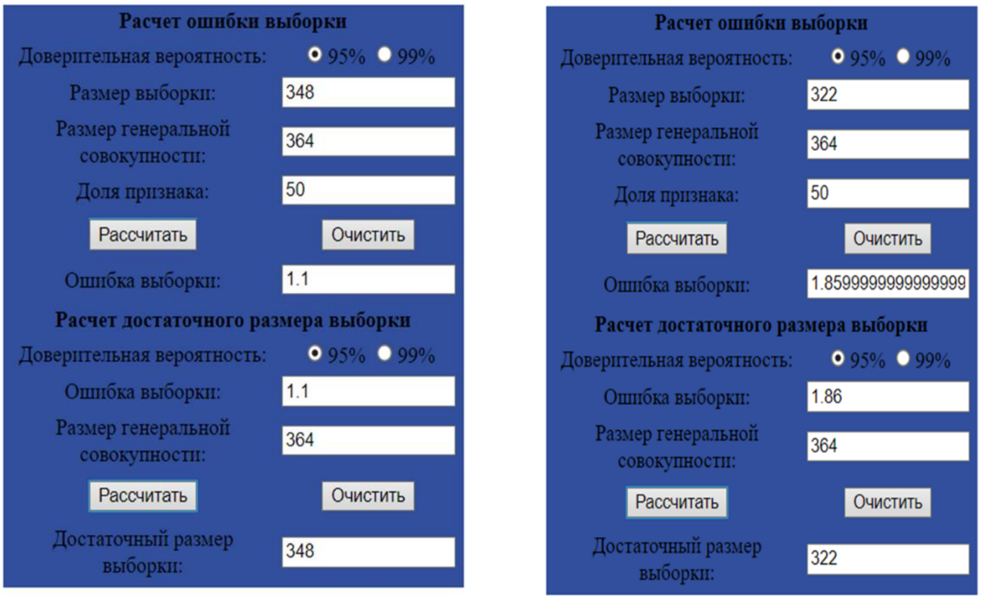

Рис. 2.9. Расчет ошибки и достаточного размера выборки для 3-го и 4-го субанализов с использованием online-калькулятора

Для проверки статистических гипотез о виде распределения были использованы критерии Шапиро – Уилка и Колмогорова-Смирнова.

Для сравнения количественных показателей при нормальном распределении применялся критерий Стьюдента. Распределение большинства признаков не соответствовало закону нормального распределения, в этих случаях для статистического анализа количественных признаков использовали критерий Манна-Уитни.

Для качественных признаков были рассчитаны абсолютная частота проявления признака, частота проявления признака в процентах (%). Для сравнения качественных признаков использовался критерий $\chi 2$.

Статистически значимыми считались различия данных для сравнения признаков в двух группах при $p < 0,05$, для сравнения признаков в трех группах при $p < 0,017$.

Для изучения взаимосвязи между количественными признаками, не соответствующими закону нормального распределения, применяли корреляционный анализ Спирмена. Для изучения взаимосвязи между качественными показателями были составлены таблицы сопряженности 2×2, рассчитан χ^2 с вычислением достигнутого уровня значимости для них с поправкой Йетса на непрерывность, определены отношение шансов (ОШ) и 95%ДИ для ОШ. Для оценки взаимосвязи качественных признаков был использован коэффициент взаимной сопряженности, предложенный А. А. Чупровым. Интерпретация полученных значений коэффициент взаимной сопряженности проводилась согласно рекомендациям Rea & Parker. При $p < 0,05$ различия считали статистически значимыми.

Оценка прогностической значимости количественных показателей, соответствующих критериям кандидатов-предикторов развития ПОМ, АКС и неблагоприятного прогноза по данным корреляционного анализа, проводилась с помощью логистического регрессионного анализа. Для оценки качества логистической регрессии применялся ROC (Receiver Operating Characteristic) – анализ с расчетом количественного показателя площади под кривой (AUC – Area Under Curve)> 0,5 при $p < 0,05$.

Для статистически значимых прогностических показателей был получен порог отсечения, оценивались его чувствительность и специфичность.

Оценка прогностической значимости качественных показателей, соответствующих критериям кандидатов-предикторов развития ПОМ, АКС и неблагоприятного прогноза, по данным корреляционного анализа, проводилась с помощью метаанализа с использованием фиксированных и рандомизационных эффектов и построением диаграммы Forest Plot.

Финансирование исследования производилось из собственных средств.

Все манипуляции, связанные с разработкой дизайна исследования, получением информированного согласия, проведением диагностических тестов, интерпретацией результатов и их статистической обработкой, произведены самостоятельно.

ГЛАВА 3
ДОСТИЖЕНИЕ ЦЕЛЕВЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПРИ ВЫСОКОЙ ПРИВЕРЖЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЮ И ЗДОРОВОМУ ОБРАЗУ ЖИЗНИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ РАЗВИТИЯ АССОЦИИРОВАННЫХ КЛИНИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ

В субанализ было включено 364 пациента без наличия АКС и ПОМ в начале исследования. В конце периода наблюдения пациенты были разделены на две группы. Первую группу составили 65 пациентов, у которых в конце периода наблюдения было диагностировано АКС. Во вторую группу были включены 299 пациентов без наличия АКС в конце периода исследования.

3.1. Исходная характеристика пациентов в зависимости от наличия АКС

Сравнительная характеристика клинико-демографических показателей по группам пациентов в начале исследования представлена в таблице 3.1.

Таблица 3.1.

Исходная клинико-демографическая характеристика пациентов в зависимости от наличия АКС в начале исследования (n=364)

Показатель	Первая группа Пациенты с АКС (n=65)	Вторая группа Пациенты без АКС (n=299)	*p*
Возраст, лет	**51,28 [49,62; 52,93]**	**44,21 [43,23; 45,18]**	**<0,001**
Пол, м/ж, абс./%	М 47/72,31%; Ж18/27,69%	М179/59,95; Ж120/40,1%	0,061
ИМТ, кг/м^2	31,40±5,29	29,95±4,06	0,828
ИМТ $\geq$ 25 кг/м^2, абс./%	52/80%	245/81,94%	0,715
ИМТ $\geq$ 30 кг/м^2, абс./%	37/56,92%	137/45,82%	0,105
ОТ у женщин, см	95,91±10,61	95,99±10,61	0,996
ОТ у женщин > 88 см, абс./%	12/66,67%	72/60%	0,589
ОТ у мужчин, см	100,05±10,74	98,96±10,54	0,942

ОТ у мужчин > 102 см, абс./%	32/68,09%	96/53,63%	0,076
САД, мм рт.ст.	133,03±16,18	130,97±12,98	0,921
Целевой уровень САД, абс./%	20/30,77%	95/31,77%	0,875
ДАД, мм рт.ст.	86,48±11,06	84,81±10,05	0,714
Целевой уровень ДАД, абс./%	21/32,31%	99/33,11%	0,901
Пульс, уд. в мин.	70,67±7,73	70,69±7,0	0,935

На начало периода наблюдения выявлены статистически значимые различия по возрасту: пациенты первой группы были старше, чем пациенты второй группы (p<0,001). При этом пациенты в группах статистически значимо на различались по основным клинико-демографическим характеристикам: полу, по среднему ИМТ, по количеству пациентов с ИМТ ≥ 25 кг/м^2, по количеству пациентов с ИМТ ≥ 30 кг/м^2, по среднему значению ОТ среди женщин и мужчин, по количеству женщин с ОТ более 88 см, по количеству мужчин с ОТ более 102 см, по средним уровням САД и ДАД, по пульсу, оцененным исходно на момент обследования, а также по количеству пациентов с достигнутыми целевыми уровнями САД и ДАД.

Сравнительная характеристика факторов риска ССЗ по группам в начале периода наблюдения представлена в таблице 3.2.

Таблица 3.2.

Исходная характеристика факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов в зависимости от наличия АКС в начале исследования (n=364)

Показатель	Первая группа Пациенты с АКС (n=65)	Вторая группа Пациенты без АКС (n=299)	*p*
Отягощенная наследственность, абс./%	48/73,85%	218/72,91%	0,878
Курение, абс./%	**33/50,77%**	**50/16,72%**	**<0,001**
Курение в прошлом, абс./%	11/16,92%	27/9,03%	0,060
Индекс курения пачка/лет	17,25	13,25	0,172

	[12,51; 19,52]	[9,75; 15,51]	
Злоупотребление алкоголем, абс./%	4/6,15%	8/2,68%	0,155
Низкая физическая активность, абс./%	32/49,23%	140/46,82%	0,725
Несоблюдение диетических рекомендаций, абс./%	36/55,38%	157/52,51%	0,674
Избыточное потребление соли, абс./%	28/43,08%	120/40,13%	0,662
Субъективное наличие хронического стресса, абс./%	19/29,23%	62/20,74%	0,136
ЧСС> 80 уд./мин в покое, абс./%	13/20%	36/12,04%	0,089
ОХС, ммоль/л	6,03±1,29	5,94±1,13	0,599
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,84±1,17	3,93±0,99	0,519
Целевой уровень ХС ЛПНП в зависимости от ССР, абс./%	16/24,62%	78/26,09%	0,806
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,29±0,34	1,30±0,34	0,987
Целевой уровень ХС ЛПВП, абс./%	20/30,77%	90/30,1%	0,916
ХС неЛПВП, ммоль/л	4,73±0,9	4,65±0,8	0,947
ТГ, ммоль/л	2,1 [1,7;2,51]	1,82 [1,67;2,10]	0,126
Целевой уровень ТГ, абс./%	13/20%	91/30,44%	0,092
Шкала SCORE, балл	2,3 [1,8; 2,92]	1,7 [1,37;1,95]	0,086
Шкала SCORE, риск высокий, абс./%	4/6,15%	8/2,68%	0,104
Шкала SCORE, риск умеренный, абс./%	54/83,08%	248/82,94%	0,980
Шкала SCORE, риск низкий, абс./%	7/10,77%	43/14,38%	0,444
Шкала SCORE2, балл	12,0 [10,8;13,5]	9,28 [8,57;10,98]	0,071
Шкала SCORE2, риск высокий, абс./%	43/66,15%	160/53,51%	0,063
Шкала SCORE2, риск умеренный, абс./%	19/29,23%	125/41,81%	0,061

Шкала SCORE2, риск низкий, абс./%	3/4,62%	14/4,68%	0,982

Пациенты в группах отличались по количеству курильщиков. Курильщиков статистически значимо было больше в первой группе, чем во второй (p<0,001). При этом по количеству курильщиков в прошлом и индексу пачка/лет пациенты в группах не различались. По основным факторам риска ССЗ, таким как отягощенная наследственность, низкая физическая активность, несоблюдение диетических рекомендаций, избыточное потребление соли, повышение ЧСС более 80 ударов в минуту, по средним показателям липидного спектра и количеству пациентов с достигнутыми целевыми уровнями липидов статистически значимых различий по группам выявлено не было. Не было различий в группах и по средним баллам по шкале SCORE и SCORE2, а также по количеству пациентов в зависимости о категории ССР.

Не было выявлено различий и по исходным средним уровням глюкозы и гликированного гемоглобина, уровню мочевой кислоты и ТТГ (рис.3.1, 3.2, 3.3).

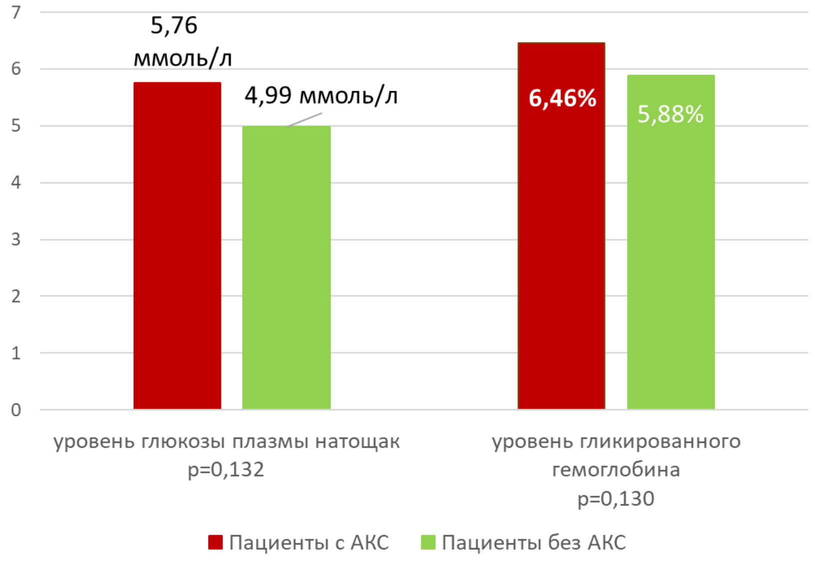

Рис. 3.1. Анализ уровня глюкозы плазмы натощак и гликированного гемоглобина по группам обследуемых в начале периода наблюдения.

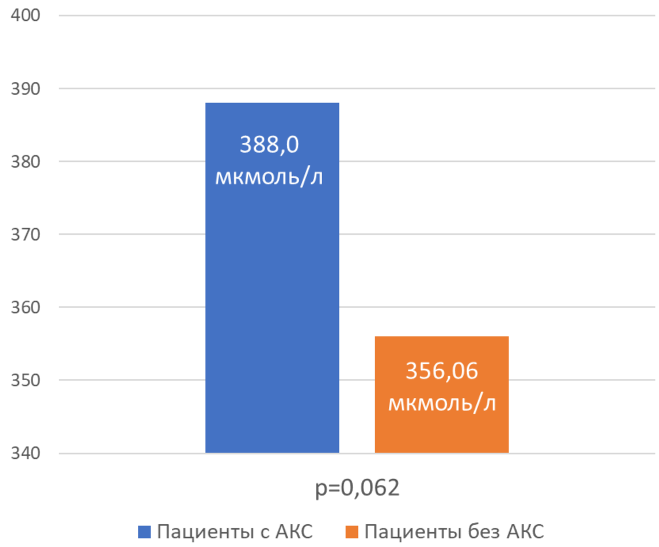

Рис. 3.2. Анализ уровня мочевой кислоты по группам обследуемых в начале периода наблюдения.

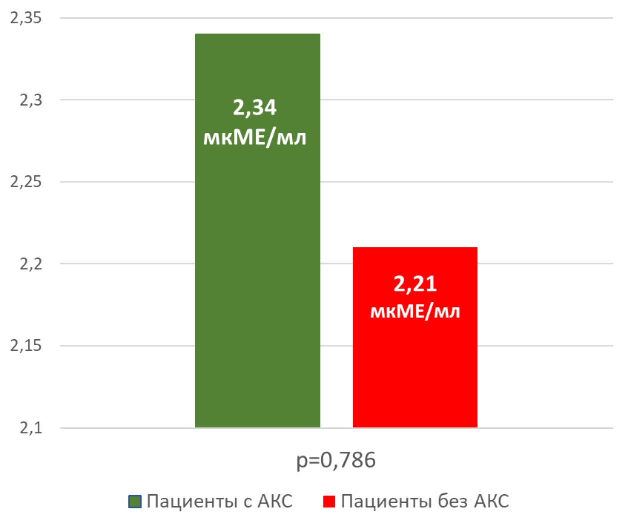

Рис. 3.3. Анализ уровня ТТГ по группам в начале периода наблюдения.

Исходная структура коморбидной патологии у пациентов по группам в начале периода наблюдения представлена в таблице 3.3.

Таблица 3.3.

Исходная характеристика коморбидной патологии у пациентов по группам в начале исследования (n=364)

Показатель	Первая группа Пациенты с АКС (n=65)	Вторая группа Пациенты без АКС (n=299)	*p*
АГ, абс./%	50/76,90%	210/70,23%	0,280
НРС, абс./%	11/16,92%	36/12,04%	0,288
МКБ, абс./%	3/4,62%	17/5,69%	0,732
Подагра, абс./%	4/6,15%	6/2,0%	0,064
Бронхиальная астма, абс./%	0/0%	5/1,67%	0,294
ХОБЛ, абс./%	3/4,62%	5/1,67%	0,143
Заболевания ЩЖ, абс./%	7/10,77%	15/5,02%	0,078
Заболевания желудка и ДПК, абс./%	3/4,62%	15/5,02%	0,893
Заболевания печени и ЖП, абс./%	3/4,62%	21/7,02%	0,479
ЗНО, абс./%	3/4,62%	9/3,01%	0,512
Анемия, абс./%	2/3,08%	9/3,01%	0,978

При проведении анализа исходной коморбидной патологии на момент начала исследования по группам обследуемых не было выявлено каких-либо статистически значимых различий.

Проведена оценка исходной структуры постоянной лекарственной терапии, принимаемой пациентами в начале периода наблюдения. Полученные данные представлены в таблице 3.4.

Таблица 3.4.

Исходная структура постоянной терапии по группам обследуемых в начале периода наблюдения (n=364)

Показатель	Первая группа Пациенты с АКС (n=65)	Вторая группа Пациенты без АКС (n=299)	*p*
ИАПФ, абс./%	16/24,62%	52/17,39%	0,176
АРА, абс./%	33/50,77%	144/48,16%	0,703
БАБ, абс./%	21/32,31%	63/21,07%	0,052
Антиаритмические препараты, абс./%	6/9,23%	26/8,70%	0,891

Антагонисты кальция, абс./%	14/21,54%	51/17,06%	0,393
Диуретики, абс./%	16/24,62%	48/16,05%	0,101
Липидкоррегирующие препараты, абс./%	23/35,38%	118/39,46%	0,541
Фиксированные комбинации препаратов, абс./%	21/32,31%	99/33,11%	0,901

Пациенты в группах по исходной постоянной лекарственной терапии на момент начала исследования статистически значимо не отличались.

Проведен анализ исходных показателей функционального состояния почек в начале периода наблюдения. Характеристика показателей представлена в таблице 3.5.

Таблица 3.5.

Сравнительная характеристика показателей, отражающих функциональное состояния почек, по группам обследуемых в начале периода наблюдения (n=364)

Показатель	Первая группа Пациенты с АКС (n=65)	Вторая группа Пациенты без АКС (n=299)	*P*
Креатинин сыворотки, мкмоль/л	77,53 [72,18; 82,89]	73,63 [71,34; 75,91]	0,276
СКФ (CKD-EPIcre), мл/мин/1,73м^2	89,29 [80,22; 98,36]	98,58 [92,86; 104,3]	0,106
Цистатин С, нг/мл	998,39 [933,59; 1039,18]	915,93 [871,07; 960,79]	0,057
СКФ (CKD-EPIcys), мл/мин/1,73м^2	82,36 [73,66; 91,05]	86,41 [76,79; 96,03]	0,450
NGAL, пг/мл	1,72 [1,36; 2,08]	1,44 [1,24; 1,63]	0,148
Экскреция альбумина с мочой, мг/сут.	15,88 [8,04; 17,73]	11,97 [7,53; 16,42]	0,085

Пациенты в группах в начале периода наблюдения статистически значимо не отличались по показателям, отражающим функциональное состояния почек.

Проведен анализ исходных показателей, отражающих состояние артериальной стенки, в начале периода наблюдения.

Сравнительная характеристика показателей представлена в таблице 3.6.

Таблица 3.6.

Исходная характеристика показателей, отражающих состояние артериальной стенки, по группам обследуемых в начале периода наблюдения (n=364)

Показатель	Первая группа Пациенты с АКС (n=65)	Вторая группа Пациенты без АКС (n=299)	*p*
ТИМ, мм	1,0 [0,96;1,02]	0,96 [0,93;0,99]	0,062
R-ABI (ЛПИ справа)	1,08±0,05	1,10±0,06	0,388
L-ABI (ЛПИ слева)	1,13±0,06	1,13±0,07	0,243
R-PWV, м/с	13,55 [13,14; 14,0]	13,28 [12,91; 13,66]	0,116
L-PWV, м/с	13,27 [12,95; 13,6]	12,95 [12,63; 13,2]	0,053
B-PWV, м/с	6,87 [6,58; 7,17]	6,77 [6,50; 6,91]	0,733
C-PWV, м/с	5,61 [4,90; 6,43]	5,80 [5,23; 6,42]	0,549
PWVao, м/с	7,98 [7,2; 8,6]	7,20 [6,71; 7,68]	0,065
PWVcf, м/с	8,64 [6,74; 9,53]	7,63 [5,10; 8,71]	0,828
R-AI	1,05 [1,01; 1,09]	1,03 [0,99; 1,06]	0,682
CAVI	7,57 [7,35; 7,91]	7,35 [7,19; 7,61]	0,104
RB-UT	179,91 [169,50; 190,30]	171,26 [163,70; 178,81]	0,204
LB-UT	178,14 [168,92; 187,43]	169,21 [159,41; 173,02]	0,165
RA-UT	146,81 [143,72; 149,82]	143,93 [141,41; 146,40]	0,115
LA-UT	146,92 [142,51; 151,13]	144,12 [141,52; 146,62]	0,357
RB-%MAP	49,31 [48,52; 50,12]	49,93 [49,21; 50,70]	0,267
LB-%MAP	49,13 [48,30; 49,93]	49,42 [48,81; 50]	0,709
RA-%MAP	37,71 [36,05; 39,41]	37 [36,31; 37,72]	0,675
LA-%MAP	37,12 [36,01; 38,12]	37,31 [36,61; 37,91]	0,954

Пациенты в группах в начале периода наблюдения по показателям, отражающим состояние артериальной стенки, статистически значимо не различались.

Проведен анализ исходных показателей, характеризующих структурно-функциональное состояние сердца, у пациентов по группам в начале периода наблюдения.

Характеристика показателей представлена в таблице 3.7.

Таблица 3.7.

Характеристика показателей, отражающих структурно-функциональное состояние сердца, по группам обследуемых в начале периода наблюдения (n=364)

Показатель	Первая группа Пациенты с АКС (n=65)	Вторая группа Пациенты без АКС (n=299)	*p*
ТЗСЛЖ, см	1,06 [1,02; 1,09]	1 [0,98; 1,06]	0,410
МЖП, см	1,04 [1,02; 1,08]	1 [0,96; 1,06]	0,511
ММЛЖ, г	203,12 [200,71; 208,45]	194,91 [181,22; 207,80]	0,412
ИММЛЖ, г/ППТ, г/м^2	109,73 [106,32; 112,61]	105,44 [102,12; 109,23]	0,551
ИММЛЖ, г/м^{2,7}	48,38 [46,6; 49,11]	46,91 [44,23; 48,93]	0,682
ОТС, абс.	0,41±0,02	0,4±0,03	0,782
Объем ЛП, мл	46,70 [44,52; 49,13]	44,61 [42,31; 46,30]	0,512
Объем ЛП/ППТ, мл/м^2	26 [23,81; 27,70]	24,50 [23,01; 25,53]	0,749
ДДЛЖ, абс./%	12/18,46%	37/12,37%	0,193
ФВ ЛЖ (Simpson), %	64,22 [62,81; 66,20]	66,11 [64,80; 67,91]	0,599

Пациенты в группах в начале периода наблюдения статистически значимо не отличались по показателям, характеризующим структурно-функциональное состояние сердца.

По результатам обследования в начале периода наблюдения пациентам были даны рекомендации по модификации образа жизни, диетические рекомендации, проведена коррекция лекарственной терапии. Для контроля и при необходимости коррекции рекомендаций и лечения с пациентами проводились телефонные контакты один раз в шесть месяцев. При необходимости проведения коррекции лечения или по желанию пациентов проводились очные визиты.

3.2. Характеристика пациентов в зависимости от наличия АКС через год наблюдения

Через год все пациенты продолжили наблюдение.

Проведена оценка приверженности пациентов лечению и выполнению рекомендаций, а также контроль лечения. В обеих группах отмечена высокая приверженность пациентов лечению и ЗОЖ.

Пациенты в группах статистически значимо не отличались по приверженности лечению, оцененной по шкале Мориски-Грина-MMAS-8 (рис.3.4).

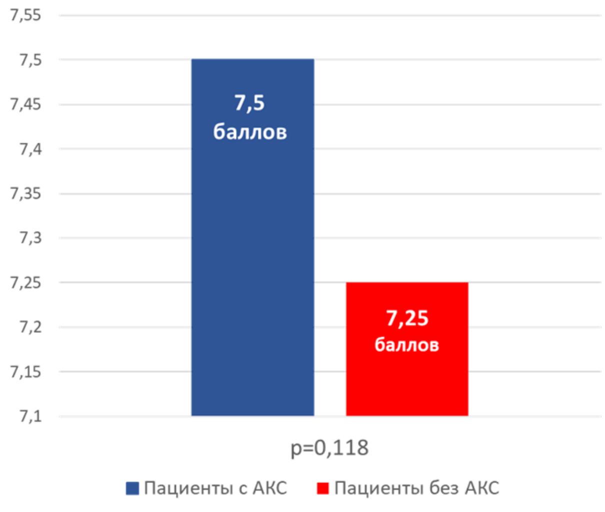

Рис.3.4. Анализ баллов по шкале Мориски-Грина-MMAS-8 по группам обследуемых через год наблюдения.

Сравнительная характеристика показателей приверженности пациентов лечению и ЗОЖ по группам через год наблюдения представлена в таблице 3.8.

Таблица 3.8.

Сравнительная характеристика показателей приверженности пациентов лечению и здоровому образу жизни по группам через год наблюдения (n=364)

Показатель	Первая группа Пациенты с АКС (n=65)	Вторая группа Пациенты без АКС (n=299)	*p*
Высокая по шкале MMAS-8, абс./%	55/84,62%	255/85,28%	0,891
Высокая приверженность по ИПЗОЖ, абс./%	56/86,15%	258/86,29%	0,978

По приверженности пациентов лечению и ЗОЖ отмечены высокие показатели в обеих группах, каких-либо статистически значимых различий по группам выявлено не было.

На фоне высокой приверженности лечению через год наблюдения была отмечена положительная динамика факторов риска ССЗ в обеих группах обследуемых. Было выявлено снижение средних уровней САД и ДАД, пульса, снижение ИМТ и уменьшение ОТ без статистически значимых различий между группами. Было выявлено увеличение количества пациентов с достигнутыми целевыми уровнями САД и ДАД без статистически значимых различий между группами.

Сравнительная характеристика и динамика клинико-демографических показателей по группам через год наблюдения представлена в таблице 3.9.

Таблица 3.9.

Сравнительная характеристика и динамика клинико-демографических показателей пациентов в зависимости от наличия АКС по группам через год наблюдения (n=364)

Показатель	Первая группа Пациенты с АКС (n=65)	Вторая группа Пациенты без АКС (n=299)	*p*

Возраст, лет	**52,45 [50,82; 54,13]**	**45,31 [44,33; 46,27]**	**<0,001**
ИМТ, кг/м^2	27,35 [24,78; 30,97]	26,98 [23,95; 30,32]	0,966
ΔИМТ, кг/м^2	-4,05 [-5,15; -2,97]	-2,97 [-4,03; -1,94]	0,721
ИМТ $\geq$ 25 кг/м^2, абс./%	34/52,31%	162/54,18%	0,787
Δ ИМТ $\geq$ 25 кг/м^2, абс./%	-18/-34,62%	-83/-33,88%	0,919
ИМТ $\geq$ 30 кг/м^2, абс./%	15/23,07%	66/22,07%	0,861
Δ ИМТ $\geq$ 30 кг/м^2, абс./%	-22/-59,46%	-71/-51,82%	0,409
ОТ у женщин, см	90,2 [88,58; 96,68]	89,81 [87,87; 92,13]	0,926
Δ ОТ у женщин, см	-5,7 [-7,62; -3,32]	-6,2 [-8,12; -4,31]	0,930
ОТ у женщин > 88 см, абс./%	8/44,44%	49/40,83%	0,772
Δ ОТ у женщин > 88 см, абс./%	-4/-33,33%	-23/-31,94%	0,925
ОТ у мужчин, см	94,3 [89,34; 104,63]	94,1 [90,13; 102,1]	0,988
Δ ОТ у мужчин, см	-5,76 [-8,23; -4,11]	-4,97 [-7,95; -3,97]	0,890
ОТ у мужчин > 102 см, абс./%	18/38,3%	51/28,49%	0,194
Δ ОТ у мужчин > 102 см, абс./%	-14/-43,75%	-45/-46,88%	0,759
САД, мм рт.ст.	126,12 [123,54; 131,30]	124,94 [119,90; 129,50]	0,921
ΔСАД, мм рт.ст.	-6,91 [-8,21; -2,26]	-6,02 [-9,16; -3,73]	0,898
Целевой уровень САД, абс./%	46/70,77%	211/70,56%	0,975
Δ целевого уровня САД, абс./%	26/56,52%	116/54,98%	0,849
ДАД, мм рт.ст.	81 [78,50; 87,70]	79,80 [74,60; 83,10]	0,729
ΔДАД, мм рт.ст.	-5,50 [-7; -2,70]	-5,10 [-6,20; -3,30]	0,385
Целевой уровень ДАД, абс./%	39/60%	188/62,88%	0,665
Δ целевого уровня ДАД, абс./%	19/46,15%	89/44,72%	0,876
Пульс, уд. в мин.	68,57±5,62	67,34±6,24	0,883
Δ пульса, уд. в мин.	-1,9 [-2,16; -1,21]	-2,17 [-2,76; -1,31]	0,576

Через год наблюдения сохранялись выявленные ранее статистически значимые различия по возрасту, пациенты первой группы были старше, чем пациенты второй группы (p<0,001). При этом группы не различались по полу.

Динамика клинико-демографических показателей в группе пациентов с АКС через год наблюдения представлена в таблице 3.10.

Таблица 3.10.

Динамика клинических показателей в группе пациентов с АКС через год наблюдения (n=65)

Показатель	Пациенты с АКС до начала исследования (n=65)	Пациенты с АКС через год наблюдения (n=65)	*p*
ИМТ, кг/м^2	31,40±5,29	27,35 [24,78; 30,97]	0,613
ИМТ > 25 кг/м^2, абс./%	**52/80%**	**34/52,31%**	**<0,001**
ИМТ > 30 кг/м^2, абс./%	**37/56,92%**	**15/23,07%**	**<0,001**
ОТ у женщин, см	95,91±10,61	90,2 [88,58; 96,68]	0,669
ОТ у женщин > 88 см, абс./%	12/66,67%	8/44,44%	0,180
ОТ у мужчин, см	100,05±10,74	94,3 [89,34; 104,63]	0,755
ОТ у мужчин > 102 см, абс./%	**32/68,09%**	**18/38,30%**	**0,004**
САД, мм рт. ст.	131,03±16,18	126,12 [123,54; 131,30]	0,786
Целевой уровень САД, абс./%	**20/30,77%**	**46/70,77%**	**<0,001**
ДАД, мм рт.ст.	86,48±11,06	81 [78,50; 87,70]	0,701
Целевой уровень ДАД, абс./%	**21/32,31%**	**39/60%**	**0,002**
Пульс, уд/мин.	70,67±7,73	68,57±5,62	0,826

В группе с диагностированными АКС было выявлено статистически значимое уменьшение количества пациентов с ИМТ ≥ 25 кг/м^2 и ИМТ ≥ 30 кг/м^2, уменьшение количества мужчин с ОТ > 102 см, увеличение количества пациентов достигнутыми целевыми значениями САД и ДАД. По динамике других клинико-демографических показателей за год наблюдения у пациентов с диагностированными АКС каких-либо статистически значимых различий выявлено не было.

Динамика клинико-демографических показателей в группе пациентов без АКС через год наблюдения представлена в таблице 3.11.

Таблица 3.11.

Динамика клинико-демографических показателей в группе пациентов без АКС через год наблюдения (n=299)

Показатель	Пациенты без АКС до начала исследования (n=299)	Пациенты без АКС через год наблюдения (n=299)	*p*
ИМТ, кг/м^2	29,95±4,06	26,98 [23,95; 30,32]	0,682
ИМТ ≥ 25 кг/м^2, абс./%	**245/81,94%**	**162/54,18%**	**<0,001**
ИМТ ≥ 30 кг/м^2, абс./%	**137/45,82%**	**66/22,07%**	**<0,001**
ОТ у женщин, см	95,99±10,61	89,81 [87,87; 92,13]	0,589
ОТ у женщин > 88 см, абс./%	**72/60%**	**49/40,83%**	**0,020**
ОТ у мужчин, см	98,96±10,54	94,1 [90,13; 102,10]	0,761
ОТ у мужчин > 102 см, абс./%	**96/53,63%**	**51/28,49%**	**<0,001**
САД, мм рт.ст.	128,97±12,98	124,94 [119,90; 129,50]	0,802
Целевой уровень САД, абс./%	**95/31,77%**	**211/70,56%**	**<0,001**
ДАД, мм рт.ст.	84,81±10,05	79,80 [74,60; 83,10]	0,711
Целевой уровень ДАД, абс./%	**99/33,11%**	**179/59,53%**	**<0,001**
Пульс, уд/мин.	70,69±7,0	67,34±6,24	0,721

В группе без АКС было выявлено статистически значимое уменьшение количества пациентов с ИМТ≥25 кг/м^2 и ИМТ≥30 кг/м^2, уменьшение количества мужчин с ОТ > 102 см, уменьшение количества женщин с ОТ > 88 см, увеличение количества пациентов с достигнутыми целевыми значениями

САД и ДАД. По динамике других клинико-демографических показателей за год наблюдения у пациентов без АКС каких-либо статистически значимых различий выявлено не было.

На фоне высокой приверженности пациентов лечению и выполнению рекомендаций была отмечена положительная динамика по факторам риска развития ССЗ.

Сравнительная динамика показателей, характеризующих ФР ССЗ, у пациентов по группам через год наблюдения представлена в таблице 3.12.

Таблица 3.12.

Динамика факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, у пациентов в зависимости от наличия АКС через год наблюдения (n=364)

Показатель	Первая группа Пациенты с АКС (n=65)	Вторая группа Пациенты без АКС (n=299)	*P*
Отягощенная наследственность, абс./%	48/73,8%	218/72,91%	0,878
Курение, абс./%	**20/30,77%**	**30/10,03%**	**<0,001**
Δ курения, абс./%	-13/-39,39%	-20/-40%	0,956
Индекс курения, пачка/лет	15,35 [10,70; 18,10]	11,50 [9,25; 14,50]	0,671
Δ индекса курения, пачка/лет	-1,92 [1,50; 2,31]	2,30 [1,20; 3,20]	0,860
Злоупотребление алкоголем, абс./%	3/4,62%	5/1,67%	0,143
Δ злоупотребления алкоголем, абс./%	-1/-25%	-3/-37,50%	0,666
Низкая физическая активность, абс./%	20/30,77%	95/31,77%	0,875
Δ низкой физической активности, абс./%	-12/-37,50%	-45/-32,14%	0,562
Несоблюдение диетических рекомендаций, абс./%	19/29,23%	79/26,42%	0,644

Δ несоблюдения диетических рекомендаций, абс./%	-17/47,22%	-78/-49,68%	0,791
Избыточное потребление соли, абс./%	14/21,54%	61/20,40%	0,066
Δ избыточного потребления соли, абс./%	-14/-50%	-59/-49,17%	0,937
Субъективное наличие хронического стресса, абс./%	12/18,46%	38/12,71%	0,223
Δ субъективного наличия хронического стресса, абс./%	-7/-36,84%	-24/-38,71%	0,884
ЧСС> 80 уд./мин в покое, абс./%	7/10,77%	17/5,69%	0,135
Δ ЧСС> 80 уд./мин в покое, абс./%	-6/-46,15%	-19/-52,77%	0,683
ОХС, ммоль/л	4,7±1,11	4,69±0,53	0,994
Δ ОХС, ммоль/л	-1,36 [-2,37; -1,14]	-1,26 [-1,43; -0,97]	0,445
ЛПНП, ммоль/л	2,74 [2,17; 3,29]	2,72 [2,38; 3,15]	0,988
Δ ЛПНП, ммоль/л	-1,13 [-2; -0,62]	-1,25 [-1,38; -0,72]	0,706
Целевой уровень ХС ЛПНП в зависимости от ССР, абс./%	39/61,54%	182/60,87%	0,897
Δ целевого уровня ХС ЛПНП в зависимости от ССР, абс./%	23/58,97%	104/57,14%	0,834
ЛПВП, ммоль/л	1,21±0,23	1,32±0,34	0,806
Δ ЛПВП, ммоль/л	**-0,06 [-0,07; 0,01]**	**0,04 [0,02; 0,08]**	**0,021**
Целевой уровень ХС ЛПВП, абс./%	42/64,62%	218/72,91%	0,180
Δ целевого уровня ХС ЛПВП, абс./%	22/52,38%	128/58,71%	0,447
ХС неЛПВП, ммоль/л	3,49 [3,01; 4]	3,37 [2,95; 3,92]	0,763
Δ ХС неЛПВП, ммоль/л	-0,65 [-0,11; -0,97]	0,31 [-0,12; -0,96]	0,992
ТГ, ммоль/л	1,58 [1,39; 1,94]	1,56 [1,36;1,78]	0,860
Δ ТГ, ммоль/л	-0,53 [-0,68; 0,03]	-0,30 [-0,70; -0,21]	0,834

Целевой уровень ТГ, абс./%	39/60%	199/65,22%	0,315
Δ целевого уровня ТГ, абс./%	26/66,67%	108/54,27%	0,154
Шкала SCORE, балл	1,91 [1; 2,82]	1,23 [1,02;1,42]	0,097
Δ баллов по шкале SCORE	-0,35 [-0,6; -0,1]	-0,41 [-0,97; -0,26]	0,173
Шкала SCORE, риск высокий, абс./%	3/4,62%	5/1,67%	0,143
Δ шкалы SCORE, риск высокий, абс./%	-1/-25%	-3/-37,5%	0,666
Шкала SCORE, риск умеренный, абс./%	49/75,38%	219/73,25%	0,723
Δ шкалы SCORE, риск умеренный, абс./%	-5/-9,26%	-29/-11,65%	0,609
Шкала SCORE, риск низкий, абс./%	13/20%	75/25,08%	0,386
Δ шкалы SCORE, риск низкий, абс./%	6/46,15%	32/42,67%	0,815
Шкала SCORE2, балл	9,30 [8,70;12,10]	6,12 [5,13;8,84]	0,329
Δ баллов по шкале SCORE2	-2,47 [-3,30; -1,80]	-2,99 [-3,60; -2,10]	0,139
Шкала SCORE2, риск высокий, абс./%	31/47,69%	109/35,12%	0,092
Δ шкалы SCORE2, риск высокий, абс./%	-12/-27,91%	-51/-31,88%	0,618
Шкала SCORE2, риск умеренный, абс./%	16/24,62%	90/30,10%	0,378
Δ шкалы SCORE2, риск умеренный, абс./%	-3/-15,79%	-35/-28%	0,261
Шкала SCORE2, риск низкий, абс./%	18/27,69%	100/33,44%	0,370
Δ шкалы SCORE2, риск низкий, абс./%	15/83,33%	86/86%	0,767

Пациенты в группах статистически значимо отличались по количеству курильщиков: 30,77% в первой группе против 10,03% во второй группе

(p<0,001). Кроме того, во второй группе отмечено увеличение уровня ХС ЛПВП на 0,04 ммоль/л по сравнению со снижением ХС ЛПВП в первой группе (p=0,021).

Динамика показателей, характеризующих ФР ССЗ, в группе пациентов с АКС через год наблюдения представлена в таблице 3.13.

Таблица 3.13.

Динамика показателей, характеризующих факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, у пациентов с АКС через год наблюдения (n=65)

Показатель	Пациенты с АКС до начала исследования (n=65)	Пациенты с АКС через год наблюдения (n=65)	p
Курение, абс./%	**33/50,77%**	**20/30,77%**	**0,021**
Курение в прошлом, абс./%	**11/16,92%**	**24/24,62%**	**0,011**
Индекс курения пачка/лет	17,25 [12,50; 19,50]	15,35 [10,70; 18,10]	0,856
Злоупотребление алкоголем, абс./%	4/6,15%	3/4,62%	0,698
Низкая физическая активность, абс./%	**32/49,23%**	**20/30,77%**	**0,032**
Несоблюдение диетических рекомендаций, абс./%	**36/55,38%**	**19/29,23%**	**0,003**
Избыточное потребление соли, абс./%	**28/43,08%**	**14/21,54%**	**0,009**
Субъективное наличие хронического стресса, абс./%	19/29,23%	12/18,46%	0,150
ЧСС> 80 уд./мин в покое, абс./%	13/20%	7/10,77%	0,145
ОХС, ммоль/л	6,03±1,29	4,7±1,11	0,436
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,84±1,17	2,74 [2,17; 3,29]	0,498
Целевой уровень ХС ЛПНП в	**16/24,62%**	**39/61,54%**	**<0,001**

зависимости от ССР, абс./%			
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,29±0,34	1,21±0,23	0,846
Целевой уровень ХС ЛПВП, абс./%	**20/30,77%**	**42/64,62%**	**<0,001**
ХС неЛПВП, ммоль/л	4,73±0,90	3,49 [3,01; 4]	0,331
ТГ, ммоль/л	2,1 [1,70;2,51]	1,58 [1,39; 1,94]	0,607
Целевой уровень ТГ, абс./%	**13/20%**	**39/60%**	**<0,001**
Шкала SCORE, балл	2,3 [1,80; 2,92]	1,91 [1; 2,82]	0,854
Шкала SCORE, риск высокий, абс./%	4/6,15%	3/4,62%	0,698
Шкала SCORE, риск умеренный, абс./%	54/83,08%	49/75,38%	0,280
Шкала SCORE, риск низкий, абс./%	7/10,77%	13/20%	0,145
Шкала SCORE2, балл	12 [10,80;13,50]	9,3[8,70;12,10]	0,612
Шкала SCORE2, риск высокий, абс./%	**43/66,15%**	**31/47,69%**	**0,034**
Шкала SCORE2, риск умеренный, абс./%	19/29,23%	16/24,62%	0,554
Шкала SCORE2, риск низкий, абс./%	**3/4,62%**	**18/27,69%**	**<0,001**

В группе с диагностированными АКС через год наблюдения было выявлено статистически значимое снижение количества курильщиков; увеличение количества пациентов, куривших в прошлом; снижение количества пациентов с такими ФР, как низкая физическая активность, несоблюдение диетических рекомендаций и избыточное потребление соли; увеличение количества пациентов с достигнутыми целевыми уровнями ХС ЛПНП и ТГ, а также снижение количества пациентов с высоким риском и увеличение с низким риском по шкале SCORE2. По динамике остальных ФР ССЗ за год наблюдения у пациентов с диагностированными АКС каких-либо статистически значимых различий выявлено не было.

Динамика показателей, характеризующих ФР ССЗ, в группе пациентов без АКС через год наблюдения представлена в таблице 3.14.

Таблица 3.14.

Динамика показателей, характеризующих показатели факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, у пациентов без АКС через год наблюдения (n=299)

Показатель	Пациенты без АКС до начала исследования (n=299)	Пациенты без АКС через год наблюдения (n=299)	*p*
Курение, абс./%	**50/16,72%**	**30/10,03%**	**0,017**
Курение в прошлом, абс./%	**27/9,03%**	**47/15,71%**	**0,014**
Индекс курения пачка/лет	13,25 [9,75; 15,50]	11,50 [9,25; 14,50]	0,823
Злоупотребление алкоголем, абс./%	8/2,68%	5/1,67%	0,589
Низкая физическая активность, абс./%	**140/46,82%**	**95/31,77%**	**<0,001**
Несоблюдение диетических рекомендаций, абс./%	**157/52,51%**	**79/26,42%**	**<0,001**
Избыточное потребление соли, абс./%	**120/40,13%**	**61/20,40%**	**<0,001**
Субъективное наличие хронического стресса, абс./%	**62/20,74%**	**38/12,71%**	**0,009**
ЧСС> 80 уд./мин в покое, абс./%	**36/12,04%**	**17/5,69%**	**0,007**
ОХС, ммоль/л	5,94±1,13	4,69±0,53	0,317
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,93±0,99	2,72 [2,38; 3,15]	0,335
Целевой уровень ХС ЛПНП в	**78/26,09%**	**182/60,87%**	**<0,001**

зависимости от ССР, абс./%			
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,30±0,34	1,32±0,34	0,967
Целевой уровень ХС ЛПВП, абс./%	**90/30,1%**	**218/72,91%**	**<0,001**
ХС неЛПВП, ммоль/л	4,65±0,80	3,37 [2,95; 3,92]	0,309
ТГ, ммоль/л	1,82 [1,67;2,10]	1,56 [1,36;1,78]	0,665
Целевой уровень ТГ, абс./%	**91/30,44%**	**199/65,22%**	**<0,001**
Шкала SCORE, балл	1,70 [1,37;1,95]	1,23[1,02;1,42]	0,375
Шкала SCORE, риск высокий, абс./%	8/2,68%	5/1,67%	0,401
Шкала SCORE, риск умеренный, абс./%	**248/82,94%**	**219/73,25%**	**0,005**
Шкала SCORE, риск низкий, абс./%	**43/14,38%**	**75/25,08%**	**0,002**
Шкала SCORE2, балл	9,28 [8,57;10,98]	6,12 [5,13;8,84]	0,381
Шкала SCORE2, риск высокий, абс./%	**160/53,51%**	**109/35,12%**	**<0,001**
Шкала SCORE2, риск умеренный, абс./%	**125/41,81%**	**90/30,1%**	**0,003**
Шкала SCORE2, риск низкий, абс./%	**14/4,68%**	**100/33,44%**	**<0,001**

Через год наблюдения в группе пациентов без АКС было выявлено статистически значимое снижение курильщиков; увеличение количества пациентов, куривших в прошлом; снижение количества пациентов с низкой физической активностью, несоблюдающих диетические рекомендации и потребляющих избыточное количество соли, пациентов с субъективным ощущением стресса и с ЧСС более 80 в минуту. Кроме того, через год наблюдения в группе без АКС отмечено статистически значимое увеличение количества пациентов с достигнутыми целевыми уровнями ХС ЛПНП, ХС ЛПВП и ТГ. Также было выявлено снижение количества пациентов с умеренным риском и увеличение с низким риском по шкале SCORE; снижение количества пациентов с высоким и умеренным риском и увеличение с низким риском по шкале SCORE2. По динамике остальных показателей, характеризующих факторы риска ССЗ, за год наблюдения у пациентов без АКС каких-либо статистически значимых различий выявлено не было.

В группах через год наблюдения не было выявлено статистически значимых различий по средним уровням и динамике глюкозы и гликированного гемоглобина, уровню мочевой кислоты и ТТГ (рис.3.5, 3.6, 3.7, 3.8).

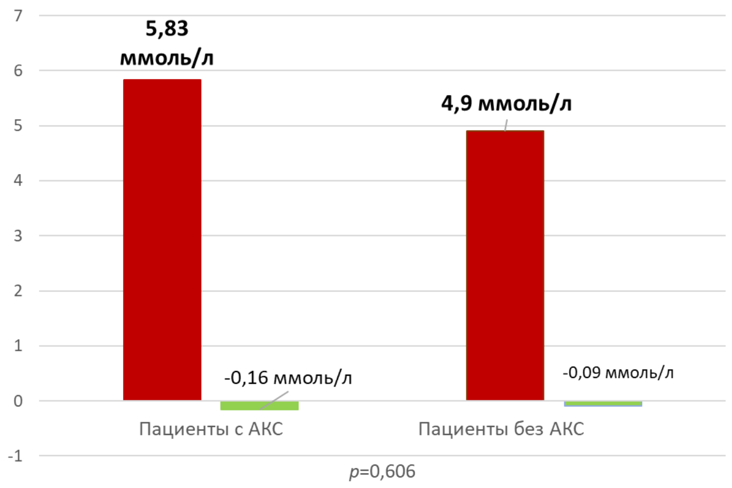

Рис. 3.5. Анализ уровня глюкозы плазмы натощак и его динамика по группам обследуемых через год наблюдения.

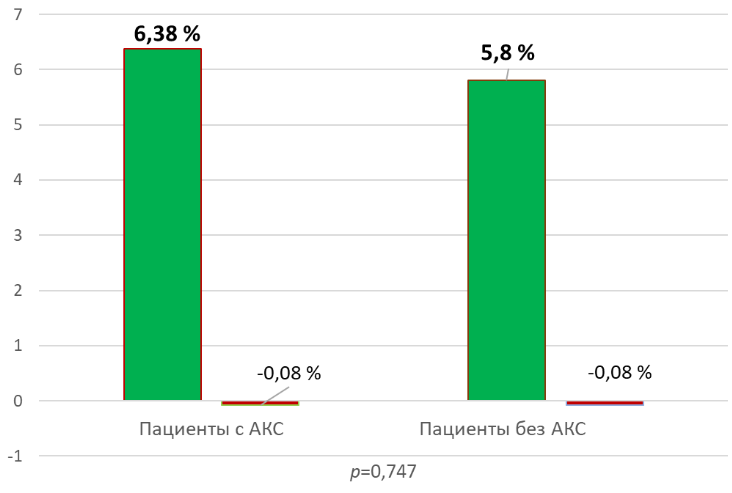

Рис. 3.6. Анализ уровня гликированного гемоглобина и его динамика по группам обследуемых через год наблюдения.

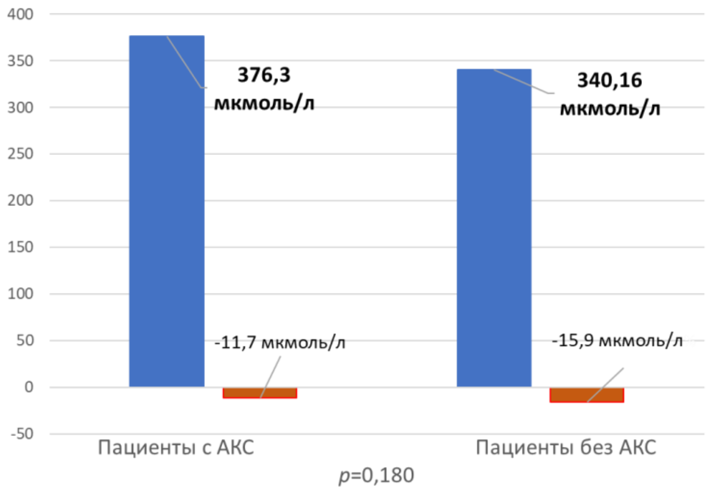

Рис. 3.7. Анализ уровня мочевой кислоты и его динамика по группам обследуемых через год наблюдения.

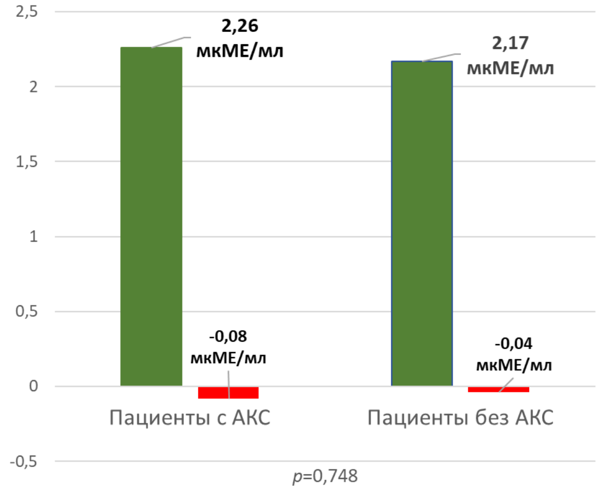

Рис. 3.8. Анализ уровня ТТГ и его динамика по группам через год наблюдения.

Проведена оценка структуры коморбидной патологии у пациентов по группам через год наблюдения. Полученные данные представлены в таблице 3.15.

Таблица 3.15.

Характеристика коморбидной патологии у пациентов по группам в зависимости от наличия АКС через год наблюдения (n=364)

Показатель	Первая группа Пациенты с АКС (n=65)	Вторая группа Пациенты без АКС (n=299)	*p*
АГ, абс./%	52/80,0%	220/73,58%	0,281
НРС, абс./%	12/18,46%	38/12,71%	0,096
МКБ, абс./%	4/6,15%	18/6,02%	0,968
Подагра, абс./%	4/6,15%	7/2,34%	0,104
Бронхиальная астма, абс./%	1/1,54%	6/2,01%	0,804
ХОБЛ, абс./%	4/6,15%	6/2,01%	0,064
Заболевания ЩЖ, абс./%	7/10,77%	16/5,02%	0,104
Заболевания желудка и ДПК, абс./%	3/4,62%	15/5,02%	0,893
Заболевания печени и ЖП, абс./%	3/4,62%	21/7,02%	0,479
ЗНО, абс./%	3/4,62%	9/3,01%	0,512
Анемия, абс./%	2/3,08%	9/3,01%	0,978

Пациенты в группах через год наблюдения статистически значимо не отличались по коморбидной патологии без какой-либо динамики.

Через год наблюдения отмечена динамика значительного увеличения количества постоянно принимаемых лекарственных препаратов в обеих группах за счет более частого назначения БАБ, антагонистов кальция, диуретиков, статинов. Структура постоянной лекарственной терапии через год наблюдения представлена в таблице 3.16.

Таблица 3.16.

Сравнительная характеристика постоянной терапии и ее динамики через год наблюдения по группам обследуемых (n=364)

Показатель	Первая группа Пациенты с АКС (n=65)	Вторая группа Пациенты без АКС (n=299)	*p*
ИАПФ, абс./%	17/26,15%	56/18,73%	0,176

ΔИАПФ, абс./%	1/6,26%	4/7/69%	0,342
АРА, абс./%	33/51,56%	145/48,49%	0,740
ΔАРА, абс./%	0/0%	1/0,69%	0,633
БАБ, абс./%	26/32,31%	85/28,43%	0,067
ΔБАБ, абс./%	5/23,81%	22/34,92%	0,346
Антиаритмические препараты, абс./%	6/9,23%	27/9,03%	0,960
Δантиаритмических препаратов, абс./%	0/0%	1/3,85%	0,626
Антагонисты кальция, абс./%	23/34,39%	80/26,76%	0,162
Δантагонистов кальция, абс./%	9/64,29%	29/56,86%	0,618
Диуретики, абс./%	21/25,0%	65/21,74%	0,070
Δдиуретиков, абс./%	5/31,25%	17/35,42%	0,592
Липидкорригирующие препараты, абс./%	39/60,0%	150/50,17%	0,151
Δлипидкорригирующих препаратов, абс./%	7/21,88%	40/33,64%	0,126
Фиксированные комбинации препаратов, абс./%	46/70,77%	213/71,24%	0,940
Δфиксированных комбинаций препаратов, абс./%	25/54,35%	114/53,52%	0,919

Пациенты в группах статистически значимо не различались по постоянной лекарственной терапии и ее динамике через год наблюдения.

Проведен анализ показателей функционального состояния почек у пациентов по группам через год наблюдения. Динамика показателей через год наблюдения представлена в таблице 3.17.

Таблица 3.17.

Динамика показателей, отражающих функциональное состояния почек, по группам обследуемых через год наблюдения (n=364)

Показатель	Первая группа Пациенты с АКС (n=65)	Вторая группа Пациенты без АКС (n=299)	*p*
Креатинин сыворотки, мкмоль/л	78,31 [73,50; 82,92]	73,90 [71,72; 76,21]	0,669
Δ креатинина сыворотки, мкмоль/л	0,81 [0,60; 2,11]	0,31 [0,11; 0,82]	0,561
СКФ (CKD-EPIcre), мл/мин/1,73м^2	88,50 [79,12; 96,33]	97,22 [90,71; 102,16]	0,531
Δ СКФ (CKD-EPIcre), мл/мин/1,73м^2	-0,81 [-2,51; -1,23]	- 1,29 [-2,15; -1,12]	0,773
Цистатин С, нг/мл	1002,34 [932,31; 1054,72]	901,89 [856,42; 947,82]	0,069
Δ цистатина С, нг/мл	**4,11 [3,20; 11,51]**	**- 14,70 [-6,82; 20,21]**	**<0,001**
СКФ (CKD-EPIcys), мл/мин/1,73м^2	79,75 [70,43; 87,65]	91,92 [72,81; 91,60]	0,623
Δ СКФ (CKD-EPIcys), мл/мин/1,73м^2	**- 2,59 [-3,21; -2,11]**	**5,43 [3,81; 5,21]**	**<0,001**
NGAL, пг/мл	1,72 [1,41; 2,10]	1,44 [1,17; 1,60]	0,745
Δ NGAL, пг/мл	0,01 [-0,01; 0,02]	- 0,01[-0,02; 0,02]	0,138
Экскреция альбумина с мочой, мг/сут.	15,6 [7,23; 21,6]	11,9 [7,21; 15,46]	0,647
Δэкскреции альбумина с мочой, мг/сут.	- 0,13 [-1,21; -0,10]	-0,08 [-1; -0,04]	0,986

Через год наблюдения пациенты в группах статистически значимо не отличались по средним значениям показателей, отражающих функциональное состояние почек. Однако в группе пациентов без АКС отмечено снижение уровня цистатина С на 14,70 нг/мл и увеличение СКФ по формуле CKD-EPIcys на 5,43 мл/мин/1,73м^2 по сравнению с повышением цистатина С и снижением СКФ по формуле CKD-EPIcys в группе с АКС (p<0,001 и p<0,001 соответственно). По динамике остальных показателей пациенты в группах статистически значимо не отличались.

Проведен анализ показателей, отражающих состояние артериальной стенки, у пациентов через год наблюдения.

Динамика показателей представлена в таблице 3.18.

Таблица 3.18.

Динамика показателей, отражающих состояние артериальной стенки, по группам обследуемых через год наблюдения (n=364)

Показатель	Первая группа Пациенты с АКС (n=65)	Вторая группа Пациенты без АКС (n=299)	*p*
ТИМ, мм	1,03 [0,98;1,05]	0,96 [0,92; 0,99]	0,205
Δ ТИМ, мм	0,02 [0,01; 0,04]	-0,01 [-0,02; 0,02]	0,075
R-ABI (ЛПИ справа)	1,08±0,06	1,10±0,07	0,828
Δ R-ABI	0,01 [-0,02; 0,02]	0,01 [-0,01; 0,02]	0,996
L-ABI (ЛПИ слева)	1,12±0,05	1,13±0,05	0,672
Δ L-ABI	-0,01 [-0,02; 0,01]	0,01 [-0,01; 0,02]	0,987
R-PWV, м/с	13,50 [13,03; 13,90]	13,10 [12,75; 13,50]	0,715
Δ R-PWV, м/с	-0,08 [-0,3; -0,04]	- 0,15 [-0,3; -0,08]	0,952
L-PWV, м/с	13,15 [12,76; 13,40]	12,80 [12,52; 13,10]	0,704
Δ L-PWV, м/с	- 0,11 [-0,14; -0,03]	- 0,14 [-0,18; -0,05]	0,860
B-PWV, м/с	6,82 [6,50; 7,02]	6,70 [6,41; 6,82]	0,882
Δ L-PWV, м/с	- 0,05 [-0,08; -0,02]	- 0,07 [-0,1; -0,03]	0,816
C-PWV, м/с	5,50 [4,70; 6,31]	5,65 [5,16; 6,27]	0,948
Δ C-PWV, м/с	-0,1 [-0,2; -0,08]	- 0,2 [-0,3; -0,1]	0,632
PWVao, м/с	7,91 [7,11; 8,73]	7,21 [6,65; 7,55]	0,703
Δ PWVao, м/с	-0,07 [-0,15; -0,01]	-0,01 [-0,2; 0,01]	0,231
PWVcf, м/с	9,75 [7,99; 10,53]	8,71 [7,10; 9,62]	0,771
Δ PWVcf, м/с	1,11 [1; 1,25]	0,09 [0,92; 1,90]	0,213
R-AI	1,06 [1,01; 1,15]	1,02 [0,95; 1,03]	0,804
Δ R-AI	0,02 [-0,01; 0,03]	-0,01 [-0,02; 0,02]	0,080
CAVI	7,62 [7,40; 8,10]	7,30 [7,10; 7,59]	0,692
Δ CAVI	**0,05 [0,02; 0,09]**	**-0,05 [-0,09; -0,02]**	**<0,001**
RB-UT	179,80 [168,71; 186,42]	171,0 [163,52; 176,41]	0,204
Δ RB-UT	-0,11 [-0,24; -0,05]	-0,30 [-0,38; -0,12]	0,633
LB-UT	177,60 [166,60; 185,0]	166 [157,71; 172,12]	0,785
Δ LB-UT	- 0,51 [-0,91; -0,11]	-0,21 [-0,42; -0,09]	0,734
RA-UT	146,8 [143,70; 149,81]	143,83 [141; 145,12]	0,681

Δ RA-UT	-0,31 [0,52; -0,11]	-0,11 [-0,31; -0,05]	0,527
LA-UT	146,51 [142; 150]	144 [141; 145,82]	0,780
Δ LA-UT	-0,41 [-0,91; -0,11]	-0,11 [-0,32; -0,03]	0,721
RB-%MAP	49 [48,20; 50]	49,60 [48,50; 50,30]	0,814
Δ RB-%MAP	-0,30 [-0,50; -0,05]	-0,40 [-0,71; -0,20]	0,876
LB-%MAP	48,81 [48,30; 49,90]	49,10 [48,51; 50,21]	0,898
ΔLB-%MAP	-0,31 [-0,60; -0,10]	-0,40 [-0,60; -0,21]	0,876
RA-%MAP	37,51 [36; 38,62]	36,80 [35,91; 37,13]	0,825
ΔRA-%MAP	-0,31 [-0,50; -0,10]	-0,20 [-0,40; -0,05]	0,851
LA-%MAP	37 [35,51; 37,52]	37,11 [36,20; 37,41]	0,966
Δ LA-%MAP	-0,11 [-0,30; -0,03]	-0,20 [-0,40; -0,1]	0,782

Через год наблюдения пациенты в группах статистически значимо не отличались по средним значениям показателей, отражающих состояние артериальной стенки. Однако в группе пациентов без АКС отмечено снижение CAVI1 на 0,05 по сравнению с повышением данного индекса в группе с АКС на 0,05 (p<0,001). По динамике других показателей пациенты в группах статистически значимо не отличались.

Проведен анализ показателей, характеризующих структурно-функциональное состояние сердца, у пациентов по группам через год наблюдения.

Динамика показателей представлена в таблице 3.19.

Таблица 3.19.

Динамика показателей, отражающих структурно-функциональное состояние сердца, по группам обследуемых через год наблюдения (n=364)

Показатель	Первая группа Пациенты с АКС (n=65)	Вторая группа Пациенты без АКС (n=299)	*p*
ТЗСЛЖ, см	1,09 [1,05; 1,11]	1,05 [1,01; 1,07]	0,637
Δ ТЗСЛЖ, см	0,04 [0,02; 0,05]	0,05 [0,01; 0,06]	0,841
МЖП, см	1,08 [1,05; 1,1]	1,04 [1,01; 1,08]	0,664
Δ МЖП, см	0,05 [0,01; 0,06]	0,04 [0,02; 0,06]	0,875
ММЛЖ, г	215,51 [210,50; 218,17]	203,20 [198,10; 217,61]	0,643
Δ ММЛЖ, г	12,43 [8,81; 15,70]	5 [3,21; 19,45]	0,239

ИММЛЖ, г/ППТ, г/м^2	116,50 [113,80; 118,21]	109,61 [107,10; 117,60]	0,544
Δ ИММЛЖ, г/ППТ, г/м^2	6,80 [1,34; 4,32]	4,20 [1,70; 8,40]	0,723
ИММЛЖ, г/м^{2,7}	50,25 [47,20; 52,10]	48,90 [46,60; 50,90]	0,836
Δ ИММЛЖ, г/м^{2,7}	1,87 [1,24; 3,14]	1,90 [1,13; 2,95]	0,991
ОТС, абс.	0,44±0,05	0,43±0,04	0,875
Δ ОТС, абс.	0,03 [0,01; 0,05]	0,03 [0,01; 0,04]	0,993
ГЛЖ, абс./%	8/12,31%	20/6,69%	0,124
Объем ЛП, мл	47,50 [45,21; 49,90]	44,91 [42,40; 46,51]	0,613
Δ Объем ЛП, мл	0,80 [0,31; 1,21]	0,31 [0,11; 0,90]	0,678
Объем ЛП/ППТ, мл/м^2	26,90 [24,81; 28,31]	24,91 [22,32; 26,93]	0,665
Δ Объем ЛП/ППТ, мл/м^2	0,90 [0,11; 1,10]	0,50 [0,20; 0,90]	0,725
ДДЛЖ, абс./%	14/21,54%	42/14,05%	0,130
Δ ДДЛЖ, абс./%	2/14,29%	5/11,9%	0,816
ФВ ЛЖ (Simpson), %	64 [62,31; 65,41]	65,70 [64,11; 66,91]	0,684
ΔФВ ЛЖ (Simpson), %	-0,21 [-0,40; -0,05]	-0,30 [-0,61; -0,11]	0,870

Через год наблюдения пациенты в группах статистически значимо не отличались по средним значениям показателей, отражающих структурно-функциональное состояние сердца, а также по их динамике.

Таким образом, в течение года наблюдения у пациентов отмечена высокая приверженность лечению и ЗОЖ. Среднее количество баллов по шкале Мориски-Грина-MMAS-8 составило 7,27±0,75. Количество пациентов с высокой приверженностью лечению составило 86,15%, с высокой приверженностью ЗОЖ 86,54%.

На фоне высокой приверженности лечению через год наблюдения была отмечена положительная динамика по ФР ССЗ вне зависимости от диагностированного АКС. Было выявлено снижение средних уровней САД и

ДАД, пульса, ИМТ, ОТ у мужчин и женщин. Количество пациентов с достигнутым целевым уровнем САД увеличилось на 55,75%, с ДАД – на 61,44%. 70,67% пациентов достигли целевого уровня САД, 61,44% - ДАД. Количество пациентов с ИМТ≥ 25 кг/м снизилось на 34%, а пациентов с ИМТ≥ 30 кг/м – на 53,45%. Снизилось количество женщин с ОТ более 88 см на 32,64%, мужчин с ОТ более 102 см – на 46,09%.

Кроме того, было выявлено снижение количества курильщиков на 39,60%, уменьшение злоупотребления алкоголем на 31,25%, низкой физической активности на 34,8%, несоблюдения диетических рекомендаций на 48,5%, избыточного потребления соли на 49,59%, количества пациентов с ЧСС более 80 в минуту в покое на 49,5%.

Среди пациентов с высокой приверженностью лечению и ЗОЖ через год наблюдения отмечено увеличение количества пациентов с достигнутыми целевыми показателями липидного спектра вне зависимости от диагностированного АКС. Количество пациентов с достигнутым целевым уровнем ХС ЛПНП увеличилось на 58,1%, с достигнутым целевым уровнем ХС ЛПВП – на 55,55%, с достигнутым целевым уровнем ТГ – на 60,47%. 61,21% пациентов достигли целевого уровня ХС ЛПНП, 68,77% - целевого уровня ХС ЛПВП, 62,61% - целевого уровня ТГ.

На фоне высокой приверженности лечению и ЗОЖ, а также достижении целевых уровней АД и показателей липидного спектра у пациентов трудоспособного возраста отмечено уменьшение количества баллов по шкале SCORE до 1,57 [1,25; 2,1] и SCORE2 до 7,71 [5,34; 9,13], а также уменьшение количества пациентов с высоким риском ССЗ по шкале SCORE на 33,33%, по шкале SCORE2 – на 31,3%.

ГЛАВА 4

ПРЕДИКТОРЫ РАЗВИТИЯ АССОЦИИРОВАННЫХ КЛИНИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ И НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ПРОГНОЗА ПРИ ВЫСОКОЙ ПРИВЕРЖЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЮ И ЗДОРОВОМУ ОБРАЗУ ЖИЗНИ В ПЕРВИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

4.1. Предикторы развития ассоциированных клинических состояний у пациентов с высокой приверженностью лечению и здоровому образу жизни

Обследовано 364 пациента без наличия ПОМ и АКС в начале исследования. Исходная характеристика пациентов по группам обследуемых, характеристика через год наблюдения, а также динамика показателей представлена в главе 3.

Из 364 включенных наблюдение в конце исследования продолжили 350 пациентов: 9 пациентов умерли в течение периода наблюдения, 5 человек были потеряны из наблюдения. Период наблюдения составил 6,45±0,42 лет.

В субанализ было включено 350 пациентов. В конце периода наблюдения проведено обследование, по результатам которого проведен сравнительный анализ по группам.

Пациенты были разделены на две группы. Первую группу составили 56 пациентов, у которых было диагностировано АКС. Во вторую группу включены 294 пациента без наличия АКС к концу периода наблюдения.

Из 9 умерших пациентов (2,47%): у 4 пациентов зафиксирована сердечно-сосудистая смерть (1,1%), у 5 пациентов – несердечно-сосудистая смерть (1,37%). При этом сердечно-сосудистые смерти зарегистрированы только в группе с АКС. По несердечно-сосудистой смерти группы также статистически значимо отличались: 3 пациента в первой группе против 2 пациентов во второй группе (p=0,007).

В конце периода наблюдения проведен анализ выявленных АКС. Структура АКС представлена в таблице 4.1.

Таблица 4.1.

Структура диагностированных ассоциированных клинических состояний по группам в конце периода наблюдения (n=350)

Показатель	Первая группа Пациенты с АКС (n=56)	Вторая группа Пациенты без АКС (n=294)	*p*
ОНМК, абс./%	5/8,93%	0/0%	**<0,001**
ТИА, абс./%	2/3,57%	0/0%	**0,002**
ИБС, абс./%	41/73,21%	0/0%	**<0,001**
Стабильная стенокардия, абс./%	32/57,14%	0/0%	**<0,001**
ИМ, абс./%	8/14,29%	0/0%	**<0,001**
ЧКВ, абс./%	2/3,57%	0/0%	**0,002**
КШ, абс./%	3/5,36%	0/0%	**<0,001**
ФП/ТП, абс./%	5/8,93%	0/0%	**<0,001**
ХСН, абс./%	5/8,93%	0/0%	**<0,001**
Стенозирующий атеросклероз периферических артерий, абс./%	4/7,14%	0/0%	**<0,001**

В течение периода наблюдения по результатам обследования у пациентов была диагностирована новая коморбидная патология. Структура впервые выявленной коморбидной патологии по группам к концу периода наблюдения представлена в таблице 4.2.

Таблица 4.2.

Характеристика впервые выявленной коморбидной патологии у пациентов по группам в конце периода наблюдения (n=350)

Показатель	Первая группа Пациенты с АКС (n=56)	Вторая группа Пациенты без АКС (n=294)	*p*
АГ, абс./%	7/12,5%	54/18,37%	0,289

НРС, абс./%	2/3,57%	3/1,02%	0,141
Нестенозирующий атеросклероз, абс./%	**43/76,79%**	**150/51,02%**	**<0,001**
СД, абс./%	**18/32,14%**	**14/4,76%**	**<0,001**
ХБП, абс./%	**21/37,50%**	**24/8,16%**	**<0,001**
МКБ, абс./%	2/3,57%	2/0,68%	0,063
Подагра, абс./%	1/1,79%	4/1,36%	0,806
Бронхиальная астма, абс./%	1/1,79%	1/0,34%	0,189
ХОБЛ, абс./%	1/1,79%	2/0,68%	0,411
Перенесенная НКВИ, абс./%	24/42,86%	145/49,32%	0,376
Перенесенная пневмония на фоне НКВИ, абс./%	**13/23,21%**	**9/3,06%**	**<0,001**
Заболевания ЩЖ, абс./%	1/1,79%	5/1,7%	0,965
Заболевания желудка и ДПК, абс./%	1/1,79%	2/0,68%	0,411
Заболевания печени и ЖП, абс./%	1/1,79%	1/0,34%	0,189
ЗНО, абс./%	1/1,79%	1/0,34%	0,189

Пациенты в группам статистически значимо отличались по частоте впервые выявленного нестенозирующего атеосклероза БЦА: 76,79% в первой группе против 51,02% в второй группе (p<0,001), СД: 32,14% в первой группе против 4,76% во второй группе (p<0,001), ХБП: 37,50% в первой группе против 8,16% во второй группе (p<0,001). Кроме того, пациенты первой группы имели в анамнезе статистически значимо более высокую частоту перенесенной вирусной пневмонии на фоне НКВИ (p<0,001). При этом по частоте перенесенной НКВИ пациенты в группах не отличались.

Структура коморбидной патологии у пациентов по группам в конце периода наблюдения с учетом впервые выявленной представлена в таблице 4.3.

Таблица 4.3.

Характеристика коморбидной патологии у пациентов по группам в конце периода наблюдения (n=350)

Показатель	Первая группа Пациенты с АКС (n=56)	Вторая группа Пациенты без АКС (n=294)	*p*
АГ, абс./%	52/92,86%	264/89,80%	0,479
НРС, абс./%	13/23,21%	39/13,27%	0,056
Нестенозирующий атеросклероз, абс./%	**43/76,79%**	**150/51,02%**	**<0,001**
СД, абс./%	**18/32,14%**	**14/4,76%**	**<0,001**
ХБП, абс./%	**21/37,50%**	**24/8,16%**	**<0,001**
МКБ, абс./%	5/8,93%	19/6,46%	0,504
Подагра, абс./%	5/8,93%	10/3,4%	0,052
Бронхиальная астма, абс./%	1/1,79%	6/2,04%	0,901
ХОБЛ, абс./%	4/7,14%	7/2,38%	0,062
Заболевания ЩЖ, абс./%	8/14,29%	20/6,80%	0,059
Заболевания желудка и ДПК, абс./%	4/7,14%	17/5,78%	0,695
Заболевания печени и ЖП, абс./%	4/7,14%	22/7,48%	0,930
ЗНО, абс./%	4/7,14%	10/3,4%	0,191
Анемия, абс./%	2/3,57%	9/3,06%	0,842

При проведении анализа коморбидной патологии в конце периода наблюдения в группах были выявлены следующие статистически значимые различия. Среди пациентов первой группы чаще встречался СД: 32,14% против 4,76% (p<0,001), нестенозирующий атеросклероз БЦА: 76,79% против 51,02% (p<0,001) и ХБП: 37,50% против 8,16% (p<0,001). По частоте встречаемости другой коморбидной патологии пациенты в группах в зависимости от наличия АКС статистически значимо не отличались.

В конце периода наблюдения проведена оценка приверженности пациентов лечению и выполнению рекомендаций, а также контроль лечения. Сохранялась высокая приверженность пациентов лечению и ЗОЖ.

Пациенты в группах статистически значимо не отличались по приверженности лечению, оцененной по шкале Мориски-Грина-MMAS-8 (рис.4.1).

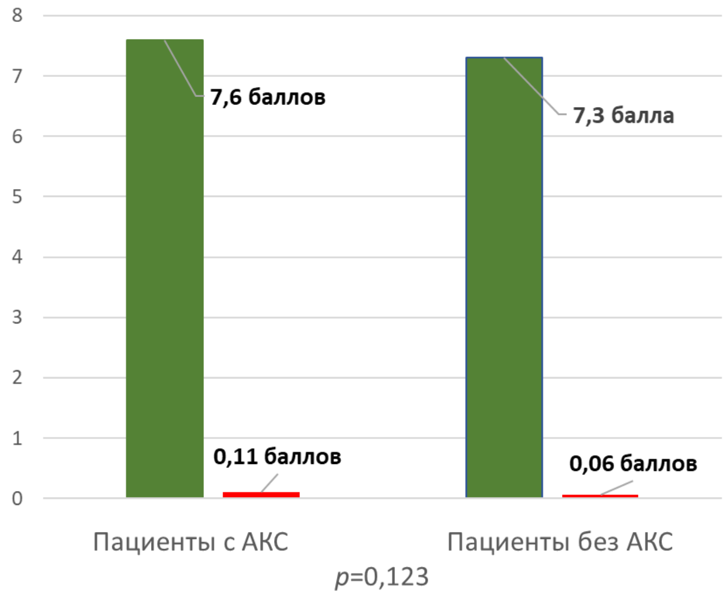

Рис.4.1. Анализ баллов по шкале Мориски-Грина – MMAS-8 по группам обследуемых в конце наблюдения.

Сравнительная характеристика показателей приверженности пациентов лечению и ведению ЗОЖ по группам в конце периода наблюдения представлена в таблице 4.4.

Таблица 4.4.

Сравнительная характеристика показателей приверженности пациентов лечению и здоровому образу жизни по группам в конце периода наблюдения (n=350)

Показатель	Первая группа Пациенты с АКС (n=56)	Вторая группа Пациенты без АКС (n=294)	*p*
Высокая приверженность по шкале MMAS-8, абс./%	49/87,5%	253/86,05%	0,774
Высокая приверженность по ИПЗОЖ, абс./%	49/87,5%	256/87,07%	0,931

По показателям приверженности пациентов лечению и ЗОЖ, и их динамике не было выявлено каких-либо статистически значимых различий по группам.

Сравнительная характеристика клинико-демографических показателей по группам в конце периода наблюдения представлена в таблице 4.5.

Таблица 4.5.

Сравнительная клинико-демографическая характеристика пациентов в зависимости от наличия АКС по группам в конце периода наблюдения (n=350)

Показатель	Первая группа Пациенты с АКС (n=56)	Вторая группа Пациенты без АКС (n=294)	*p*
Возраст, лет	**57,5 [55,7; 59,3]**	**50,5 [49,4; 51,7]**	**<0,001**
Пол, м/ж, абс./%	М 40/71,4%; Ж 16/28,6%	М 176/59,9%; Ж 118/40,1%	0,103
ИМТ, кг/м^2	**27,12 [25,77; 29,13]**	**25,61 [23,01; 26,11]**	**0,033**
ИМТ $\geq$ 25 кг/м^2, абс./%	**27/48,21%**	**100/34,01%**	**0,043**
ИМТ $\geq$ 30 кг/м^2, абс./%	**13/23,21%**	**36/12,24%**	**0,031**
ОТ у женщин, см	89,3 [87,68; 92,87]	88,22 [85,96; 91,31]	0,884
ОТ у женщин > 88 см, абс./%	6/37,50%	32/27,19%	0,388
ОТ у мужчин, см	92,35 [87,39; 102,79]	90,72 [87,1; 101,10]	0,889
ОТ у мужчин > 102 см, абс./%	10/25%	35/19,89%	0,473
САД, мм рт.ст.	124,81 [122,10; 130,60]	121,90 [119,50; 126,60]	0,352
Целевой уровень САД, абс./%	45/80,36%	236/80,27%	0,989
ДАД, мм рт.ст.	79,91 [76,51; 83,14]	78,20 [74,11; 80,43]	0,729
Целевой уровень ДАД, абс./%	44/78,57%	235/79,93%	0,817
Пульс, уд. в мин.	67,50 [62,31; 70,52]	66,50 [61,51; 69,31]	0,927

В конце периода наблюдения сохранялись выявленные ранее статистически значимые различия по возрасту: пациенты первой группы были старше, чем пациенты второй группы (p<0,001). При этом группы не различались по полу. Также не было выявлено статистически значимых различий по уровням САД и ДАД, пульсу и динамике данных показателей. В конце периода наблюдения группы статистически значимо различались по среднему ИМТ с большими значениями в группе пациентов с выявленными АКС (p=0,033). При этом по динамике ИМТ в течение периода наблюдения группы не отличались. Кроме того, в группе АКС было статистически значимо больше пациентов с ИМТ≥25 кг/м^2 и ИМТ≥30 кг/м^2 (p=0,043 и p=0,031 соответственно). При этом по динамике данных показателей различия выявлены только по количеству пациентов ИМТ≥25 кг/м^2 с большей положительной динамикой в группе без АКС (p=0,022). Пациенты в группах статистически значимо не различались по средним значениям ОТ, как среди мужчин, так и среди женщин, а также по количеству пациентов с ОТ выше нормы. По динамике ОТ среди мужчин и женщин группы также статистически значимо не отличались.

В течение периода наблюдения сохранялась выявленная ранее положительная динамика по факторам риска ССЗ.

Сравнительная характеристика факторов риска ССЗ по группам пациентов в конце периода наблюдения представлена в таблице 4.6.

Таблица 4.6.

Характеристика факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов по группам в конце периода наблюдения (n=350)

Показатель	Первая группа Пациенты с АКС (n=56)	Вторая группа Пациенты без АКС (n=294)	p
Отягощенная наследственность, абс./%	41/73,21%	214/72,79%	0,948
Курение, абс./%	**16/28,57%**	**15/5,10%**	**<0,001**

Курение в прошлом, абс./%	**23/41,07%**	**61/20,75%**	**0,002**
Индекс курения пачка/лет	14,12 [9,87; 15,89]	10,1 [8,74; 13,43]	0,587
Злоупотребление алкоголем, абс./%	2/3,57%	4/1,36%	0,243
Низкая физическая активность, абс./%	15/26,79%	73/24,83%	0,758
Несоблюдение диетических рекомендаций, абс./%	14/25%	68/23,13%	0,762
Избыточное потребление соли, абс./%	10/17,86%	47/15,99%	0,729
Субъективное наличие хронического стресса, абс./%	9/16,07%	37/12,59%	0,480
ЧСС> 80 уд./мин в покое, абс./%	5/8,93%	16/5,44%	0,315
ОХС, ммоль/л	4,61±1,09	4,55±0,67	0,962
ЛПНП, ммоль/л	2,63 [2,11; 3,14]	2,49 [2,23; 3,02]	0,912
Целевой уровень ХС ЛПНП в зависимости от ССР, абс./%	39/69,64%	206/70,07%	0,950
ЛПВП, ммоль/л	1,31±0,26	1,33±0,31	0,980
Целевой уровень ХС ЛПВП, абс./%	39/69,64%	217/73,81%	0,520
ХС неЛПВП, ммоль/л	3,3 [2,95; 3,85]	3,22 [2,87; 3,81]	0,957
ТГ, ммоль/л	1,43 [1,21; 1,74]	1,35 [1,17; 1,76]	0,931
Целевой уровень ТГ, абс./%	40/71,43%	211/71,77%	0,956
Шкала SCORE, балл	-	1,1 [0,5; 1,2]	-
Шкала SCORE, риск высокий, абс./%	-	4/1,36%	-
Шкала SCORE, риск умеренный, абс./%	-	168/57,14%	-
Шкала SCORE, риск низкий, абс./%	-	122/41,50%	-
Шкала SCORE2, балл	-	4,8 [3,41; 7,90]	-

Шкала SCORE2, риск высокий, абс./%	-	89/30,27%	-
Шкала SCORE2, риск умеренный, абс./%	-	85/28,91%	-
Шкала SCORE2, риск низкий, абс./%	-	120/40,82%	-

Пациенты в группах статистически значимо отличались по количеству курильщиков: 28,57% в первой группе против 5,1% во второй группе (p<0,001). Также в группе пациентов с АКС было статистически значимо больше пациентов, куривших в прошлом (p=0,002). Пациенты в группах отличались по динамике курения с преобладанием положительной динамики в группе без АКС (p=0,033). По другим показателям факторов риска ССЗ, а также по их динамике каких-либо статистически значимых различий выявлено не было.

Проведена оценка структуры принимаемой лекарственной терапии к концу периода наблюдения. Полученные данные представлены в таблице 4.7.

Таблица 4.7.

Структура постоянной терапии по группам в конце периода наблюдения (n=350)

Показатель	Первая группа Пациенты с АКС (n=56)	Вторая группа Пациенты без АКС (n=294)	*p*
ИАПФ, абс./%	18/32,14%	77/26,19%	0,359
АРА, абс./%	34/60,71%	187/63,61%	0,682
БАБ, абс./%	**42/75,0%**	**94/31,97%**	**<0,001**
Антиаритмические препараты, абс./%	8/14,29%	28/9,52%	0,324
Антагонисты кальция, абс./%	25/44,64%	87/29,59%	0,189
Диуретики, абс./%	23/41,07%	83/26,87%	0,056

Липидкорригирующие препараты, абс./%	41/73,21%	175/59,52%	0,054
Антиагреганты, абс./%	**40/71,43%**	**0/0%**	**<0,001**
Антикоагулянты, абс./%	**5/8,93%**	**0/0%**	**<0,001**
Сахароснижащие препараты, абс./%	**12/21,43%**	**20/6,80%**	**<0,001**
Фиксированные комбинации препаратов, абс./%	44/78,57%	230/78,23%	0,955

В конце периода наблюдения отмечена динамика с тенденцией к увеличению приема постоянной лекарственной терапии, в том числе фиксированных комбинаций препаратов. В связи с диагностикой АКС были внесены изменения в терапию. Пациенты в группах статистически значимо отличались по частоте приема антиагрегантов и антикоагулянтов, БАБ и сахароснижающей терапии. По другой постоянно принимаемой терапии, а также по ее динамике различий выявлено не было.

Проведен анализ показателей функционального состояния почек у пациентов по группам в зависимости от наличия АКС. Характеристика показателей представлена в таблице 4.8.

Таблица 4.8.

Сравнительная характеристика показателей, отражающих функциональное состояния почек, у пациентов по группам в зависимости от наличия АКС в конце периода наблюдения (n=350)

Показатель	Первая группа Пациенты с АКС (n=56)	Вторая группа Пациенты без АКС (n=294)	*p*
Креатинин сыворотки, мкмоль/л	**81,47 [76,51; 86,43]**	**74,0 [71,73; 77,30]**	**0,008**
СКФ (CKD-EPIcre), мл/мин/1,73м^2	**88,50 [83,90; 94,11]**	**98,80 [96,04; 101,25]**	**0,002**
Цистатин С, нг/мл	**1016,17**	**883,59**	**<0,001**

	[947,60; 1084,74]	**[842,96; 924,21]**	
СКФ (CKD-EPIcys), мл/мин/1,73м^2	**79,3 [72,88; 85,71]**	**93,59 [88,97; 98,21]**	**<0,001**
NGAL, пг/мл	1,73 [1,37;2,08]	1,42 [1,22;1,63]	0,155
Экскреция альбумина с мочой, мг/сут.	15,5 [9,94; 20,07]	14,3 [8,49;19,59]	0,064

Пациенты в группах статистически значимо отличались по показателям, отражающим фильтрационную функцию почек: среднему уровню сывороточного креатинина и его динамике в течение периода наблюдения (p=0,008 и p=0,047 соответственно); СКФ по формуле CKD-EPI, рассчитанной по уровню креатинина (p=0,002); уровню цистатина С и его динамике в течение периода наблюдения (p<0,001 и p<0,001 соответственно); СКФ по формуле CKD-EPI, рассчитанной по уровню цистатина С и ее динамике в течение периода наблюдения (p<0,001 и p<0,001 соответственно). При этом в группе с АКС отмечено повышение уровня креатинина и цистатина С, а также снижение СКФ по формулам CKD-EPIcre и CKD-EPIcys по сравнению с группой без АКС, где отмечена положительная динамика данных показателей. По средним уровням NGAL и экскреции альбумина с мочой, а также по их динамике группы статистически значимо не отличались.

Проведен анализ лабораторных показателей у пациентов по группам в зависимости от наличия АКС. У пациентов в группе с АКС статистически значимо был выше уровень глюкозы по сравнению с группой без АКС (рис.4.2). По динамике уровня глюкозы группы не отличались (p=0,165).

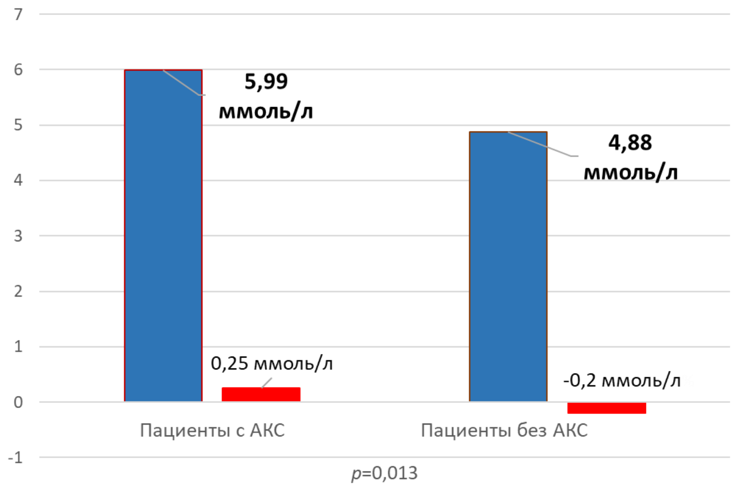

Рис. 4.2. Анализ уровня глюкозы плазмы натощак и его динамики по группам обследуемых в конце периода наблюдения.

По уровню гликированного гемоглобина, уровню мочевой кислоты, ТТГ и NTproBNP, а также по динамике показателей статистически значимых различий по группам выявлено не было (рис.4.3, 4.4, 4.5, 4.6).

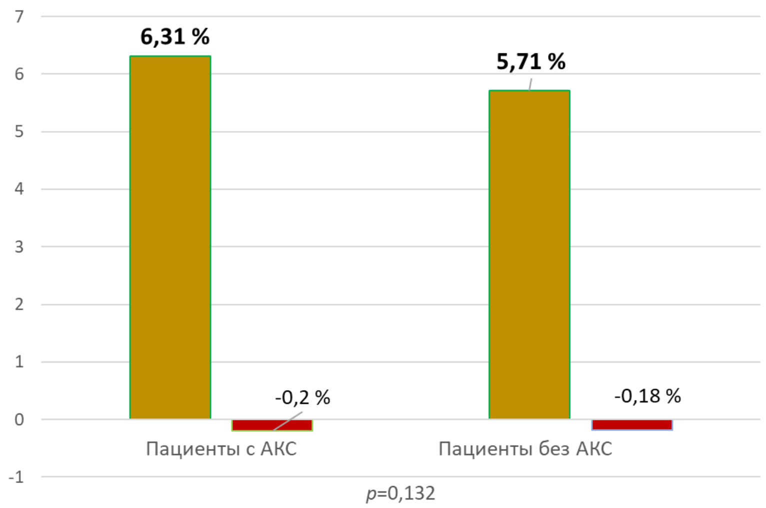

Рис. 4.3. Анализ уровня гликированного гемоглобина и его динамики по группам обследуемых в конце периода наблюдения.

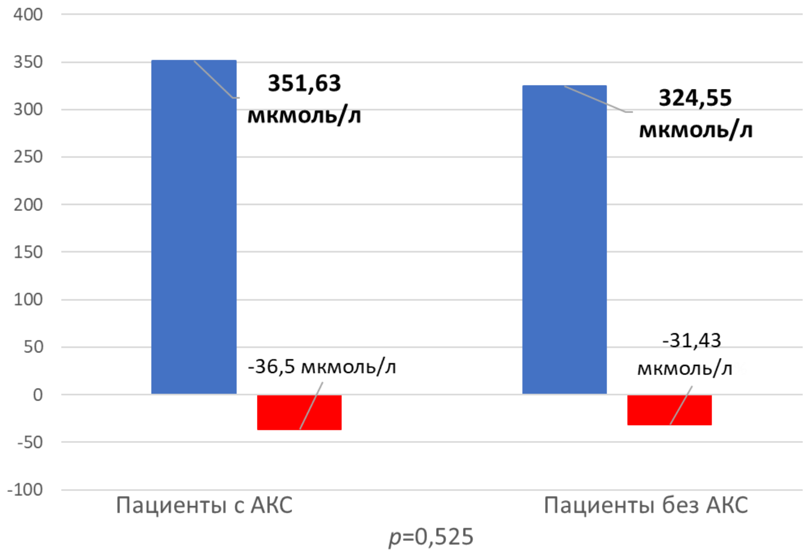

Рис. 4.4. Анализ уровня мочевой кислоты и его динамики по группам обследуемых в конце периода наблюдения.

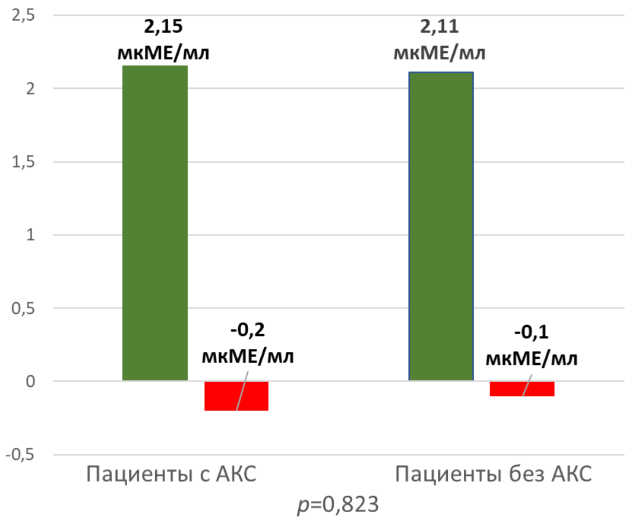

Рис. 4.5. Анализ уровня ТТГ и его динамики по группам в конце периода наблюдения.

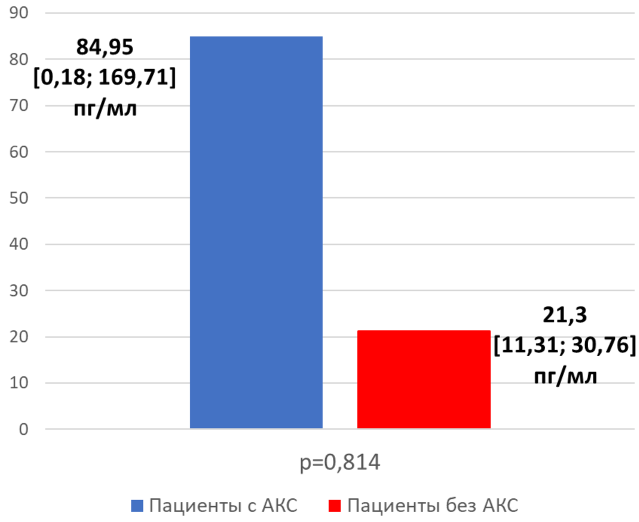

Рис. 4.6. Анализ уровня NT-proBNP по группам обследуемых в конце периода наблюдения.

Проведен анализ полиморфизма генов у пациентов по группам в зависимости от наличия АКС. При оценке генотипов были выявлены следующие данные. Общая частота встречаемости патологического полиморфизма генов среди пациентов с АКС составила 24,76%. Пациенты в группах статистически значимо не отличались по частоте встречаемости полиморфизма гена GNB3, генов MTHFR и MTRR. При оценке частоты встречаемости генотипов полиморфизма гена AGT пациенты статистически значимо отличались в группах с большей частотой встречаемости генотипа T/T среди пациентов с АКС (p<0,001). При этом по частоте встречаемости полиморфизма этого гена в гетерозиготной форме и в форме нормальной гомозиготы группы не различались. Развитие АКС было связано и с наличием полиморфизма гена ApoE в форме патологической гомозиготы. У пациентов первой группы частота встречаемости генотипа C/C была статистически значимо выше, чем во второй группе (p<0,001). При этом по частоте встречаемости полиморфизма этого гена в гетерозиготной форме и в форме нормальной гомозиготы группы статистически значимо не различались. Среди пациентов с АКС были выявлены статистически значимые различия по полиморфизму гена PPARα с большей частотой встречаемости патологической гомозиготы и меньшей частотой встречаемости нормальной гомозиготы в группе пациентов с АКС (p<0,001 и p=0,018 соответственно).

Таблица 4.9.

Частота встречаемости полиморфизма генов у пациентов в зависимости наличия АКС (n=350)

Полиморфизм гена	Генотип	Первая группа Пациенты с АКС (n=56)	Вторая группа Пациенты без АКС (n=294)	p	p_{mg}
AGT, абс./%	C/C	35/62,50%	214/72,79%	0,120	**<0,001**
	C/T	10/17,86%	75/25,51%	0,221	
	T/T	**11/19,64%**	**5/1,7%**	**<0,001**	
GNB3, абс./%	C/C	23/41,07%	151/51,36%	0,159	0,146
	C/T	24/42,86%	118/40,14%	0,704	
	T/T	9/16,07%	25/8,50%	0,080	
MTHFR, абс./%	C/C	22/39,29%	141/47,96%	0,234	0,120
	C/T	28/50%	140/47,62%	0,744	
	T/T	6/10,71%	13/4,42%	0,057	
MTRR, абс./%	A/A	9/16,07%	72/24,49%	0,171	0,166
	A/G	23/41,07%	131/44,56%	0,631	
	G/G	24/42,86%	91/30,95%	0,083	
ApoE, абс./%	T/T	35/62,5%	214/72,79%	0,120	**<0,001**
	T/C	9/16,07%	73/24,83%	0,157	
	C/C	**12/21,43%**	**7/2,38%**	**<0,001**	
PPARα, абс./%	**G/G**	**33/58,93%**	**219/74,49%**	**0,018**	**<0,001**
	G/C	6/10,71%	60/20,41%	0,090	
	C/C	**17/30,36%**	**15/5,10%**	**<0,001**	

Проведен анализ показателей, отражающих состояние артериальной стенки, у пациентов по группам в зависимости от наличия АКС.

Характеристика показателей представлена в таблице 4.10.

Таблица 4.10.

Характеристика показателей, отражающих состояние артериальной стенки, по группам обследуемых в конце периода наблюдения (n=350)

Показатель	Первая группа Пациенты с АКС (n=56)	Вторая группа Пациенты без АКС (n=294)	*p*
ТИМ, мм	**1,05 [0,99;1,09]**	**0,95 [0,93;0,97]**	**<0,001**
R-ABI (ЛПИ справа)	1,09±0,07	1,11±0,07	0,326
L-ABI (ЛПИ слева)	1,11±0,08	1,13±0,08	0,277
R-PWV, м/с	**14,09 [13,51; 14,67]**	**12,91 [12,50; 13,11]**	**<0,001**
L-PWV, м/с	**13,72 [13,21; 14,16]**	**12,72 [12,41; 13,02]**	**<0,001**
B-PWV, м/с	6,98 [6,51; 7,31]	6,65 [6,42; 6,83]	0,068
C-PWV, м/с	5,41 [4,48; 6,31]	5,70 [5,28; 6,11]	0,234
PWVao, м/с	7,92 [7,03; 8,72]	7,27 [6,83; 7,66]	0,132
PWVcf, м/с	**11,97 [9,96; 12,97]**	**10,78 [10,32; 11,21]**	**0,009**
R-AI	**1,09 [1,04; 1,16]**	**1 [0,97; 1,02]**	**<0,001**
CAVI	**7,99 [7,61; 8,29]**	**7,25 [7,16; 7,34]**	**<0,001**
RB-UT	**186,49 [176,01; 196,92]**	**170,79 [165,22; 176,31]**	**0,009**
LB-UT	176,31 [166,32; 186,35]	168,22 [163,24; 173,21]	0,110
RA-UT	147,52 [143,41; 151,62]	143,82 [141,83; 145,81]	0,186
LA-UT	145,21 [140,50; 150,11]	144,53 [142,61; 146,42]	0,957
RB-%MAP	50,31 [49,22; 51,17]	49,55 [49,01; 50,12]	0,201
LB-%MAP	48,91 [47,90; 50,32]	49,33 [48,51; 50,02]	0,426
RA-%MAP	37,11 [36,01; 38,11]	37,20 [36,81; 37,72]	0,761
LA-%MAP	37,70 [36,52; 38,82]	37,41 [36,40; 37,91]	0,887

Пациенты с диагностированными АКС имели статистически значимо более выраженное изменений артериальной стенки, оцененное по таким показателям, как ТИМ сонной артерии, R-PWV, L-PWV, RB-UT, PWVcf, индексу R-AI и индексу CAVI. При этом по динамике данных показателей отмечены статистически значимые различия только по индексу CAVI. В течение периода наблюдения в группе с выявленными АКС индекс CAVI увеличился по сравнению с группой без АКС, где этот показатель снизился.

Проведен анализ показателей, характеризующих структурно-функциональное состояние сердца, у пациентов по группам в зависимости от наличия АКС.

Характеристика показателей представлена в таблице 4.11.

Таблица 4.11.

Динамика показателей, характеризующих структурно-функциональное состояние сердца, по группам обследуемых в конце периода наблюдения (n=350)

Показатель	Первая группа Пациенты с АКС (n=56)	Вторая группа Пациенты без АКС (n=294)	*p*
ТЗСЛЖ, см	**1,17 [1,13; 1,22]**	**1,08 [1,06; 1,09]**	**<0,001**
МЖП, см	**1,16 [1,10; 1,22]**	**1,07 [1,05; 1,09]**	**<0,001**
ММЛЖ, г	**239,51 [221,61; 257,52]**	**203,92 [195,81; 211,92]**	**<0,001**
ИММЛЖ, г/ППТ, г/м^2	**115,32 [109,21; 121,40]**	**102,70 [99,31; 106,10]**	**<0,001**
ИММЛЖ, г/м^{2,7}	**54,31 [51,40; 60,11]**	**48,21 [45,90; 50,11]**	**<0,001**
ОТС, абс.	0,47±0,05	0,46±0,06	0,559
ГЛЖ, абс./%	**19/33,93%**	**22/7,48%**	**<0,001**
Объем ЛП, мл	**48,50 [46,31; 50,43]**	**42,41 [41,42; 43,93]**	**<0,001**
Объем ЛП/ППТ, мл/м^2	**28,10 [26,90; 29,31]**	**24,45 [24,02; 25,03]**	**<0,001**
ДДЛЖ, абс./%	**14/25%**	**42/14,29%**	**0,046**
ФВ ЛЖ (Simpson), %	**63,62 [62,21; 65,30]**	**65,01 [64,02; 66,03]**	**0,002**

Пациенты в группах статистически значимо отличались по толщине ЗСЛЖ и МЖП; ММЛЖ и ИММЛЖ, рассчитанному как для пациентов с нормальным ИМТ, так и для пациентов с избыточной массой тела. Кроме того, у пациентов с АКС были статистически значимо больше объем ЛП и объем ЛП/ППТ, чем у пациентов без АКС (p<0,001 и p<0,001 соответственно). Развитие АКС было связано с наличием ГЛЖ и ДДЛЖ (p<0,001 и p=0,046 соответственно). У пациентов первой группы уровень ФВ был статистически значимо ниже, чем у пациентов второй группы (p=0,002). Статистически значимые различия по динамике показателей выявлены только по ММЛЖ и

ИММЛЖ, рассчитанному как для пациентов с нормальным ИМТ, так и для пациентов с избыточной массой тела, объему ЛП и объему ЛП/ППТ и ГЛЖ.

При проведении корреляционного анализа были получены следующие данные: выявлены прямые умеренной силы взаимосвязи между наличием АКС и ИМТ (r=0,36; p<0,05), уровнем креатинина (r=0,32; p<0,05), уровнем цистатина С (r=0,47; p<0,05), CAVI (r=0,39; p<0,05), PWVcf (r=0,33; p<0,05), индексом R-AI (r=0,32; p<0,05), ФВ (r=0,35; p<0,05), объемом ЛП/ППТ (r=0,33; p<0,05). Также выявлена обратная умеренной силы взаимосвязь между наличием АКС и СКФ по формуле CKD-EPIcys (r=-0,42; p<0,05), Статистически значимых корреляционных взаимосвязей между АКС и возрастом, СКФ по формуле CKD-EPIcre, глюкозой, толщиной ЗСЛЖ и МЖП, ММЛЖ и ИММЛЖ, объемом ЛП, ТИМ, R-PWV и L-PWV, RB-UT, PWVcf и индексу R-AI выявлено не было.

При сравнительном анализе между группами 9 количественных клинико-анамнестических и лабораторно-инструментальных показателей, рассматриваемых как кандидаты-предикторы развития АКС, имели статистически значимые различия. При проведении логистического регрессионного анализа прогностическую значимость показали только 4 количественных показателя: CAVI, PWVcf, R-AI, индексированный объем ЛП. AUC для всех предикторов составила 0,72 (p=0,038), общая диагностическая эффективность составила 82,11 % (p<0,05).

При построении ROC-кривой для значений CAVI была получена точка отсечения 7,2 (AUC=0,69, p=0,038). Таким образом, CAVI>7,2 может служить предиктором развития АКС у пациентов с высокой приверженностью лечению и коррекции факторов риска. Чувствительность 69,2%, специфичность 59,9% (p <0,05) (рис. 4.7).

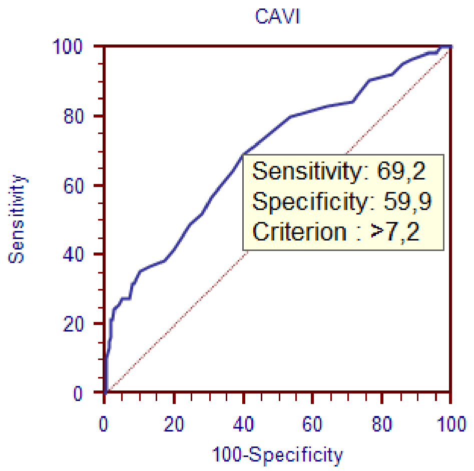

Рис.4.7. ROC-кривая для CAVI, как предиктора развития АКС.

При построении ROC-кривой для значений PWVcf была получена точка отсечения 13 м/с (AUC=0,60, p=0,039). Таким образом, PWVcf больше 13 м/с может служить предиктором развития АКС у пациентов с высокой приверженностью лечению и коррекции факторов риска. Чувствительность 36,9%, специфичность 80,9% (p <0,05) (рис. 4.8).

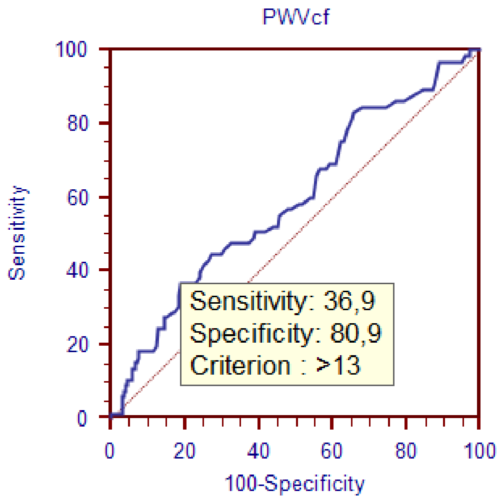

Рис.4.8. ROC-кривая для PWVcf, как предиктора развития АКС

При построении ROC-кривой для значений индекса аугментации R-AI была получена точка отсечения 1 (AUC=0,64, p=0,038). Таким образом, индекс R-AI больше 1 может служить предиктором развития АКС у пациентов с высокой приверженностью лечению и коррекции факторов риска. Чувствительность 63,1%, специфичность 58,5% (p <0,05) (рис. 4.9).

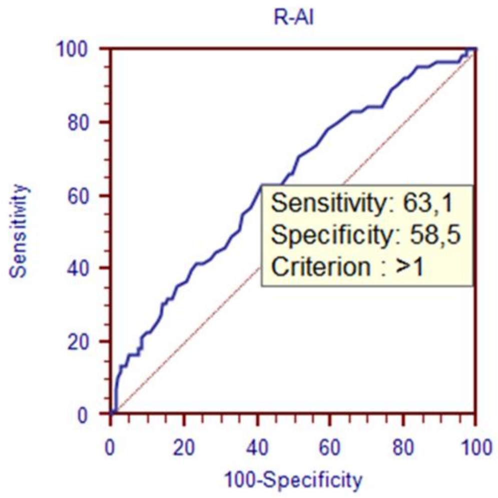

Рис. 4.9. ROC-кривая для индекса R-AI, как предиктора развития АКС

При построении ROC-кривой для значений объема ЛП/ППТ была получена точка отсечения 27 мл/м^2 (AUC=0,76, p=0,043). Таким образом, объем ЛП/ППТ более 27 мл/м^2 может служить предиктором развития АКС у пациентов с высокой приверженностью лечению и коррекции факторов риска. Чувствительность 57,1%, специфичность 88,3% (p <0,05) (рис. 4.10).

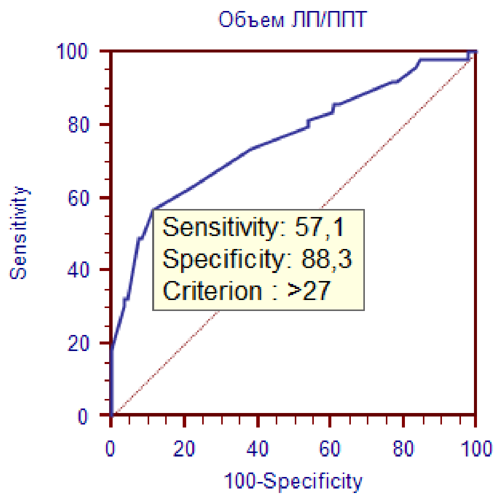

Рис.4.10. ROC-кривая для индексированного объема ЛП, как предиктора развития АКС

При проведении корреляционного анализа качественных показателей были получены прямые умеренной силы взаимосвязи между наличием АКС и ГЛЖ (r=0,30; *p*<0,05), наличием СД (r=0,35; *p*<0,05), наличием ХБП (r=0,32; *p*<0,05), наличием в анамнезе перенесенной COVID-19 пневмонии (r=0,30; *p*<0,05), полиморфизмом гена AGT - генотипом T/T (r=0,31; *p*<0,05), полиморфизмом гена ApoE - генотипом C/C (r=0,31; *p*<0,05), полиморфизмом гена PPARα - генотипом C/C (r=0,32; *p*<0,05). По остальным качественным показателям статистически значимых корреляционных взаимосвязей выявлено не было.

Таким образом, при анализе качественных показателей прогностическую значимость подтвердили 12 показателей: курение, индекс CAVI более 7,2, PWVcf более 13 м/с, индекс R-AI более 1, объем ЛП/ППТ более 27 мл/м^2, наличие ГЛЖ, СД и ХБП, перенесенной COVID-пневмонии и наличие полиморфизма генов AGT в гомозиготной форме, ApoE в виде патологической гомозиготы, PPARα в гомозиготной форме, (рис. 4.11).

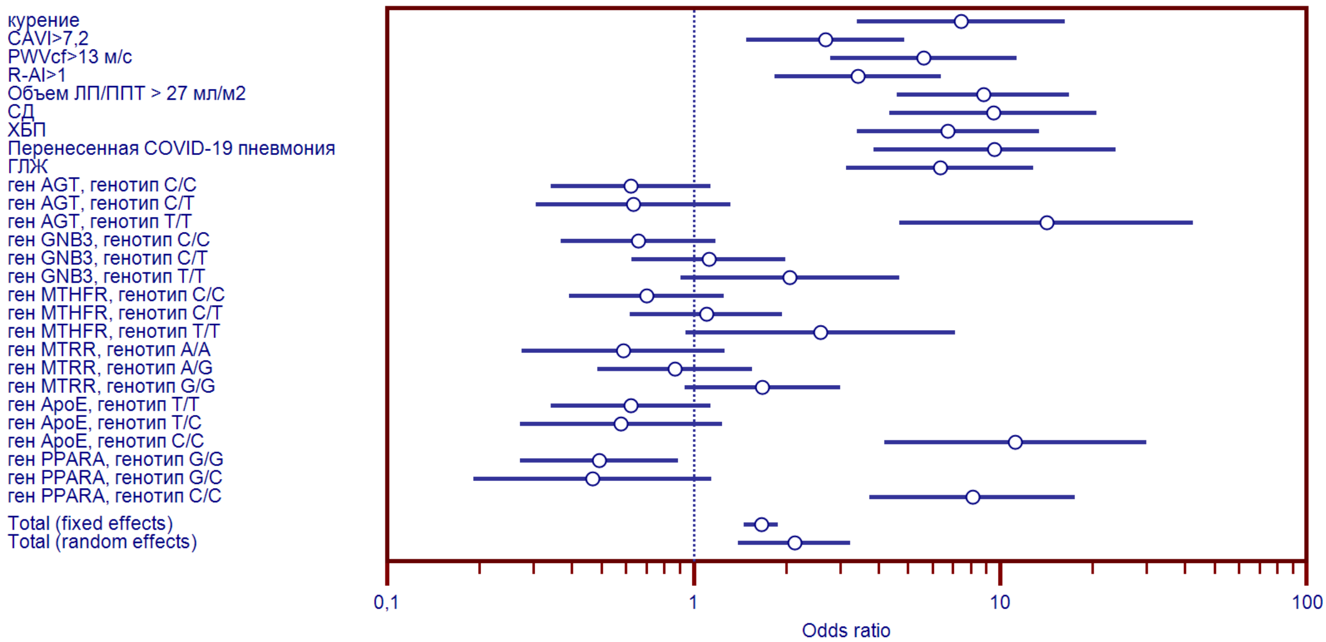

Рис. 4.11. Значимость предикторов развития АКС у пациентов при высокой приверженности лечению и ЗОЖ (*p*=0,002).

Таким образом, среди общих факторов риска развития ССЗ наиболее значимым у пациентов с высокой приверженностью лечению и ЗОЖ является курение. Шанс развития АКС у курильщиков увеличивался более, чем в 7 раз (ОШ=7,44, 95%ДИ=3,42-16,21) по сравнению некурящими пациентами.

Среди коморбидной патологии у пациентов при высокой приверженности наибольшую значимость в развитии АКС имеет наличие таких заболеваний, как СД, ХБП и перенесенная COVD-19.

Шанс развития АКС при наличии у пациента СД увеличивался более, чем в 9 раз (ОШ=9,47, 95%ДИ=4,36-20,59). При наличии у пациента с высокой приверженностью ХБП шанс развития АКС увеличивается более, чем в 6 раз (ОШ=6,75, 95%ДИ=3,41-13,37). Кроме того, оказалось, что перенесенная пневмония на фоне НКВИ увеличивала риск развития АКС у пациентов с высокой приверженностью в 7 раз (ОШ=7,11, 95%ДИ=3,04-16,58).

У пациентов с высокой приверженностью лечению и ЗОЖ риск развития АКС статистически значимо увеличивается при наличии артериального ремоделирования. При повышении CAVI более 7,2 шанс развития АКС увеличивается почти в 3 раза (ОШ=2,69, 95%ДИ=1,48-4,86), при повышении PWVcf более 13 м/с – более, чем в 5 раз (ОШ=5,61, 95%ДИ=2,79-11,28), при повышении индекса R-AI более 1 – более, чем в 2 раза (ОШ=2,26, 95%ДИ=1,3-3,9).

Кроме того, риск развития АКС у пациентов с высокой приверженностью лечению и ЗОЖ увеличивается и при наличии структурных изменений ЛЖ. Так при наличии ГЛЖ риск развития АКС увеличивается 6 раз (ОШ=6,35, 95%ДИ=3,14-12,83), а при увеличении индексированного объема >27 мл/м^2 – более, чем в 8 раз (ОШ=8,80, 95%ДИ=4,61-16,79).

При оценке полиморфизма генов были получены следующие данные. При наличии полиморфизма гена AGT в форме патологической гомозиготы (генотип Т/Т) - шанс развития АКС увеличивался в 14 раз (ОШ=14,13, 95%ДИ=4,69-42,57), при наличии полиморфизма гена ApoE в гомозиготной форме (генотип С/С) – в 11 раз (ОШ=11,18, 95%ДИ=4,18-29,93), при наличии полиморфизма гена PPARα в форме патологической гомозиготы (генотип C/C) – в 8 раз (ОШ=8,11, 95%ДИ=3,75-17,53).

Таким образом, развитие АКС у пациентов с высокой приверженностью лечению и ЗОЖ связано с курением в настоящее время, коморбидной патологией, артериальным ремоделированием, структурными изменениями сердца и с наличием полиморфизмов генов. При этом риск развития АКС ассоциирован с наличием СД и ХБП, с перенесенной COVID-19 пневмонией; с ГЛЖ и увеличением индексированного объема ЛП боле 27 г/м^2; с более выраженной артериальной жесткостью, оцененной по повышению индексов CAVI более 7,2 и R-AI более 1, PWVcf более 13 м/с; с наличием полиморфизма генов AGT, ApoE и PPARα в форме патологической гомозиготы.

4.4. Оценка неблагоприятного прогноза у пациентов при высокой приверженности лечению и здоровому образу жизни

В субанализ было включено 364 пациента без наличия ПОМ и АКС. В конце периода наблюдения проведена оценка неблагоприятного прогноза с целью выявления предикторов его развития. Под неблагоприятным прогнозом у пациентов понимали наступление смерти, в том числе от сердечно-сосудистых заболеваний, и госпитализации, связанные с ССЗ.

В зависимости от наступления прогнозируемого события пациенты были разделены на две группы. Первую группу составили 35 пациентов (9,62%) с наступившими событиями, а значит неблагоприятным прогнозом, во вторую группу вошли 329 пациентов (90,38%) без событий с благоприятным прогнозом.

В начале исследования в группе пациентов с неблагоприятным прогнозом было выявлено статистически значимо больше курильщиков, чем в группе с благоприятным прогнозом (p=0,024). Также пациенты первой группы были старше, чем пациенты второй группы (p=0,031). Через год наблюдения сохранялись полученные различия между группами. По остальным оцененным клинико-демографическим характеристикам, факторам риска

ССЗ, коморбидной патологии и постоянно принимаемой терапии, а также по показателям, отражающим состояние сердца, артерий и почек, пациенты в группах как исходно, так и через год наблюдения статистически значимо не отличались. Также через год наблюдения не было выявлено каких-либо статистически значимых различий по динамике всех оцененных показателей.

Из общего числа прогнозируемых событий за период наблюдения 2,47% составила общая смертность и 8,24% госпитализации по поводу сердечно-сосудистой патологии. Общая смертность включала сердечно-сосудистую смертность – 1,1% и несердечно-сосудистую смертность – 1,37%. Число госпитализаций по поводу сердечно-сосудистой патологии за период наблюдения составило 8,24%, из них госпитализации по поводу ОКС – 3,85%, госпитализации по поводу реваскуляризации коронарных артерий – 0,82%, госпитализации по поводу ухудшения ХСН – 0,55%, госпитализации по поводу ФП/ТП – 1,1%, госпитализации по поводу ОНМК и ТИА – 1,92%.

Структура наступивших прогнозируемых событий по группам представлена в таблице 4.12.

Таблица 4.12.

Структура наступивших прогнозируемых событий (n=364)

Показатель	Первая группа Пациенты с неблагоприятным прогнозом (n=35)	Вторая группа Пациенты с благоприятным прогнозом (n=329)	*p*
Общая смертность, абс./%	9/24,71%	0/0%	**<0,001**
Сердечно-сосудистая смертность, абс./%	4/11,43%	0/0%	**<0,001**
Несердечно-сосудистая смертность, абс./%	5/14,29%	0/0%	**0,014**
Госпитализации по поводу ОКС, абс./%	14/40%	0/0%	**<0,001**
Госпитализации по поводу	3/8,57%	0/0%	**<0,001**

реваскуляризации коронарных артерий, абс./%			
Госпитализации по поводу ухудшения ХСН, абс./%	2/5,71%	0/0%	**<0,001**
Госпитализации по поводу ФП/ТП, абс./%	4/11,43%	0/0%	**<0,001**
Госпитализации по поводу ОНМК и ТИА, абс./%	7/20%	0/0%	**<0,001**

Проведена оценка клинико-демографических показателей у пациентов в зависимости от прогноза. Сравнительная характеристика представлена в таблице 4.13.

Таблица 4.13.

Клинико-демографическая характеристика пациентов в зависимости от прогноза (n=364)

Показатель	Первая группа Пациенты с неблагоприятным прогнозом (n=35)	Вторая группа Пациенты с благоприятным прогнозом (n=329)	*p*
Возраст, лет	**54,71 [52,11; 57,32]**	**51,12 [50,17; 52,07]**	**0,033**
Пол, м/ж, абс./%	М 25/71,43%; Ж 10/28,57%	М 205/62,31; Ж 124/37,69%	0,288
ИМТ, кг/м^2	26,76 [24,11; 29,59]	25,97 [23,16; 27,23]	0,878
ИМТ $\geq$ 25 кг/м^2, абс./%	17/48,57%	110/33,43%	0,075
ИМТ $\geq$ 30 кг/м^2, абс./%	6/17,14%	27/8,21%	0,081
ОТ у женщин, см	88,91 [87,21; 92,56]	88,62 [85,32; 91,13]	0,982
ОТ у женщин > 88 см, абс./%	4/40%	34/27,42%	0,396
ОТ у мужчин, см	92,10 [87,11; 102,39]	90,98 [87,31; 101,01]	0,993
ОТ у мужчин > 102 см, абс./%	6/24%	39/19,02%	0,554

САД, мм рт.ст.	124,19 [122,42; 129,91]	122,51 [119,42; 127,12]	0,856
Целевой уровень САД, абс./%	27/77,14%	254/77,22%	0,994
ДАД, мм рт.ст.	79,96 [76,43; 83,25]	78,22 [74,21; 80,95]	0,865
Целевой уровень ДАД, абс./%	26/74,29%	253/76,92%	0,729
Пульс, уд. в мин.	67,9±5,70	66,81±6,07	0,896

Пациенты в группе с неблагоприятным прогнозом были статистически значимо старше, чем пациенты второй группы (*p*=0,033). При этом пациенты в группах статистически значимо не различались по основным клинико-демографическим характеристикам: полу, по среднему значению ИМТ, по количеству пациентов с ИМТ$\geq$25 кг/м^2 и с ИМТ $\geq$30 кг/м^2, по среднему значению ОТ, по количеству мужчин с ОТ более 102 см, по количеству женщин с ОТ более 88 см, по уровням САД и ДАД, пульсу, по количеству пациентов с достигнутыми целевыми уровнями АД. По динамике данных показателей различия выявлены только по количеству пациентов с ИМТ $\geq$30 кг/м^2 с большей положительной динамикой в группе с благоприятным прогнозом (*p*=0,021).

Проведена оценка факторов риска ССЗ у пациентов в зависимости от наступления прогнозируемого события. Сравнительная характеристика представлена в таблице 4.14.

Таблица 4.14.

Характеристика факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов в зависимости от прогноза (n=364)

Показатель	Первая группа Пациенты с неблагоприятным прогнозом (n=35)	Вторая группа Пациенты с благоприятным прогнозом (n=329)	*p*

Отягощенная наследственность, абс./%	22/62,86%	233/70,81%	0,329
Курение, абс./%	**13/37,14%**	**18/5,47%**	**<0,001**
Курение в прошлом, абс./%	**15/42,86%**	**70/21,28%**	**0,005**
Индекс курения пачка/лет	16,13 [11,65; 19,90]	12,31 [9,52; 14,24]	0,684
Злоупотребление алкоголем, абс./%	1/2,86%	4/1,22%	0,428
Низкая физическая активность, абс./%	9/25,71%	79/24,01%	0,824
Несоблюдение диетических рекомендаций, абс./%	9/25,71%	73/22,19%	0,636
Избыточное потребление соли, абс./%	6/17,14%	51/15,5%	0,800
Субъективное наличие хронического стресса, абс./%	6/17,14%	40/12,15%	0,399
ЧСС> 80 уд./мин в покое, абс./%	3/8,57%	18/5,47%	0,455
ОХС, ммоль/л	4,67 [3,57; 5,18]	4,49 [3,23; 5,09]	0,936
ЛПНП, ммоль/л	2,65 [2,10; 3,17]	2,48 [1,79; 2,96]	0,913
Целевой уровень ХС ЛПНП в зависимости от ССР, абс./%	23/65,71%	222/67,48%	0,833
ЛПВП, ммоль/л	1,31 [1,16; 1,47]	1,34 [1,15; 1,45]	0,943
Целевой уровень ХС ЛПВП, абс./%	24/68,57%	232/70,52%	0,811
ХС неЛПВП, ммоль/л	3,38 [3,12; 4,08]	3,15 [3,01; 3,94]	0,848
ТГ, ммоль/л	1,41 [1,23; 2,10]	1,37 [1,18; 1,91]	0,876
Целевой уровень ТГ, абс./%	22/62,86%	214/65,05%	0,797
Шкала SCORE, балл	-	1,34 [1,21; 1,81]	
Шкала SCORE, риск высокий, абс./%	-	6/1,83%	

Шкала SCORE, риск умеренный, абс./%	-	188/57,14%	
Шкала SCORE, риск низкий, абс./%	-	135/41,03%	
Шкала SCORE2, балл	-	5,31 [4,42; 8,61]	
Шкала SCORE2, риск высокий, абс./%	-	99/30,09%	
Шкала SCORE2, риск умеренный, абс./%	-	92/27,96%	
Шкала SCORE2, риск низкий, абс./%	-	138/41,95%	

Пациенты в группах в зависимости от прогноза статистически значимо отличались по количеству курильщиков. Курильщиков было больше в группе пациентов с неблагоприятным прогнозом (p<0,001). По основным факторам риска ССЗ, таким как отягощенная наследственность, низкая физическая активность, несоблюдение диетических рекомендаций, избыточное потребление соли, повышение ЧСС более 80 ударов в минуту, а также показателям липидного спектра, статистически значимых различий по группам в зависимости от прогноза выявлено не было. По динамике оцененных показателей также не было выявлено статистически значимых различий.

Пациенты в группах в зависимости от прогноза не отличались по уровням глюкозы и гликированного гемоглобина (рис.4.12).

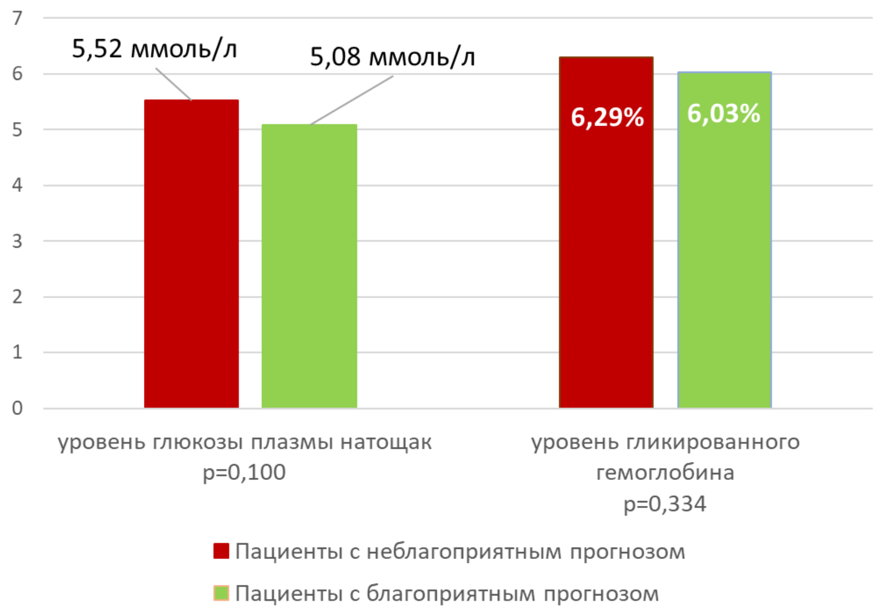

Рис.4.12. Уровень глюкозы плазмы натощак по группам в зависимости от прогноза.

Проведен анализ структуры коморбидной патологии у пациентов в группах в зависимости от прогноза.

В оценку коморбидной патологии не вошли заболевания, потребовавшие госпитализации, и расцененные как прогнозируемое событие. Данные представлены отдельно выше в таблице 4.12.

Структура коморбидной патологии на момент окончания наблюдения представлена в таблице 4.15.

Таблица 4.15.

Структура коморбидной патологии у пациентов по группам в зависимости от прогноза (n=364)

Показатель	Первая группа Пациенты с неблагоприятным прогнозом (n=35)	Вторая группа Пациенты с благоприятным прогнозом (n=329)	*p*
АГ, абс./%	32/92,43%	284/86,32%	0,396
ИБС, абс./%	**15/42,86%**	**26/7,90%**	**<0,001**
Стабильная стенокардия, абс./%	**7/20%**	**25/7,60%**	**0,014**
ФП/ТП, абс./%	1/2,86%	1/0,30%	0,053

НРС, абс./%	8/22,86%	46/13,98%	0,056
ХСН, абс./%	1/2,86%	2/0,61%	0,162
Стенозирующий атеросклероз периферических артерий, абс./%	1/2,86%	2/0,61%	0,162
Нестенозирующий атеросклероз БЦА, абс./%	**28/82,86%**	**165/50,15%**	**<0,001**
СД, абс./%	6/17,14%	26/7,90%	0,067
ХБП, абс./%	**17/48,57%**	**28/8,51%**	**<0,001**
МКБ, абс./%	4/11,43%	18/5,47%	0,160
Подагра, абс./%	3/8,57%	10/3,04%	0,094
Бронхиальная астма, абс./%	2/5,71%	5/1,52%	0,086
ХОБЛ, абс./%	2/5,71%	8/2,43%	0,259
Перенесенная НКВИ, абс./%	11/31,43%	158/48,02%	0,062
Перенесенная пневмония на фоне НКВИ, абс./%	4/11,43%	18/5,47%	0,160
Заболевания ЩЖ, абс./%	5/14,29%	23/6,7%	0,124
Заболевания желудка и ДПК, абс./%	2/5,71%	16/4,86%	0,826
Заболевания печени и ЖП, абс./%	3/8,57%	21/6,38%	0,620
ЗНО, абс./%	3/8,57%	9/2,74%	0,067
Анемия, абс./%	2/5,71%	9/2,74%	0,328

При проведении анализа коморбидной патологии в группах были выявлены следующие статистически значимые различия. Среди пациентов с неблагоприятным прогнозом чаще встречалась ИБС: 42,86% против 7,90% (p<0,001), стабильная стенокардия: 20% против 7,60% (p=0,014), нестенозирующий атеросклероз БЦА: 82,86% против 50,15% (p<0,001), ХБП: 48,57% против 8,51% (p<0,001). По частоте встречаемости другой коморбидной патологии, а также по их динамике пациенты в группах статистически значимо не отличались.

Проведена оценка структуры постоянной лекарственной терапии по группам в зависимости от прогноза. Полученные данные представлены в таблице 4.16.

Таблица 4.16.

Структура постоянной терапии по группам в зависимости от прогноза (n=364)

Показатель	Первая группа Пациенты с неблагоприятным прогнозом (n=35)	Вторая группа Пациенты с благоприятным прогнозом (n=329)	*p*
ИАПФ, абс./%	10/28,57%	58/17,63%	0,115
АРА, абс./%	**23/65,71%**	**152/46,2%**	**0,029**
БАБ, абс./%	**20/57,14%**	**64/19,45%**	**<0,001**
Антиаритмические препараты, абс./%	**8/22,86%**	**24/7,29%**	**0,002**
Антагонисты кальция, абс./%	8/22,86%	57/17,33%	0,417
Диуретики, абс./%	10/28,57%	54/16,41%	0,103
Липидкорригирующие препараты, абс./%	17/48,57%	125/37,99%	0,283
Антиагреганты, абс./%	**15/42,86%**	**26/7,9%**	**<0,001**
Антикоагулянты, абс./%	**3/8,57%**	**2/0,61%**	**<0,001**
Сахароснижающие препараты, абс./%	6/17,14%	26/7,9%	0,067
Фиксированные комбинации препаратов, абс./%	25/71,43%	244/74,16%	0,727

Пациенты в группах статистически значимо отличались по частоте приема АРА, БАБ и антиаритмических препаратов, антиагрегантов и антикоагулянтов с большей частотой в группе пациентов с неблагоприятным прогнозом. По другой постоянно принимаемой лекарственной терапии, а также по их динамике, пациенты в группах статистически значимо не отличались.

Проведен анализ показателей функционального состояния почек у пациентов по группам в зависимости от прогноза. Характеристика показателей представлена в таблице 4.17.

Таблица 4.17.

Показатели функционального состояния почек по группам в зависимости от прогноза (n=364)

Показатель	Первая группа Пациенты с неблагоприятным прогнозом (n=35)	Вторая группа Пациенты с благоприятным прогнозом (n=329)	*p*
Креатинин сыворотки, мкмоль/л	**84,48 [76,51; 92,45]**	**74,70 [72,55; 76,84]**	**0,010**
СКФ (CKD-EPIcre), мл/мин/1,73м^2	89,54 [82,42; 96,65]	97,23 [94,77; 99,69]	0,058
Цистатин С, нг/мл	**1069,63 [952,13; 1187,74]**	**903,63 [866,39; 940,87]**	**0,007**
СКФ (CKD-EPIcys), мл/мин/1,73м^2	**75,50 [63,91; 87,09]**	**91,13 [87; 95,25]**	**0,011**
NGAL, пг/мл	1,66 [1,16; 2,16]	1,52 [1,32;1,71]	0,451
Экскреция альбумина с мочой, мг/сут.	17,75 [4,20; 31,3]	15,57 [11,18;19,96]	0,195

Пациенты в группах статистически значимо отличались по показателям, отражающим фильтрационную функцию почек: уровню сывороточного креатинина (*p*=0,010); уровню цистатина С (*p*=0,007); СКФ по формуле CKD-EPI, рассчитанной по уровню цистатина С (*p*=0,011). По СКФ по формуле CKD-EPI, рассчитанной по уровню креатинина; уровню NGAL, отражающем тубулоинтерстициальную функцию почек, и уровню экскреции альбумина с мочой группы статистически значимо не отличались. По динамике показателей, отражающих функциональное состояние почек, каких-либо статистически значимых различий между группами выявлено не было.

Проведен анализ лабораторных показателей у пациентов по группам в зависимости от прогноза. Было отмечено, что в первой группе статистически значимо был выше уровень мочевой кислоты (рис.4.13).

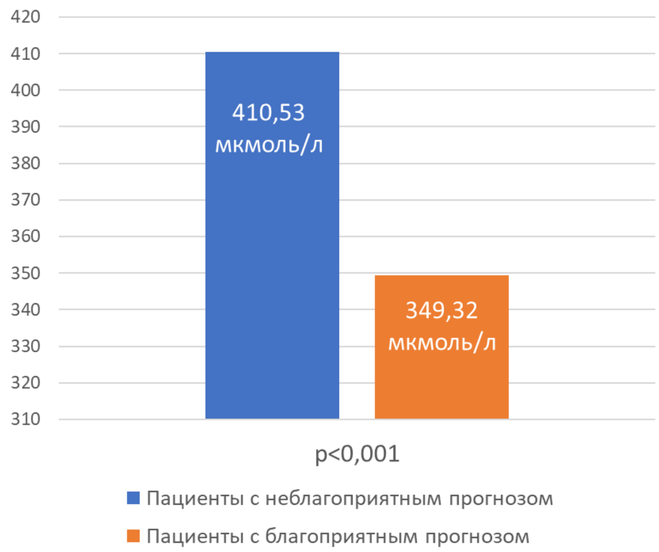

Рис.4.13. Уровень мочевой кислоты по группам в зависимости от прогноза.

По уровню ТТГ статистически значимых различий по группам в зависимости от прогноза выявлено не было (рис.4.14).

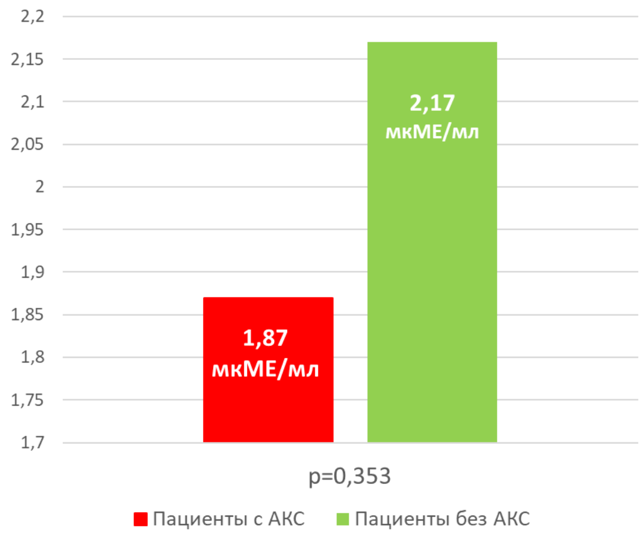

Рис.4.14. Уровень ТТГ по группам в зависимости от прогноза.

По уровню NT-proBNP статистически значимых различий по группам в зависимости от прогноза выявлено также не было (рис.4.15).

Рис.4.15. Уровень NT-proBNP по группам в зависимости от прогноза.

Проведен анализ полиморфизма генов у пациентов по группам в зависимости от прогноза. При оценке генотипов были выявлены следующие данные (табл.4.18). Общая частота встречаемости патологического полиморфизма среди пациентов с неблагоприятным прогнозом составила 23,51%. Пациенты в группах статистически значимо не отличались по частоте встречаемости полиморфизма генов AGT и GNB3, генов MTRR и ApoE. При оценке генотипов гена MTHFR пациенты статистически значимо отличались в группах с большей частотой встречаемости патологической гомозиготы (генотипа Т/Т) среди пациентов с неблагоприятным прогнозом (p<0,001). При этом по частоте встречаемости полиморфизма этого гена в гетерозиготной форме и в форме нормальной гомозиготы группы статистически значимо не различались. Неблагоприятный прогноз был связан и с наличием полиморфизма гена PPARα в патологической гомозиготной форме. Частота встречаемости патологического генотипа С/С была статистически значимо выше у пациентов с наступившими прогнозируемыми событиями, а частота нормального полиморфизма G/G была выше в группе пациентов с благоприятным прогнозом (p<0,001). При этом по частоте встречаемости полиморфизма этого гена в гетерозиготной форме группы статистически значимо не различались.

Таблица 4.18.

Частота встречаемости полиморфизмов генов у пациентов в зависимости от прогноза (n=364)

Поли-морфизм гена	Генотип	Первая группа Пациенты с неблагоприят-ным прогнозом (n=35)	Вторая группа Пациенты с благоприят-ным прогнозом (n=329)	*p*	p_{mg}
AGT, абс./%	C/C	24/68,57%	236/71,73%	0,752	0,097
	C/T	7/20%	81/24,62%	0,544	
	T/T	4/11,43%	12/4,08%	0,315	
GNB3, абс./%	C/C	12/34,29%	166/50,45%	0,069	0,079
	C/T	16/45,71%	131/39,82%	0,500	
	T/T	7/20%	32/9,73%	0,062	
MTHFR, абс./%	C/C	14/40%	156/47,42%	0,404	**<0,001**
	C/T	12/34,29%	163/49,54%	0,086	
	T/T	**9/25,71%**	**10/3,04%**	**<0,001**	
MTRR, абс./%	A/A	6/17,14%	87/26,44%	0,321	0,160
	A/G	13/37,14%	142/43,16%	0,494	
	G/G	16/45,72%	100/30,40%	0,278	
ApoE, абс./%	T/T	28/80%	232/70,22%	0,238	0,167
	T/C	4/48,57%	81/24,62%	0,080	
	C/C	3/8,57%	16/4,86%	0,349	
PPARα, абс./%	**G/G**	**19/54,29%**	**243/73,86%**	**0,015**	**<0,001**
	G/C	3/8,57%	65/19,76%	0,107	
	C/C	**13/37,14%**	**21/6,38%**	**<0,001**	

Проведен анализ показателей, отражающих состояние артериальной стенки, у пациентов по группам в зависимости от прогноза.

Характеристика показателей представлена в таблице 4.19.

Таблица 4.19.

Характеристика показателей, отражающих состояние артериальной стенки, по группам в зависимости от прогноза (n=364)

Показатель	Первая группа Пациенты с неблагоприятным прогнозом (n=35)	Вторая группа Пациенты с благоприятным прогнозом (n=329)	*p*
ТИМ, см	**1,05 [0,99;1,12]**	**0,95 [0,93; 0,98]**	**0,005**
R-ABI (ЛПИ справа)	1,1±0,09	1,11±0,07	0,397
L-ABI (ЛПИ слева)	1,11±0,08	1,13±0,08	0,404
R-PWV, м/л	13,77 [12,96; 14,59]	13,05 [12,82; 13,27]	0,083
L-PWV, м/с	13,41 [12,79; 14,102]	12,82 [12,63; 13,01]	0,051
B-PWV, м/с	6,88 [6,39; 7,38]	6,69 [6,55; 6,83]	0,615
C-PWV, м/с	5,33 [3,99; 6,66]	4,85 [4,58; 5,12]	0,687
PWVao, м/с	**8,23 [7,15; 9,31]**	**6,57 [6,32; 6,92]**	**0,002**
PWVcf, м/с	11,02 [9,81; 12,24]	10,99 [10,58; 11,4]	0,970
R-AI	1,08 [1,0; 1,17]	1,02 [0,99; 1,03]	0,185
CAVI	7,77 [7,35; 8,19]	7,34 [7,24; 7,44]	0,096
RB-UT	187,81 [172,19; 203,43]	172,1 [166,91; 177,29]	0,061
LB-UT	180,87 [167,72; 194,02]	168,46 [163,73; 173,22]	0,085
RA-UT	147,08 [141,85; 152,31]	144,19 [142,31; 146,07]	0,344
LA-UT	144,78 [139,54; 150,03]	144,63 [142,75; 146,50]	0,638
RB-%MAP	50,31 [49,22; 51,17]	49,69 [49,21; 50,16]	0,921
LB-%MAP	48,92 [47,91; 50,32]	49,25 [48,83; 49,67]	0,926
RA-%MAP	37,11 [36,02; 38,12]	37,14 [36,69; 37,60]	0,372
LA-%MAP	37,72 [36,51; 38,82]	37,45 [36,98; 37,92]	0,927

Пациенты с неблагоприятным прогнозом имели статистически значимо более выраженное изменение структуры артериальной стенки, оцененное по таким показателям, как ТИМ сонной артерии и PWVao. При этом по динамике данных показателей отмечены статистически значимые различия только по PWVao. В течение периода наблюдения в группе неблагоприятным прогнозом PWVao увеличилась по сравнению с группой с благоприятным прогнозом, где этот показатель снизился. По динамике остальным показателей различий выявлено не было.

Проведен анализ показателей, характеризующих структурно-функциональное состояние сердца, у пациентов по группам в зависимости от прогноза.

Характеристика показателей представлена в таблице 4.20.

Таблица 4.20.

Характеристика показателей, отражающих структурно-функциональное состояние сердца, по группам в зависимости от прогноза (n=364)

Показатель	Первая группа Пациенты с неблагоприятным прогнозом (n=35)	Вторая группа Пациенты с благоприятным прогнозом (n=329)	*p*
ТЗСЛЖ, см	**1,20 [1,13; 1,27]**	**1,09 [1,07; 1,10]**	**0,003**
МЖП, см	**1,19 [1,10; 1,27]**	**1,08 [1,06; 1,11]**	**0,008**
ММЛЖ, г	**245,44 [215,28; 275,59]**	**208,38 [200,60; 216,16]**	**0,015**
ИММЛЖ, г/ППТ, г/м^2	**119,56 [108,85; 130,27]**	**103,99 [100,89; 107,09]**	**0,003**
ИММЛЖ, г/м^{2,7}	**58,21 [52,80; 61,21]**	**49,45 [46,72; 51,93]**	**0,006**
ОТС, абс.	0,47±0,05	0,46±0,05	0,691
ГЛЖ, абс./%	**15/42,86%**	**24/7,29%**	**<0,001**
Объем ЛП, мл	**48,35 [45,53; 51,18]**	**43,25 [42,36; 44,15]**	**<0,001**
Объем ЛП/ППТ, мл/м^2	**27,95 [26,32; 29,59]**	**25,01 [24,53; 25,50]**	**<0,001**
ДДЛЖ, абс./%	**15/42,86%**	**41/12,46%**	**<0,001**
ФВ ЛЖ (Simpson), %	**63,13 [60,25; 64,01]**	**64,99 [64,11; 65,88]**	**<0,001**

Пациенты в группах статистически значимо отличались по толщине ЗСЛЖ и МЖП; ММЛЖ и ИММЛЖ, рассчитанного для пациентов с избыточной массой тела и нормальным весом. Кроме того, у пациентов с неблагоприятным прогнозом были статистически значимо больше объем ЛП и объем ЛП/ППТ, чем у пациентов с благоприятным прогнозом ($p<0,001$ и $p<0,001$ соответственно). Развитие прогнозируемых событий было связано с наличием ГЛЖ и ДДЛЖ ($p<0,001$ и $p<0,001$ соответственно). Также у пациентов первой группы уровень ФВ был статистически значимо ниже, чем у пациентов второй группы ($p<0,001$). По ОТС ЛЖ группы статистически значимо не различались. Статистически значимые различия по динамике показателей выявлены только по ММЛЖ и ИММЛЖ, рассчитанному как для пациентов с нормальным ИМТ, так и для пациентов с избыточной массой тела, объему ЛП и объему ЛП/ППТ, а также ГЛЖ с большей отрицательной динамикой в группе с неблагоприятным прогнозом.

При проведении корреляционного анализа были получены следующие данные: выявлены прямые умеренной силы взаимосвязи между наличием неблагоприятного прогноза и уровнем креатинина (r=0,58; $p<0,05$), уровнем цистатина С (r=0,49; $p<0,05$), уровнем мочевой кислоты (r=0,37; $p<0,05$), PWVao (r=0,38; $p<0,05$). Также выявлена обратная умеренной силы взаимосвязь между наличием неблагоприятного прогноза и СКФ по формуле CKD-EPIcys (r=-0,40; $p<0,05$), Статистически значимых корреляционных взаимосвязей между прогнозом и возрастом, толщиной ЗСЛЖ и МЖП, ММЛЖ и ИММЛЖ, объемом ЛП и объемом ЛП/ППТ, ТИМ, ФВ выявлено не было.

При сравнительном анализе пациентов в группах в зависимости от прогноза 5 количественных клинико-анамнестических и лабораторно-инструментальных показателей, рассматриваемых как кандидаты-предикторы неблагоприятного прогноза, имели статистически значимые различия. При проведении логистического регрессионного анализа прогностическую значимость показали только 2 количественных показателя: уровень мочевой кислоты и PWVao. AUC составила 0,92 (p=0,048), общая диагностическая эффективность составила 82,22 % (p<0,05).

При построении ROC-кривой для значений мочевой кислоты была получена точка отсечения 368 мкмоль/л (AUC = 0,73, p=0,047). Таким образом, уровень мочевой кислоты в крови больше 368 мкмоль/л может служить предиктором неблагоприятного прогноза у пациентов с высокой приверженностью лечению и коррекции факторов риска. Чувствительность 84,6%, специфичность 61,6% ($p < 0,05$) (рис. 4.16).

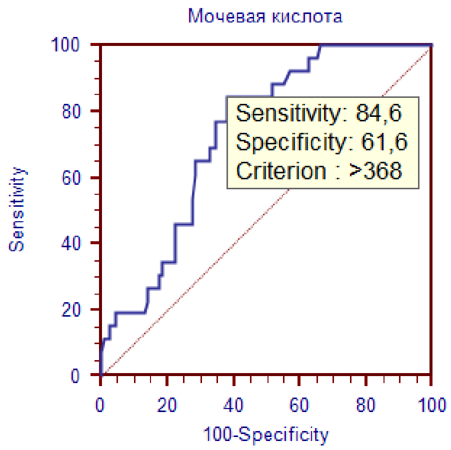

Рис.4.16. ROC-кривая для уровня мочевой кислоты, как предиктора неблагоприятного прогноза.

При построении ROC-кривой для значений PWVao была получена точка отсечения 8,9 м/с (AUC=0,67, p=0,048). Таким образом, PWVao больше 8,9 м/с может служить предиктором неблагоприятного прогноза у пациентов с высокой приверженностью лечению и коррекции факторов риска. Чувствительность 38,2%, специфичность 88,1% ($p < 0,05$) (рис. 4.17).

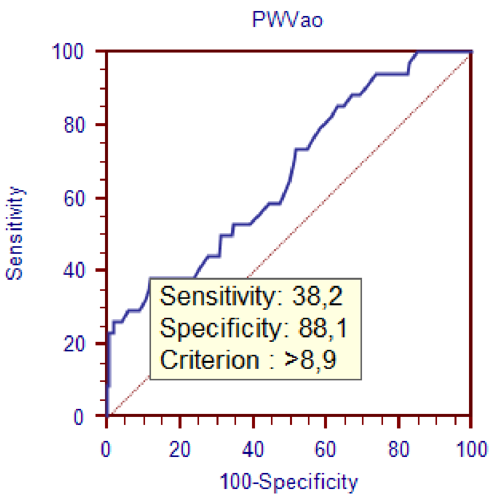

Рис.4.17. ROC-кривая для PWVao, как предиктора неблагоприятного прогноза.

При проведении корреляционного анализа качественных показателей были получены прямые умеренной силы взаимосвязи между наличием неблагоприятного прогноза и курением (r=0,34; p<0,05), наличием ГЛЖ (r=0,34; p<0,05), наличием ИБС (r=0,33; p<0,05), наличием ХБП (r=0,36; p<0,05), полиморфизмом гена MTHFR - генотипом T/T (r=0,30; p<0,05), полиморфизмом гена PPARα - генотипом C/C (r=0,31; p<0,05). По остальным качественным показателям статистически значимых корреляционных взаимосвязей выявлено не было.

Таким образом, при анализе качественных показателей прогностическую значимость показали 6 показателей: курение, наличие ИБС, ХБП, ГЛЖ, уровень мочевой кислоты более 368 мкмоль/л, PWVao более 8,9, наличие полиморфизма генов MTHFR в гомозиготной форме, PPARα в гомозиготной форме (рис. 4.18).

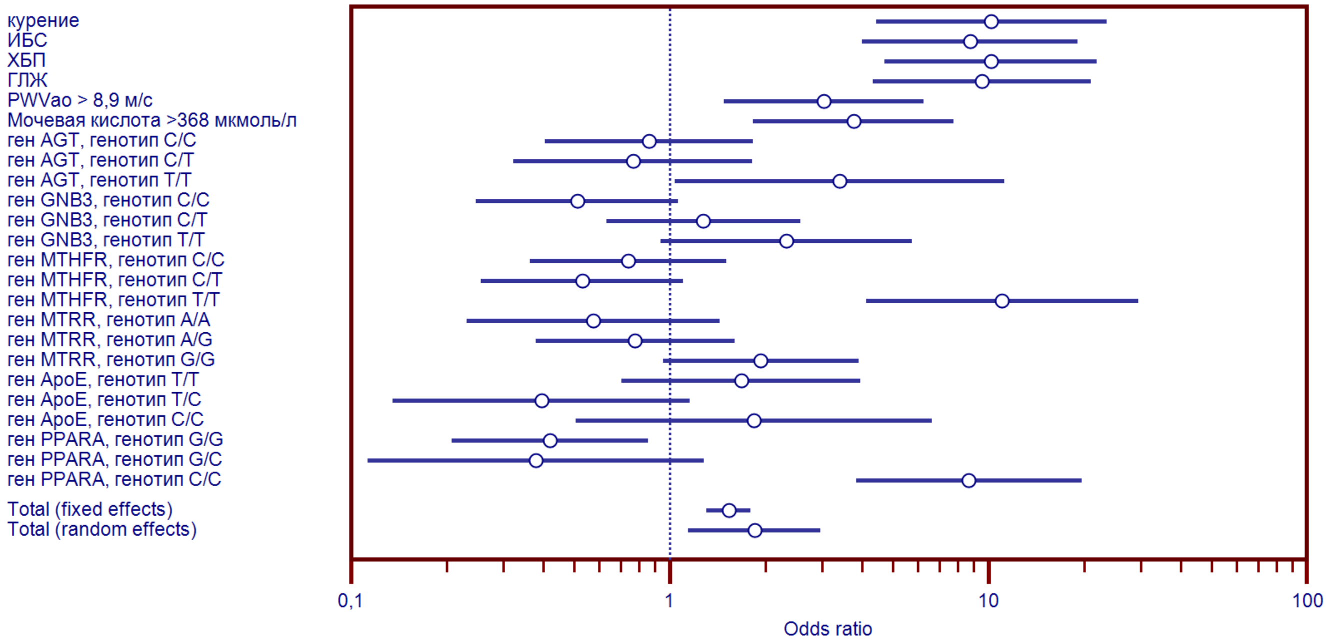

Рис. 4.18. Значимость предикторов неблагоприятного прогноза у пациентов при высокой приверженности лечению и ЗОЖ (p<0,001).

Таким образом, у пациентов с высокой приверженностью лечению и ЗОЖ предикторами неблагоприятного прогноза являются такие факторы риска развития ССЗ, как курение и повышение мочевой кислоты. Шанс развития неблагоприятного прогноза у курильщиков увеличивался в 10 раз (ОШ=10,21, 95%ДИ=4,43-23,51) по сравнению некурящими пациентами. При повышении уровня мочевой кислоты более 368 мкмоль/л риск неблагоприятного прогноза увеличивается более, чем в 3 раза (ОШ=3,77, 95%ДИ=1,83-7,77).

Среди коморбидной патологии у пациентов при высокой приверженности лечению и ЗОЖ наибольший вклад в неблагоприятный прогноз вносит наличие таких заболеваний, как ИБС и ХБП. Наличие ИБС у данной категории пациентов увеличивает риск неблагоприятного прогноза более, чем в 8 раз (ОШ=8,74, 95%ДИ=4,0-19,07), наличие ХБП – в 10 раз (ОШ=10,15, 95%ДИ=4,41-23,47).

У пациентов с высокой приверженностью лечению и ЗОЖ риск неблагоприятного прогноза статистически значимо увеличивается при повышении артериальной жесткости. При повышении PWVao более 8,9 м/с шанс неблагоприятного прогноза увеличивается в 3 раза (ОШ=3,05, 95%ДИ=1,45-6,27).

Кроме того, риск развития неблагоприятного прогноза у пациентов с высокой приверженностью лечению и ЗОЖ увеличивается и при наличии структурных изменений ЛЖ. Так при наличии ГЛЖ риск развития прогнозируемых событий увеличивается более, чем в 9 раз (ОШ=9,53, 95%ДИ=4,33-20,96).

Предикторами неблагоприятного прогноза у пациентов с высокой приверженностью лечению и ЗОЖ являются и полиморфизмы генов. При наличии полиморфизма гена MTHFR в форме патологической гомозиготы (генотип T/T) - шанс развития неблагоприятного прогноза увеличивался в 11 раз (ОШ=11,04, 95%ДИ=4,12-29,58), а при наличии PPARα в форме патологической гомозиготы (генотип C/C) – более, чем в 8 раз (ОШ=8,67, 95%ДИ=3,83-19,59).

Таким образом, риск развития неблагоприятного прогноза у пациентов трудоспособного возраста с высокой приверженностью лечению и ЗОЖ связан с коморбидной патологией, с ГЛЖ, с артериальным ремоделированием и наличием полиморфизма генов MTHFR и PPARα. При этом развитие прогнозируемых событий ассоциировано с наличием ИБС и ХБП; с развитием ГЛЖ; с более выраженной артериальной жесткостью, оцененной по повышению PWVao более 8,9 м/с; а также с наличием полиморфизма генов MTHFR и PPARα в форме патологической гомозиготы.

ГЛАВА 5

ПРЕДИКТОРЫ РАЗВИТИЯ ПОРАЖЕНИЯ ОРГАНОВ МИШЕНЕЙ ПРИ ВЫСОКОЙ ПРИВЕРЖЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЮ И ЗДОРОВОМУ ОБРАЗУ ЖИЗНИ В ПЕРВИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

В конце исследования по результатам проведенных обследований у пациентов были выявлены структурно-функциональные изменения, характерные для ПОМ. В зависимости от диагностированных ПОМ пациенты были разделены на группы.

5.1. Предикторы развития гипертрофии левого желудочка у пациентов с высокой приверженностью лечению и здоровому образу жизни

В субанализ было включен 321 пациент без наличия ГЛЖ и АКС в начале исследования. В конце исследования у 41 пациента была выявлена ГЛЖ по данным ЭКГ и/или ЭхоКГ. В зависимости от наличия ГЛЖ пациенты были разделены на две группы. Первую группу составил 41 пациент с диагностированной в течение наблюдения ГЛЖ. Во вторую группу были включены 280 пациентов без наличия ГЛЖ в конце периода наблюдения.

При проведении сравнения групп в начале исследования были получены следующие данные. Пациенты с ГЛЖ были статистически значимо старше, чем пациенты без нее: 51,26 [49,87; 52,66] лет против 43,73 [42,73; 44,98] лет (p<0,001).

Исходно пациенты в группах отличались по количеству курильщиков в прошлом. Пациентов, бросивших курить более года назад, статистически значимо было больше в первой группе – 10 пациентов (24,39%), чем во второй – 24 пациента (8,57%) (p=0,003). При этом по количеству курильщиков в настоящее время и индексу пачка/лет пациенты в группах не отличались.

Пациенты в группах в зависимости от наличия ГЛЖ исходно статистически значимо не отличались по основным клинико-демографическим характеристикам: полу, по среднему ИМТ, по количеству пациентов с ИМТ $\geq$ 25 кг/м^2, по количеству пациентов с ИМТ $\geq$ 30 кг/м^2, по среднему значению ОТ среди женщин и мужчин, по количеству женщин с ОТ более 88 см, по количеству мужчин с ОТ более 102 см, по средним уровням САД и ДАД, по пульсу, оцененным исходно на момент обследования, а также по количеству пациентов с достигнутыми целевыми уровнями САД и ДАД.

По основным факторам риска ССЗ, таким как отягощенная наследственность, низкая физическая активность, несоблюдение диетических рекомендаций, избыточное потребление соли, повышение ЧСС более 80 ударов в минуту, по средним показателям липидного спектра и количеству пациентов с достигнутыми целевыми уровнями липидов, по средним уровням глюкозы и гликированного гемоглобина, уровню мочевой кислоты и ТТГ каких-либо статистически значимых различий по группам также выявлено не было. Кроме того, в начале исследования не было статистически значимых различий в группах по средним баллам по шкале SCORE и SCORE2, а также по количеству пациентов в зависимости о категории ССР.

При проведении анализа исходной коморбидной патологии и постоянно принимаемой лекарственной терапии группы обследуемых на момент начала исследования статистически значимо на отличались.

Кроме того, исходно в группах обследуемых не было выявлено статистически значимых различий по показателям, отражающим структурно-функциональное состояние почек, артерий и сердца.

При проведении анализа через год наблюдения отмечена высокая приверженность пациентов лечению и ЗОЖ без статистически значимых различий между группами. На фоне высокой приверженности лечению и ЗОЖ была отмечена положительная динамика показателей факторов риска ССЗ в обеих группах обследуемых. Было выявлено снижение средних уровней САД и ДАД, пульса, снижение ИМТ и уменьшение ОТ как у мужчин, так и у женщин, без статистически значимых различий между группами. Было выявлено увеличение количества пациентов с достигнутыми целевыми уровнями САД и ДАД также без статистически значимых различий между группами.

Через год наблюдения сохранялись выявленные ранее статистически значимые различия по возрасту: пациенты с ГЛЖ были старше, чем пациенты без нее ($p<0,001$). Пациенты в группах также статистически значимо отличались по количеству курильщиков в прошлом: 28,89% в первой группе против 13,86% во второй группе ($p=0,010$). При этом по количеству курильщиков в настоящее время, индексу пачка/лет, а также по динамике данных показателей пациенты в группах не отличались.

Через год наблюдения пациенты в группах статистически значимо не отличались и по коморбидной патологии.

Также через год наблюдения отмечена положительная динамика по увеличению количества постоянно принимаемых лекарственных препаратов в обеих группах без каких-либо статистически значимых различий между группами.

Через год наблюдения не было выявлено статистически значимых различий и по показателям, отражающим структурно-функциональное состояние почек, артерий, сердца и по их динамике.

В конце периода наблюдения проведено обследование, по результатам которого проведен сравнительный анализ по группам. Период наблюдения составил 6,43±0,49 лет.

Сравнительная характеристика клинико-демографических показателей по группам в конце периода наблюдения представлена в таблице 5.1.

Таблица 5.1.

Клинико-демографическая характеристика пациентов в зависимости от наличия ГЛЖ в конце периода наблюдения (n=321)

Показатель	Первая группа Пациенты с ГЛЖ (n=41)	Вторая группа Пациенты без ГЛЖ (n=280)	*p*
Возраст, лет	**57,58 [55,15; 59,28]**	**50,28 [48,66; 51,65]**	**<0,001**
Пол, м/ж, абс./%	М 26/63,41%; Ж15/36,59%	М171/61,07; Ж109/38,93%	0,774
ИМТ, кг/м²	**27,83 [26,07; 27,71]**	**25,14 [23,97; 27,21]**	**0,003**
ИМТ ≥ 25 кг/м², абс./%	**29/70,73%**	**142/50,71%**	**0,017**
ИМТ ≥ 30 кг/м², абс./%	**20/48,78%**	**80/28,57%**	**0,010**
ОТ у женщин, см	**93,82 [89,75; 97,90]**	**87,71 [85,34; 89,28]**	**<0,001**
ОТ у женщин > 88 см, абс./%	**8/53,33%**	**27/24,77%**	**0,022**
ОТ у мужчин, см	**94,21 [90,28; 95,37]**	**88,86 [84,12; 90,74]**	**0,002**
ОТ у мужчин > 102 см, абс./%	**13/50%**	**48/28,07%**	**0,025**
САД, мм рт.ст.	**125,75 [122,78; 128,31]**	**119,96 [117,82; 121,32]**	**<0,001**
Целевой уровень САД, абс./%	31/75,61%	225/80,35%	0,480
ДАД, мм рт.ст.	**82,3 [79,93; 83,74]**	**78,87 [76,67; 80,0]**	**0,009**
Целевой уровень ДАД, абс./%	29/70,73%	201/71,79%	0,889
Пульс, уд. в мин.	67,9 [63,87; 69,1]	66,2 [60,23; 68,64]	0,293

В конце периода наблюдения между группами сохранялись выявленные ранее статистически значимые различия по возрасту: пациенты первой группы были старше, чем пациенты второй группы (p<0,001). При этом группы не различались по полу. К концу периода наблюдения группы статистически значимо стали различаться по среднему значению ИМТ со статистически значимо более высокими показателями в группе с ГЛЖ (p=0,003). При этом по динамике среднего значения ИМТ в течение периода наблюдения пациенты в группах не отличались. К концу исследования в группе пациентов с ГЛЖ было выявлено статистически значимо большее количество пациентов с ИМТ$\geq$25 кг/м^2 и ИМТ $\geq$30 кг/м^2 (p=0,017 и p=0,010 соответственно). При этом более выраженная положительная динамика была выявлена только по количеству пациентов с ИМТ$\geq$25 кг/м^2 в группе пациентов без ГЛЖ (p=0,026). Также в первой группе как среди мужчин, так и среди женщин, статистически значимо были выше средние значения ОТ (p=0,002 и p<0,001 соответственно). При этом группы статистически значимо отличались и по количеству пациентов с ОТ>102 см у мужчин и с ОТ>88 см у женщин с большими значениями в группе с ГЛЖ. При этом положительная динамика была выше в группе без ГЛЖ (p=0,001 для мужчин и p<0,001 для женщин).

Развитие ГЛЖ было связано и с уровнями САД и ДАД. Пациенты с ГЛЖ имели статистически значимо более высокие средние уровни как САД, так и ДАД (p<0,001 и p=0,009 соответственно). Однако по количеству пациентов с достигнутыми целевыми уровнями САД и ДАД, а также по их динамике пациенты в группах не отличались.

В конце исследования проведен анализ ФР по группам обследуемых. Сравнительная характеристика факторов риска ССЗ представлена в таблице 5.2.

Таблица 5.2.

Характеристика факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов в зависимости от наличия ГЛЖ в конце периода наблюдения (n=321)

Показатель	Первая группа Пациенты с ГЛЖ (n=41)	Вторая группа Пациенты без ГЛЖ (n=280)	*p*
Отягощенная наследственность, абс./%	34/82,93%	200/71,43%	0,122
Курение, абс./%	10/24,39%	37/13,21%	0,059
Курение в прошлом, абс./%	**14/34,15%**	**52/18,57%**	**0,022**
Индекс курения пачка/лет	14,82 [12,13; 17,21]	12,91 [11,34; 18,2]	0,824

Злоупотребление алкоголем, абс./%	2/4,88%	4/1,43%	0,128
Низкая физическая активность, абс./%	16/39,02%	90/34,14%	0,382
Несоблюдение диетических рекомендаций, абс./%	17/41,46%	95/33,93%	0,615
Избыточное потребление соли, абс./%	8/19,51%	31/11,07%	0,123
Субъективное наличие хронического стресса, абс./%	9/21,95%	39/13,93%	0,179
ЧСС> 80 уд./мин в покое, абс./%	4/9,76%	11/3,93%	0,099
ОХС, ммоль/л	4,85 [4,59; 5,12]	4,71 [4,41; 4,93]	0,851
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,92 [2,64; 3,21]	2,74 [2,49; 2,98]	0,811
Целевой уровень ХС ЛПНП в зависимости от ССР, абс./%	21/51,22%	150/53,57%	0,779
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,26 [1,15; 1,38]	1,28 [1,17; 1,49]	0,893
Целевой уровень ХС ЛПВП, абс./%	24/58,54%	169/60,36%	0,825
ХС неЛПВП, ммоль/л	3,59 [3,43; 3,84]	3,43 [3,24; 3,64]	0,780
ТГ, ммоль/л	1,45 [1,11; 1,79]	1,49 [1,22; 1,77]	0,065
Целевой уровень ТГ, абс./%	21/51,22%	139/48,64%	0,851

Пациенты в группах статистически значимо отличались по количеству курильщиков в прошлом: 34,15% в первой группе против 18,57% во второй группе (p=0,022). При этом пациенты в группах не отличались по количеству курящих пациентов на момент окончания исследования, по индексу пачка/лет и по динамике курения. По другим факторам риска ССЗ, а также по динамике этих показателей каких-либо статистически значимых различий в группах в зависимости от ГЛЖ выявлено не было.

Структура коморбидной патологии у пациентов по группам в зависимости от выявления ГЛЖ в конце периода наблюдения представлена в таблице 5.3.

Таблица 5.3.

Характеристика коморбидной патологии у пациентов по группам в зависимости от наличия ГЛЖ в конце исследования (n=321)

Показатель	Первая группа Пациенты с ГЛЖ (n=41)	Вторая группа Пациенты без ГЛЖ (n=280)	*p*
АГ, абс./%	**37/90,24%**	**190/67,86%**	**0,004**
Нестенозирующий атеросклероз, абс./%	27/65,85%	139/49,64%	0,109
Стенозирующий атеросклероз периферических артерий, абс./%	1/2,44%	3/1,07%	0,461
СД, абс./%	**8/19,51%**	**21/7,5%**	**0,013**
ХБП, абс./%	**9/21,95%**	**19/6,79%**	**0,002**
ОНМК, абс./%	2/4,88%	3/1,07%	0,067
ТИА, абс./%	1/2,44%	1/0,36%	0,114
ИБС, абс./%	5/12,20%	21/7,50%	0,304
Стабильная стенокардия, абс./%	4/9,76%	19/6,79%	0,491
ИМ, абс./%	1/2,44%	2/0,71%	0,284
ЧКВ, абс./%	1/2,44%	1/0,36%	0,114
КШ, абс./%	1/2,44%	1/0,36%	0,114
ФП/ТП, абс./%	1/2,44%	2/0,71%	0,284
Другие НРС, абс./%	4/9,76%	16/5,71%	0,318
ХСН, абс./%	2/4,88%	3/1,07%	0,064
МКБ, абс./%	3/7,32%	14/5%	0,537
Подагра, абс./%	3/7,32%	7/2,50%	0,098
Бронхиальная астма, абс./%	1/2,44%	4/1,43%	0,626
ХОБЛ, абс./%	3/7,32%	7/2,5%	0,098
Перенесенная НКВИ, абс./%	21/51,22%	138/49,29%	0,818
Перенесенная пневмония на фоне НКВИ, абс./%	0/0%	17/6,07%	0,105
Заболевания ЩЖ, абс./%	3/7,32%	17/6,07%	0,758

Заболевания желудка и ДПК, абс./%	5/12,20%	15/5,36%	0,091
Заболевания печени и ЖП, абс./%	3/7,32%	14/5%	0,537
ЗНО, абс./%	2/4,88%	10/3,57%	0,681
Анемия, абс./%	3/7,32%	7/2,14%	0,061

Пациенты в группам статистически значимо отличались по частоте АГ: 90,24% в группе с ГЛЖ против 67,86% в группе без нее (p=0,004), СД: 19,51% в первой группе против 7,50% во второй группе (p<0,001), ХБП: 21,95% в группе с ГЛЖ против 6,79% в группе без нее (p=0,002) По частоте другой коморбидной патологии, а также по их динамике пациенты в группах не имели каких-либо статистически значимых различий.

Проведена оценка структуры постоянной лекарственной терапии, принимаемой пациентами в конце исследования. Полученные данные представлены в таблице 5.4.

Таблица 5.4.

Структура постоянной терапии по группам в зависимости от наличия ГЛЖ в конце исследования (n=321)

Показатель	Первая группа Пациенты с ГЛЖ (n=41)	Вторая группа Пациенты без ГЛЖ (n=280)	p
ИАПФ, абс./%	13/31,71%	70/25%	0,360
АРА, абс./%	24/58,54%	120/42,86%	0,060
БАБ, абс./%	21/51,22%	104/37,14%	0,085
Антиаритмические препараты, абс./%	4/9,76%	19/6,79%	0,491
Антагонисты кальция, абс./%	18/43,90%	85/30,36%	0,083
Диуретики, абс./%	16/39,02%	81/28,93%	0,189
Липидкорригирующая терапия, абс./%	27/65,85%	171/61,07%	0,557
Антиагреганты, абс./%	5/12,20%	21/7,50%	0,304
Антикоагулянты, абс./%	1/2,44%	2/0,71%	0,284

Сахароснижающие препараты, абс./%	**8/19,51%**	**21/7,50%**	**0,013**
Фиксированные комбинации препаратов, абс./%	30/71,17%	207/73,93%	0,918

Пациенты в группах в зависимости от наличия ГЛЖ статистически значимо не различались по постоянно принимаемой терапии, за исключением сахароснижающей с большим значением в группе пациентов с ГЛЖ, что связано с большей частотой встречаемости СД в этой группе.

Проведен анализ показателей функционального состояния почек у пациентов по группам в зависимости от наличия ГЛЖ в конце исследования. Характеристика показателей представлена в таблице 5.5.

Таблица 5.5.

Сравнительная характеристика показателей, отражающих функциональное состояния почек, по группам обследуемых в конце исследования (n=321)

Показатель	Первая группа Пациенты с ГЛЖ (n=41)	Вторая группа Пациенты без ГЛЖ (n=280)	*p*
Креатинин сыворотки, мкмоль/л	77,91 [73,72; 82,11]	74,90 [72,44; 77,36]	0,255
СКФ (CKD-EPIcre), мл/мин/1,73м^2	93,74 [89,75; 97,74]	97,62 [94,72; 100,52]	0,253
Цистатин С, нг/мл	**997,30 [938,06; 1056,54]**	**875,58 [832,05; 919,12]**	**0,001**
СКФ (CKD-EPIcys), мл/мин/1,73м^2	**81,34 [75,39; 87,3]**	**94,44 [89,56; 99,32]**	**<0,001**
NGAL, пг/мл	**2,05 [1,74; 2,38]**	**1,16 [1,02; 1,3]**	**<0,001**
Экскреция альбумина с мочой, мг/сут.	**17,18 [11,05; 23,31]**	**14,20 [8,71; 19,69]**	**0,028**
Мочевая кислота, мкмоль/л	344,78 [291,46; 398,09]	326,37 [294,04; 358,7]	0,640

Пациенты в группах статистически значимо отличались по показателям, отражающим фильтрационную функцию почек: по среднему уровню цистатина С и среднему значению СКФ по формуле CKD-EPI, рассчитанной по цистатину С (p=0,001 и p<0,001 соответственно). В группе с ГЛЖ в течение периода наблюдения отмечено повышение уровня цистатина С и снижение СКФ по формуле CKD-EPIcys по сравнению с группой без ГЛЖ. Кроме того, пациенты первой группы имели статистически значимо более высокие средние уровни NGAL (p<0,001) и уровень экскреции альбумина с мочой (p=0,028). В обеих группах отмечена положительная динамика по данным показателям в течение периода наблюдения, но при этом без статистически значимых различий. По средним уровням сывороточного креатинина, СКФ по формуле CKD-EPIcre и уровню мочевой кислоты, а также по их динамике группы статистически значимо не отличались.

В конце исследования был проведен анализ показателей, отражающих состояние артериальной стенки, у пациентов по группам в зависимости от наличия ГЛЖ.

Сравнительная характеристика показателей представлена в таблице 5.6.

Таблица 5.6.

Характеристика показателей, отражающих состояние артериальной стенки, по группам в зависимости от наличия ГЛЖ в конце исследования (n=321)

Показатель	Первая группа Пациенты с ГЛЖ (n=41)	Вторая группа Пациенты без ГЛЖ (n=280)	*p*
ТИМ, мм	**1,03 [0,99; 1,06]**	**0,93 [0,9; 0,97]**	**<0,001**
R-ABI (ЛПИ справа)	1,12 [1,09; 1,14]	1,1 [1,09; 1,12]	0,446
L-ABI (ЛПИ слева)	1,13 [1,11; 1,15]	1,13 [1,11; 1,14]	0,768
R-PWV, м/с	**14,19 [13,63; 14,77]**	**12,8 [12,57; 13,01]**	**<0,001**
L-PWV, м/с	**13,84 [13,34; 14,33]**	**12,59 [12,41; 12,81]**	**<0,001**

B-PWV, м/с	7,05 [6,74; 7,35]	6,69 [6,46; 6,96]	0,549
C-PWV, м/с	5,38 [4,75; 6,01]	5,72 [5,27; 6,18]	0,902
PWVao, м/с	8,1 [7,25; 8,94]	7,17 [6,85; 7,48]	0,093
PWVcf, м/с	**12,48 [11,38; 13,59]**	**10,63 [10,25; 11,01]**	**0,003**
R-AI	**1,06 [1,02; 1,11]**	**1,01 [0,98; 1,03]**	**0,010**
CAVI	**7,85 [7,61; 8,08]**	**7,24 [7,15; 7,36]**	**<0,001**
RB-UT	180,75 [171,75; 189,76]	171,5 [165,68; 177,32]	0,073
LB-UT	174,99 [166,12; 183,87]	168,08 [162,91; 173,24]	0,141
RA-UT	148,76 [145,23; 152,29]	147,15 [143,13; 149,17]	0,643
LA-UT	146,43 [142,79; 150,07]	144,1 [142,06; 146,13]	0,165
RB-%MAP	48,88 [47,95; 49,25]	49,92 [49,41; 50,44]	0,053
LB-%MAP	48,48 [47,72; 49,25]	49,08 [49,02; 49,95]	0,052
RA-%MAP	36,94 [36,04; 37,84]	37,28 [36,78; 37,78]	0,491
LA-%MAP	36,48 [35,41; 38,05]	37,8 [37,32; 38,27]	0,139

Пациенты с ГЛЖ имели статистически значимо более выраженное артериальное ремоделирование, оцененное по таким показателям, как R-PWV, L-PWV, PWVcf, индексам R-AI и CAVI. При этом по динамике данных показателей статистически значимые различия были отмечены только по R-PWV и L-PWV (p<0,001 и p=0,008 соответственно). В течение периода наблюдения в группе с выявленной ГЛЖ показатели R-PWV и L-PWV увеличились по сравнению с группой без ГЛЖ, где эти показатели снизились. В группе с ГЛЖ в конце периода наблюдения ТИМ была статистически значимо больше, чем в группе без ГЛЖ (p<0,001), при этом различий по динамике не было. По другим показателям, отражающим состояние артериальной стенки, а также по их динамике каких-либо статистически значимых различий получено не было.

Проведен анализ показателей, характеризующих структурно-функциональное состояние сердца, у пациентов по группам в зависимости от наличия ГЛЖ в конце периода наблюдения.

Характеристика показателей представлена в таблице 5.7.

Таблица 5.7.

Характеристика показателей, отражающих структурно-функциональное состояние сердца, по группам в зависимости от наличия ГЛЖ в конце периода наблюдения (n=321)

Показатель	Первая группа Пациенты с ГЛЖ (n=41)	Вторая группа Пациенты без ГЛЖ (n=280)	*p*
ТЗСЛЖ, см	**1,21 [1,18; 1,24]**	**1,04 [1,02; 1,08]**	**<0,001**
МЖП, см	**1,22 [1,18; 1,25]**	**1,03 [1,0; 1,08]**	**<0,001**
ММЛЖ, г	**255,82 [243,20; 268,49]**	**186,67 [180,47; 192,90]**	**<0,001**
ИММЛЖ, г/ППТ, г/м^2	**125,65 [121,28; 130]**	**93,92 [91,51; 96,33]**	**<0,001**
ИММЛЖ, г/м^{2,7}	**59,82 [56,91; 60,75]**	**44,58 [43,42; 48,12]**	**<0,001**
ОТС, абс.	**0,5 [0,48; 0,52]**	**0,44 [0,42; 0,46]**	**<0,001**
Объем ЛП, мл	**50,13 [48,63; 52,1]**	**40,84 [40,1; 44,92]**	**<0,001**
Объем ЛП/ППТ, мл/м^2	**28,98 [27,72; 30,11]**	**23,96 [23,25; 25,80]**	**<0,001**
ДДЛЖ, абс./%	**26/63,41%**	**45/16,07%**	**<0,001**
ФВ ЛЖ (Simpson), %	**64,0 [62,06; 64,98]**	**65,05 [63,87; 66,29]**	**0,005**

В группе пациентов с ГЛЖ показатели, отражающие структурно-функциональное состояние сердца, были статистически значимо выше, чем в группе без выявленной ГЛЖ, за исключением ФВ. ФВ ЛЖ была статистически значимо выше в группе без ГЛЖ. При этом большая отрицательная динамика в течение периода наблюдения отмечена в группе с ГЛЖ.

Проведен анализ полиморфизма генов, как возможных предикторов развития ГЛЖ, у пациентов по группам наблюдения. Полученные данные представлены в таблице 5.8.

Таблица 5.8.

Частота встречаемости полиморфизма генов у пациентов в зависимости от наличия ГЛЖ (n=321)

Полиморфизм гена	Генотип	Первая группа Пациенты с ГЛЖ (n=41)	Вторая группа Пациенты без ГЛЖ (n=280)	p	p_{mg}
AGT, абс./%	**C/C**	**12/29,27%**	**213/76,07%**	**<0,001**	**<0,001**
	C/T	**26/63,41%**	**60/21,43%**	**<0,001**	
	T/T	3/7,32%	7/2,50%	0,098	
GNB3, абс./%	C/C	15/36,58%	146/52,14%	0,063	**<0,001**
	C/T	12/29,27%	117/41,79%	0,127	
	T/T	**14/34,15%**	**17/6,07%**	**<0,001**	
MTHFR, абс./%	C/C	16/39,02%	125/44,64%	0,499	0,183
	C/T	20/48,78%	141/50,36%	0,851	
	T/T	5/12,20%	14/5%	0,069	
MTRR, абс./%	A/A	5/12,20%	72/25,71%	0,059	0,151
	A/G	18/43,90%	112/40%	0,635	
	G/G	18/43,90%	96/34,29%	0,174	
ApoE, абс./%	T/T	25/60,97%	202/72,14%	0,143	0,136
	T/C	11/26,83%	64/22,86%	0,575	
	C/C	5/12,20%	14/5%	0,069	
PPARα, абс./%	G/G	27/65,85%	210/75%	0,214	0,450
	G/C	8/19,51%	42/15%	0,457	
	C/C	6/14,63%	28/10%	0,368	

Общая частота встречаемости патологического полиморфизма среди пациентов с ГЛЖ составила 20,73%. Пациенты в группах статистически значимо не отличались по частоте встречаемости полиморфизма гена ApoE, генов MTHFR и MTRR, гена PPARα. При оценке генотипов полиморфизма гена AGT пациенты статистически значимо отличались в группах с большей частотой встречаемости генотипа C/T среди пациентов с ГЛЖ (p<0,001). При этом частота встречаемости полиморфизма этого гена в форме нормальной гомозиготы была выше в группе без ГЛЖ (p<0,001). Развитие ГЛЖ было связано и с наличием полиморфизма гена GNB3 в форме патологической гомозиготы. У пациентов первой группы частота встречаемости генотипа T/T была статистически значимо выше, чем во второй группе (p=0,007). При этом по частоте встречаемости полиморфизма этого гена в гетерозиготной форме и в форме нормальной гомозиготы группы статистически значимо не различались.

При проведении корреляционного анализа были получены следующие данные: выявлены прямые умеренной силы взаимосвязи между наличием ГЛЖ и возрастом (r=0,38; *p*<0,05), ОТ у женщин (r=0,31; *p*<0,05), ОТ у мужчин (r=0,33; *p*<0,05), ТИМ (r=0,31; *p*<0,05), CAVI (r=0,41; *p*<0,05), уровнем цистатина С (r=0,35; *p*<0,05) и уровнем NGAL (r=0,39; *p*<0,05). Также выявлена обратная умеренной силы взаимосвязь между наличием ГЛЖ и СКФ по формуле CKD-EPIcys (r=-0,35; *p*<0,05), Статистически значимых корреляционных взаимосвязей между ГЛЖ и ИМТ, уровнем САД и ДАД, экскреции альбумина с мочой, R-PWV и L-PWV, PWVcf и индексу R-AI выявлено не было.

При сравнительном анализе между группами статистически значимые различия были получены по 8 количественным клинико-анамнестическим и лабораторно-инструментальным показателям, рассматриваемым как кандидаты-предикторы развития ГЛЖ. При проведении логистического регрессионного анализа прогностическую значимость показали только 3 количественных показателей: возраст, CAVI и NGAL. AUC для всех предикторов составила 0,88 (р=0,042), общая диагностическая эффективность составила 75,51 % (р<0,05).

При построении ROC-кривой для значений возраста была получена точка отсечения 52 года (AUC=0,76, р=0,028). Таким образом, возраст старше 52 лет может служить предиктором развития ГЛЖ у пациентов с высокой приверженностью лечению и коррекции факторов риска. Чувствительность 81%, специфичность 59,3% (р <0,05) (рис. 5.1).

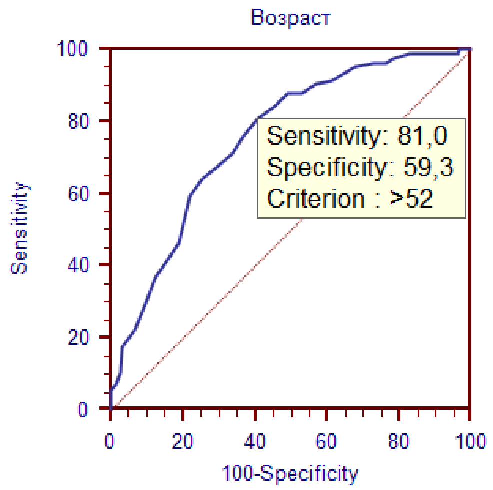

Рис.5.1. ROC-кривая для возраста, как предиктора развития ГЛЖ.

При построении ROC-кривой для значений CAVI была получена точка отсечения 7,3 (AUC=0,68, p=0,035). Таким образом, CAVI>7,3 может служить предиктором развития ГЛЖ у пациентов с высокой приверженностью лечению и коррекции факторов риска. Чувствительность 64,3%, специфичность 65,0% (p <0,05) (рис. 5.2).

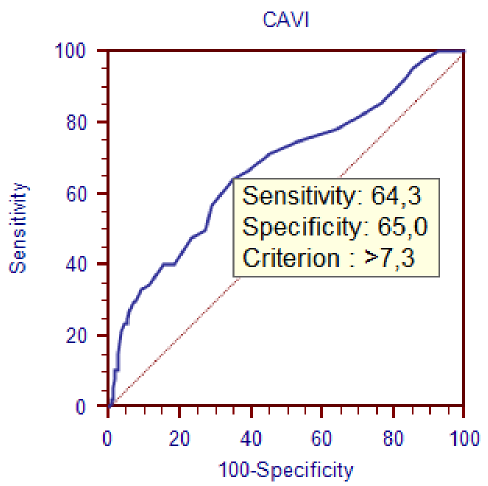

Рис.5.2. ROC-кривая для CAVI, как предиктора развития ГЛЖ.

При построении ROC-кривой для значений NGAL была получена точка отсечения 1,7 нг/мл (AUC=0,79, p=0,045). Таким образом, уровень NGAL более 1,7 нг/мл может служить предиктором развития ГЛЖ у пациентов с высокой приверженностью лечению и коррекции факторов риска. Чувствительность 61,3%, специфичность 83,6% (р <0,05) (рис. 5.3).

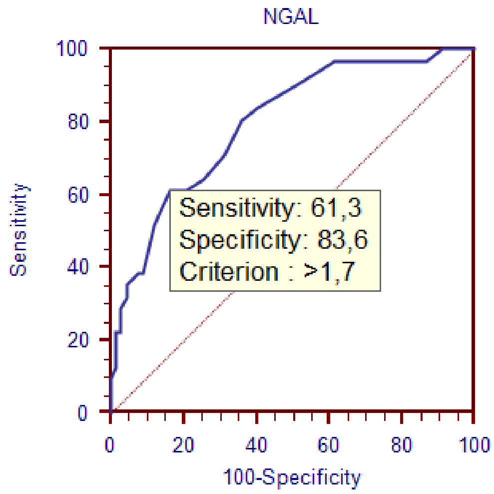

Рис.5.3. ROC-кривая для NGAL, как предиктора развития ГЛЖ.

При проведении корреляционного анализа качественных показателей были получены прямые умеренной силы взаимосвязи между наличием ГЛЖ и ДДЛЖ (r=0,38; p<0,05), полиморфизмом гена AGT - генотипом С/Т (r=0,32; p<0,05), полиморфизмом гена GNB3 - генотипом Т/Т (r=0,32; p<0,05). А также выявлена обратная умеренной силы взаимосвязь между наличием ГЛЖ и нормальным генотипом С/С гена AGT (r=-0,34; p<0,05). По остальным качественным показателям статистически значимых корреляционных взаимосвязей выявлено не было.

Таким образом, при анализе качественных показателей прогностическую значимость подтвердили 6 показателей: возраст старше 52 лет, индекс CAVI>7,3, уровень NGAL >1,7 нг/мл, наличие ДДЛЖ, полиморфизм гена AGT в гетерозиготной форме и гена GNB3 в виде патологической гомозиготы (рис. 5.4).

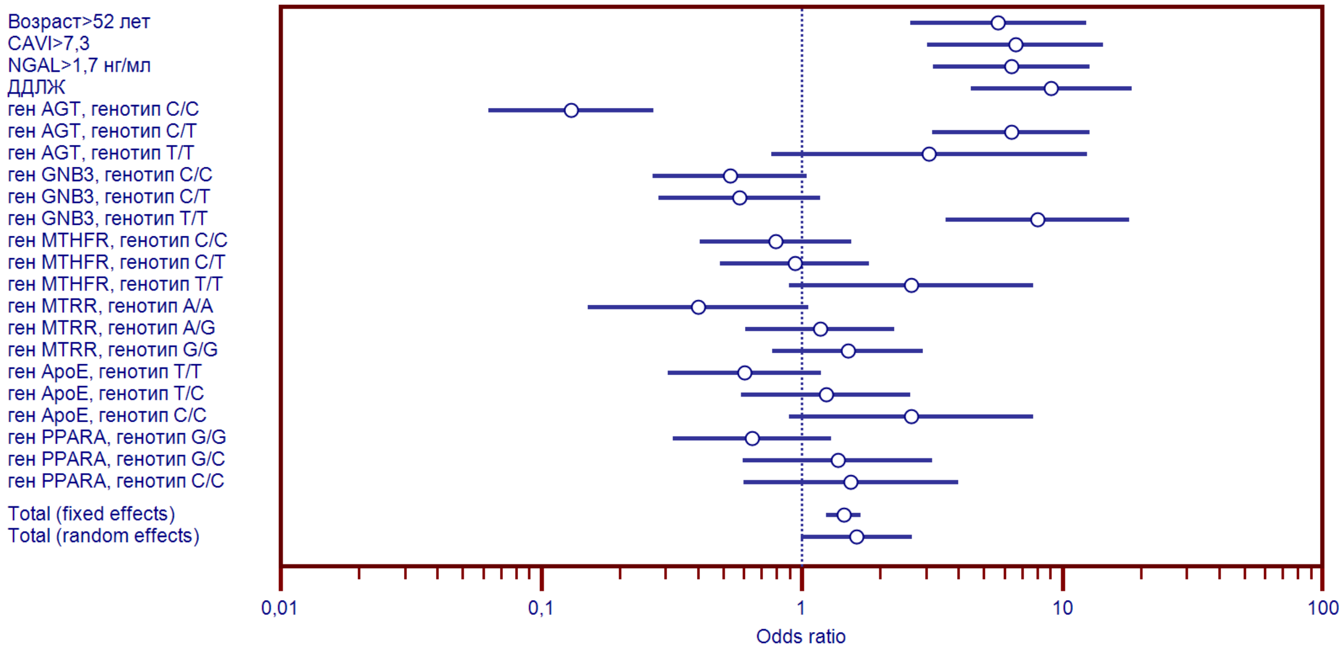

Рис. 5.4. Структура предикторов развития ГЛЖ у пациентов при высокой приверженности лечению и ЗОЖ (*p*<0,001).

Таким образом, среди общих факторов риска развития ССЗ наиболее значимым у пациентов с высокой приверженностью лечению и ЗОЖ является возраст. Шанс развития ГЛЖ увеличивается более, чем в 5 раз (ОШ=5,66, 95%ДИ=2,6-12,32) при возрасте старше 52 лет.

У пациентов с высокой приверженностью лечению и ЗОЖ риск развития ГЛЖ статистически значимо увеличивается при наличии артериального ремоделирования. При повышении CAVI более 7,3 шанс развития ГЛЖ увеличивается более, чем в 6 раз (ОШ=6,9, 95%ДИ=3,03-14,39).

Кроме того, риск развития ГЛЖ у пациентов с высокой приверженностью лечению и ЗОЖ увеличивается и при наличии ДДЛЖ (ОШ=9,05, 95%ДИ=4,45-18,43).

Шанс развития ГЛЖ увеличивается в 6 раз (ОШ=6,38, 95%ДИ=3,19-12,78) и при наличии тубулоинтерстициальной дисфункции, оцененной по повышению уровня NGAL более 1,7 нг/мл.

При наличии полиморфизма гена AGT в гетерозиготной форме (генотип С/Т) - шанс развития ГЛЖ увеличивался больше, чем в 6 раз (ОШ=6,36, 95%ДИ=3,17-12,78), а при наличии полиморфизма гена GNB3 в форме патологической гомозиготы (генотип Т/Т) – в 8 раз (ОШ=8,02, 95%ДИ=3,57-18,05).

Таким образом, развитие ГЛЖ у пациентов с высокой приверженностью лечению и ЗОЖ связано с возрастом; с нарушением тубулоинтерстициальной функции почек, артериальным ремоделированием, ДДЛЖ и с наличием полиморфизмов генов. При этом риск развития ГЛЖ ассоциирован с возрастом старше 52 лет; с более выраженным нарушением тубулоинтерстициальной функции почек, оцененной по уровню NGAL более 1,7 нг/мл, с более выраженной артериальной жесткостью, оцененной по повышению индекса CAVI более 7,3, с наличием ДДЛЖ и с наличием полиморфизмов гена AGT в гетерозиготной форме, а гена GNB3 в форме патологической гомозиготы.

5.2. Предикторы развития ХБП у пациентов с высокой приверженностью лечению и здоровому образу жизни

В субанализ было включено 348 пациентов. В конце периода наблюдения у 45 пациентов была диагностирована ХБП. К критериям ХБП относились снижение СКФ по формуле CKD-EPIcre менее 60 мл/мин/1,73м^2 и/или снижение СКФ по формуле CKD-EPIcys менее 60 мл/мин/1,73м^2 и/или экскреция альбумина в суточной моче 30-300 мг и/или наличие тубулярной дисфункции. В зависимости от наличия диагноза ХБП пациенты были разделены на две группы. Первую группу составили 45 пациентов с ХБП. Во вторую группу были включены 303 пациента без признаков ХБП.

При проведении сравнения групп в начале исследования были получены следующие данные. Пациенты с ХБП были статистически значимо старше, чем пациенты без признаков поражения почек: 49,94 [47,78; 52,09] лет против 44,86 [43,89; 46,82] лет (p<0,001).

Также исходно пациенты в группах отличались по количеству курильщиков. Курильщиков статистически значимо было больше в первой группе – 34,04%, чем во второй – 20% (p=0,002). При этом по количеству курильщиков в прошлом и индексу пачка/лет пациенты в группах не отличались.

Пациенты в группах в зависимости от наличия ХБП исходно статистически значимо не отличались по основным клинико-демографическим характеристикам: полу, по среднему ИМТ, по количеству пациентов с ИМТ $\geq$ 25 кг/м^2, по количеству пациентов с ИМТ $\geq$ 30 кг/м^2, по среднему значению ОТ среди женщин и мужчин, по количеству женщин с ОТ более 88 см, по количеству мужчин с ОТ более 102 см, по средним уровням САД и ДАД, по пульсу, оцененным исходно на момент обследования, а также по количеству пациентов с достигнутыми целевыми уровнями САД и ДАД.

По основным факторам риска ССЗ, таким как отягощенная наследственность, низкая физическая активность, несоблюдение диетических рекомендаций, избыточное потребление соли, повышение ЧСС более 80 ударов в минуту, по средним показателям липидного спектра и количеству пациентов с достигнутыми целевыми уровнями липидов, по средним уровням глюкозы и гликированного гемоглобина, уровню мочевой кислоты и ТТГ статистически значимых различий по группам также выявлено не было. Кроме того, не было каких-либо статистически значимых различий в группах по средним баллам по шкале SCORE и SCORE2, а также по количеству пациентов в зависимости о категории ССР.

При проведении анализа исходной коморбидной патологии и постоянно принимаемой лекарственной терапии группы обследуемых на момент начала исследования статистически значимо на отличались.

Кроме того, исходно в группах на момент начала исследования не было выявлено каких-либо статистически значимых различий по показателям, отражающим структурно-функциональное состояние почек, артерий и сердца.

При проведении анализа через год наблюдения отмечена высокая приверженность пациентов лечению и ЗОЖ без статистически значимых различий между группами. На фоне высокой приверженности лечению и ЗОЖ была отмечена положительная динамика показателей факторов риска ССЗ в обеих группах обследуемых. Было выявлено снижение средних уровней САД и ДАД, пульса, снижение ИМТ и уменьшение ОТ как у мужчин, так и у женщин, без статистически значимых различий между группами. Было выявлено увеличение количества пациентов с достижением целевых уровней САД и ДАД также без статистически значимых различий между группами.

Через год наблюдения сохранялись выявленные ранее статистически значимые различия по возрасту: пациенты первой группы были старше, чем пациенты второй группы (p<0,001). Пациенты в группах также статистически значимо отличались по количеству курильщиков: 28,89% в первой группе против 13,86% во второй группе (p=0,010). При этом по количеству курильщиков в прошлом, индексу пачка/лет, а также по динамике данных показателей пациенты в группах не отличались.

Через год наблюдения пациенты в группах статистически значимо не отличались и по коморбидной патологии.

Через год наблюдения отмечено увеличение количества постоянно принимаемых лекарственных препаратов в обеих группах без каких-либо статистически значимых различий между группами.

Также через год наблюдения не было выявлено статистически значимых различий по показателям, отражающим структурно-функциональное состояние почек, артерий, сердца и по их динамике.

В конце периода наблюдения проведено обследование пациентов, по результатам которого проведен сравнительный анализ по группам. Период наблюдения составил 6,45±0,42 лет.

Сравнительная характеристика клинико-демографических показателей по группам в зависимости от выявления ХБП в конце исследования представлена в таблице 5.9.

Таблица 5.9.

Клинико-демографическая характеристика пациентов в зависимости от наличия ХБП в конце периода наблюдения (n=348)

Показатель	Первая группа Пациенты с ХБП (n=45)	Вторая группа Пациенты без ХБП (n=303)	*p*
Возраст, лет	**56,04 [53,85; 58,21]**	**51,02 [49,76; 52,98]**	**<0,001**
Пол, м/ж, абс./%	М 34/75,56%; Ж11/24,44%	М186/61,39; Ж117/38,61%	0,066
ИМТ, кг/м^2	**28,13 [26,08; 30,33]**	**25,11 [23,9; 27,21]**	**0,002**
ИМТ $\geq$ 25 кг/м^2, абс./%	**32/71,11%**	**166/54,79%**	**0,040**
ИМТ $\geq$ 30 кг/м^2, абс./%	**20/44,44%**	**87/28,71%**	**0,033**
ОТ у женщин, см	**94,55 [90,43; 97,28]**	**88,12 [86,43; 90,1]**	**<0,001**
ОТ у женщин > 88 см, абс./%	5/45,45%	28/23,93%	0,119
ОТ у мужчин, см	**94,92 [91,21; 98,21]**	**90,11 [87,81; 91,70]**	**0,002**
ОТ у мужчин > 102 см, абс./%	13/38,24%	48/25/81%	0,137
САД, мм рт.ст.	124,75 [123,10; 126,11]	122,1 [119,34; 127,10]	0,566
Целевой уровень САД, абс./%	36/80%	241/79,54%	0,943
ДАД, мм рт.ст.	82,65 [79,22; 84,11]	79,41 [75,32; 81,92]	0,578
Целевой уровень ДАД, абс./%	28/60%	221/72,94%	0,138
Пульс, уд. в мин.	68,6 [64,54; 69,30]	67,21 [62,15; 68,31]	0,857

В конце периода наблюдения между группами сохранялись выявленные ранее статистически значимые различия по возрасту: пациенты первой группы были старше, чем пациенты второй группы (p<0,001). При этом группы не различались по полу. Также не было выявлено статистически значимых различий по средним уровням САД и ДАД, пульсу и динамике данных показателей. К концу периода наблюдения группы статистически значимо стали различаться по среднему значению ИМТ с большими показателями в группе с ХБП (p=0,002). Статистически значимая более выраженная положительная динамика по ИМТ была выявлена в группе пациентов без ХБП

(p<0,001). Пациенты в группах к концу исследования статистически значимо различались по количеству пациентов с ИМТ≥25 кг/м^2 и ИМТ ≥30 кг/м^2 с большим количеством пациентов в группе с выявленной ХБП. Также в первой группе как среди мужчин, так и среди женщин, статистически значимо были выше средние значения ОТ (p=0,001 и p<0,001 соответственно). При этом по количеству пациентов с ОТ выше нормы и по динамике показателей ОТ группы статистически значимо не отличались.

В конце исследования проведен анализ структуры факторов риска ССЗ по группам обследуемых. Сравнительная характеристика факторов риска ССЗ представлена в таблице 5.10.

Таблица 5.10.

Характеристика факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов в зависимости от наличия ХБП в конце периода наблюдения (n=348)

Показатель	Первая группа Пациенты с ХБП (n=45)	Вторая группа Пациенты без ХБП (n=303)	*p*
Отягощенная наследственность, абс./%	34/75,56%	211/69,64%	0,418
Курение, абс./%	**12/26,67%**	**37/12,21%**	**0,010**
Курение в прошлом, абс./%	13/28,89%	57/18,81%	0,116
Индекс курения пачка/лет	14,71 [13,01; 19,50]	11,70 [10,11; 16,52]	0,723
Злоупотребление алкоголем, абс./%	2/4,44%	5/1,65%	0,213
Низкая физическая активность, абс./%	17/37,78%	97/32,01%	0,443
Несоблюдение диетических рекомендаций, абс./%	19/42,22%	101/33,33%	0,242
Избыточное потребление соли, абс./%	8/17,78%	32/10,56%	0,157

Субъективное наличие хронического стресса, абс./%	10/22,22%	39/12,87%	0,093
ЧСС> 80 уд./мин в покое, абс./%	4/8,89%	11/3,63%	0,106
ОХС, ммоль/л	4,67 [4,27; 5,08]	4,71 [4,44; 5,10]	0,965
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,78 [2,27; 3,72]	2,62 [2,13; 3,04]	0,858
Целевой уровень ХС ЛПНП в зависимости от ССР, абс./%	25/55,56%	126/41,58%	0,147
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,2 [1,08; 1,32]	1,31 [1,21; 1,50]	0,238
Целевой уровень ХС ЛПВП, абс./%	22/48,89%	187/61,72%	0,102
ХС неЛПВП, ммоль/л	3,47 [3,07; 3,93]	3,41 [3,24; 4,01]	0,917
ТГ, ммоль/л	1,53 [1,28; 1,79]	1,46 [1,19; 1,73]	0,270
Целевой уровень ТГ, абс./%	19/42,22%	153/50,50%	0,301

Пациенты в группах статистически значимо отличались по количеству курильщиков: 26,67% в первой группе против 12,21% во второй группе (p=0,010). При этом группы не отличались по количеству куривших в прошлом, по индексу пачка/лет и по динамике курения. По другим факторам риска ССЗ, а также по динамике показателей каких-либо статистически значимых различий выявлено не было.

Структура коморбидной патологии у пациентов по группам в зависимости от наличия ХБП в конце периода наблюдения представлена в таблице 5.11.

Таблица 5.11.

Характеристика коморбидной патологии у пациентов по группам в зависимости от наличия ХБП в конце исследования (n=348)

Показатель	Первая группа Пациенты с ХБП (n=45)	Вторая группа Пациенты без ХБП (n=303)	*p*
АГ, абс./%	41/91,11%	273/90,10%	0,832

Нестенозирующий атеросклероз, абс./%	27/60%	164/54,13%	0,460
Стенозирующий атеросклероз периферических артерий, абс./%	1/2,22%	3/0,99%	0,470
СД, абс./%	**12/26,67%**	**18/5,94%**	**<0,001**
ОНМК, абс./%	2/4,44%	3/0,99%	0,070
ТИА, абс./%	1/2,22%	1/0,33%	0,118
ИБС, абс./%	**10/22,22%**	**29/9,57%**	**0,013**
Стабильная стенокардия, абс./%	7/15,56%	23/7,59%	0,076
ИМ, абс./%	**3/6,67%**	**5/1,65%**	**0,037**
ЧКВ, абс./%	1/2,22%	1/0,33%	0,118
КШ, абс./%	1/2,22%	2/0,66%	0,291
ФП/ТП, абс./%	2/4,44%	3/0,99%	0,070
Другие НРС, абс./%	9/20%	35/11,55%	0,112
ХСН, абс./%	2/4,44%	3/0,99%	0,070
МКБ, абс./%	6/13,33%	17/5,61%	0,050
Подагра, абс./%	4/8,89%	9/2,97%	0,051
Бронхиальная астма, абс./%	1/2,22%	5/1,65%	0,784
ХОБЛ, абс./%	3/6,67%	7/2,31%	0,103
Перенесенная НКВИ, абс./%	18/40%	149/49,17%	0,251
Перенесенная пневмония на фоне НКВИ, абс./%	**5/11,11%**	**10/3,30%**	**0,017**
Заболевания ЩЖ, абс./%	4/8,89%	22/7,26%	0,699
Заболевания желудка и ДПК, абс./%	3/6,67%	17/5,61%	0,777
Заболевания печени и ЖП, абс./%	4/8,89%	20/6,60%	0,572
ЗНО, абс./%	3/6,67%	9/2,97%	0,205
Анемия, абс./%	3/6,67%	7/2,31%	0,103

Пациенты в группам статистически значимо отличались по частоте СД: 26,67% в первой группе против 5,94% во второй группе (p<0,001), ИБС: 22,22% в первой группе против 9,57% в второй группе (p=0,013), перенесенного ИМ: 6,67% в первой группе против 1,65% во второй группе

(p=0,037). Кроме того, пациенты первой группы имели в анамнезе статистически значимо более высокую частоту перенесенной вирусной пневмонии на фоне НКВИ (p=0,017). При этом по частоте перенесенной НКВИ пациенты в группах не отличались.

Проведена оценка структуры постоянной лекарственной терапии, принимаемой пациентами в конце исследования. Полученные данные представлены в таблице 5.12.

Таблица 5.12.

Структура постоянной терапии по группам в зависимости от наличия ХБП в конце исследования (n=348)

Показатель	Первая группа Пациенты с ХБП (n=45)	Вторая группа Пациенты без ХБП (n=303)	*p*
ИАПФ, абс./%	12/26,67%	81/26,73%	0,993
АРА, абс./%	29/64,44%	192/63,37%	0,889
БАБ, абс./%	23/51,11%	113/37,29%	0,077
Антиаритмические препараты, абс./%	7/15,56%	27/8,91%	0,162
Антагонисты кальция, абс./%	21/46,67%	89/29,37%	0,489
Диуретики, абс./%	19/42,22%	83/27,39%	0,262
Липидкорригирующая терапия, абс./%	30/66,67%	184/60,73%	0,445
Антиагреганты, абс./%	**10/22,22%**	**29/9,57%**	**0,013**
Антикоагулянты, абс./%	2/4,44%	3/0,99%	0,070
Сахароснижащие препараты, абс./%	**12/26,67%**	**18/5,94%**	**<0,001**
Фиксированные комбинации препаратов, абс./%	33/73,33%	224/73,93%	0,933

Пациенты в группах в зависимости от наличия ХБП статистически значимо не различались по постоянно принимаемой терапии, за исключением сахароснижающей и антиагрегантов с большими значениями в группе пациентов с ХБП, что связано с большей частотой встречаемости СД и ИБС в этой группе.

Проведен анализ показателей функционального состояния почек у пациентов по группам в конце исследования. Характеристика показателей представлена в таблице 5.13.

Таблица 5.13.

Сравнительная характеристика показателей, отражающих функциональное состояние почек, у пациентов по группам в зависимости от наличия ХБП в конце исследования (n=348)

Показатель	Первая группа Пациенты с ХБП (n=45)	Вторая группа Пациенты без ХБП (n=303)	*p*
Креатинин сыворотки, мкмоль/л	79,45 [74,28; 84,62]	75,01 [72,66; 77,37]	0,059
СКФ (CKD-EPIcre), мл/мин/1,73м^2	93,11 [87,95; 98,27]	97,03 [94,39; 99,68]	0,289
Цистатин С, нг/мл	**1104,55 [1023,03; 1164,12]**	**827,11 [788,16; 901,06]**	**<0,001**
СКФ (CKD-EPIcys), мл/мин/1,73м^2	**70,48 [65,44; 77,53]**	**100,1 [92,59; 104,5]**	**<0,001**
NGAL, пг/мл	2,44 [0,93; 3,96]	1,42 [1,24; 1,61]	0,156
Экскреция альбумина с мочой, мг/сут.	**30,75 [23,04; 38,46]**	**9,69 [6,91; 14,92]**	**<0,001**
Мочевая кислота, мкмоль/л	**421,32 [394,86; 447,78]**	**342,44 [328,44; 375,91]**	**<0,001**

Пациенты в группах статистически значимо отличались по показателям, отражающим фильтрационную функцию почек: среднему уровню цистатина С и его динамике в течение периода наблюдения (p<0,001 и p<0,001 соответственно); СКФ по формуле CKD-EPI, рассчитанной по уровню цистатина С и ее динамике в течение периода наблюдения (p<0,001 и p<0,001 соответственно). При этом в группе с ХБП в течение периода наблюдения отмечено повышение уровня цистатина С и снижение СКФ по формуле CKD-EPIcys по сравнению с группой без признаков поражения почек. Кроме того, пациенты первой группы имели статистически значимо более высокие средние уровни экскреции альбумина с мочой и уровни мочевой кислоты в сыворотке крови (p<0,001 и p<0,001 соответственно). Также в группе с ХБП отмечена отрицательная динамика данных показателей в течение периода наблюдения по сравнению с незначительной положительной динамикой в группе без ХБП. По средним уровням сывороточного креатинина, СКФ по формуле CKD-EPIcre и уровню NGAL, а также по их динамике группы статистически значимо не отличались.

В конце исследования был проведен анализ показателей, отражающих состояние артериальной стенки, у пациентов по группам в зависимости от наличия ХБП.

Сравнительная характеристика показателей представлена в таблице 5.14.

Таблица 5.14.

Характеристика показателей, отражающих состояние артериальной стенки, по группам в зависимости от наличия ХБП конце исследования (n=348)

Показатель	Первая группа Пациенты с ХБП (n=45)	Вторая группа Пациенты без ХБП (n=303)	*p*
ТИМ, мм	1,03 [0,97;1,08]	0,97 [0,93; 0,99]	0,157
R-ABI (ЛПИ справа)	1,09 [1,06; 1,13]	1,11 [1,08; 1,12]	0,954
L-ABI (ЛПИ слева)	1,11 [1,08; 1,14]	1,12 [1,09; 1,14]	0,781
R-PWV, м/с	**14,52 [13,63; 15,4]**	**12,91 [12,65; 13,21]**	**<0,001**
L-PWV, м/с	**14,06 [13,3; 14,90]**	**12,7 [12,51; 13,1]**	**<0,001**
B-PWV, м/с	6,93 [6,63; 7,23]	6,64 [6,49; 6,87]	0,549
C-PWV, м/с	4,95 [4,13; 5,85]	5,76 [5,34; 6,18]	0,142
PWVao, м/с	**8,74 [7,76; 9,72]**	**7,14 [6,83; 7,44]**	**<0,001**

PWVcf, м/с	**13,01 [11,1; 14,34]**	**10,56 [10,12; 11]**	**<0,001**
R-AI	1,03 [0,98; 1,09]	1,01 [0,99; 1,03]	0,320
CAVI	**8,23 [7,78; 8,57]**	**7,27 [7,18; 7,56]**	**<0,001**
RB-UT	173,90 [161,81; 185,91]	173,86 [168,50; 179,31]	0,897
LB-UT	163,41 [152,01; 174,82]	170,88 [166,01; 175,72]	0,259
RA-UT	149,94 [144,50; 155,31]	143,55 [141,71; 145,43]	0,056
LA-UT	145,30 [139,35; 150,70]	144,50 [142,70; 146,60]	0,893
RB-%MAP	48,92 [47,87; 50,10]	49,79 [49,20; 50,40]	0,083
LB-%MAP	47,97 [47,03; 49,31]	49,44 [49,01; 50,01]	0,092
RA-%MAP	37,05 [35,72; 38,42]	37,22 [36,76; 37,71]	0,551
LA-%MAP	36,75 [34,94; 38,56]	37,59 [37,16; 38,22]	0,408

Пациенты с диагностированной ХБП имели статистически значимо более выраженное артериальное ремоделирование, оцененное по таким показателям, как R-PWV, L-PWV, каротидно-феморальной СПВ, СПВ в аорте и индексу CAVI. При этом по динамике данных показателей отмечены статистически значимые различия только по R-PWV. В течение периода наблюдения в группе с выявленной ХБП показатель R-PWV увеличился по сравнению с группой без нее, где этот показатель снизился.

Проведен анализ показателей, характеризующих структурно-функциональное состояние сердца, у пациентов по группам в зависимости от наличия ХБП в конце периода наблюдения.

Характеристика показателей представлена в таблице 5.15.

Таблица 5.15.

Характеристика показателей, отражающих структурно-функциональное состояние сердца, по группам в зависимости от наличия ХБП в конце периода наблюдения (n=348)

Показатель	Первая группа Пациенты с ХБП (n=45)	Вторая группа Пациенты без ХБП (n=303)	*p*
ТЗСЛЖ, см	1,18 [1,13; 1,22]	1,09 [1,07; 1,10]	0,171
МЖП, см	1,17 [1,11; 1,23]	1,08 [1,05; 1,09]	0,173
ММЛЖ, г	**239,90 [217,71; 261,10]**	**207,10 [199,21; 214,90]**	**0,005**

ИММЛЖ, г/ППТ, г/м²	**113,44 [104,61; 122,30]**	**104,0 [100,30; 107,10]**	**0,034**
ИММЛЖ, г/м^{2,7}	**55,86 [50,24; 58,7]**	**49,51 [46,11; 52,31]**	**0,039**
ОТС, абс.	0,47 [0,44; 0,51]	0,46 [0,43; 0,47]	0,321
ГЛЖ, абс./%	**25/51,11%**	**52/17,82%**	**<0,001**
Объем ЛП, мл	**48,49 [46,22; 50,31]**	**42,90 [41,61; 45,12]**	**<0,001**
Объем ЛП/ППТ, мл/м²	**28,03 [26,52; 29,53]**	**24,77 [24,01; 25,02]**	**<0,001**
ДДЛЖ, абс./%	**20/44,44%**	**52/17,16%**	**<0,001**
ФВ ЛЖ (Simpson), %	63,61 [61,41; 64,58]	65,02 [64,02; 66,01]	0,152

Пациенты в группах статистически значимо отличались по толщине ММЛЖ и ИММЛЖ, а также по ИММЛЖ по формуле ASE. Кроме того, у пациентов в группе с ХБП были статистически значимо больше объем ЛП и объем ЛП/ППТ (p<0,001 и p<0,001 соответственно). При этом по динамике данных показателей отмечены статистически значимые различия только по объему ЛП. В течение периода наблюдения в группе с выявленной ХБП объем ЛП увеличился по сравнению с группой без нее, где этот показатель снизился. Развитие ХБП было связано и с наличием ГЛЖ и ДДЛЖ (p<0,001 и p<0,001 соответственно) без статистически значимых различий по динамике.

Проведен анализ полиморфизма генов у пациентов по группам в зависимости от наличия ХБП. При оценке генотипов были выявлены следующие данные (табл.5.16). Общая частота встречаемости патологического полиморфизма среди пациентов с ХБП составила 28,89%. Пациенты в группах статистически значимо не отличались по частоте встречаемости полиморфизма гена AGT, генов MTHFR и ApoE. При оценке частоты встречаемости генотипов полиморфизма гена GNB3 пациенты статистически значимо отличались в группах с большей частотой встречаемости генотипа T/T среди пациентов с выявленной ХБП (p<0,001). При этом пациенты также отличались по частоте встречаемости полиморфизма этого гена в форме нормальной гомозиготы с большими значениями в группе без ХБП (p<0,001). Развитие ХБП было связано и с наличием полиморфизма гена MTRR в форме патологической гомозиготы. У пациентов первой группы частота встречаемости генотипа G/G была статистически значимо выше, чем во второй группе (p=0,043). При этом частота встречаемости нормальной гомозиготы (генотип A/A) была статистически значимо выше во второй группе (р=0,006). Среди пациентов с выявленной ХБП были выявлены статистически значимые различия и по полиморфизму гена PPARα (p<0,001). Среди пациентов первой группы чаще встречались полиморфизмы гена в гетерозиготной и патологической гомозиготной формах, а среди пациентов второй группы – в форме нормальной гомозиготы.

Таблица 5.16.

Частота встречаемости полиморфизма генов у пациентов в зависимости наличия ХБП (n=348)

Полиморфизм гена	Генотип	Первая группа Пациенты с ХБП (n=45)	Вторая группа Пациенты без ХБП (n=303)	p	p_{mg}
AGT, абс./%	C/C	29/64,44%	215/70,96%	0,374	0,310
	C/T	12/26,67%	76/25,08%	0,820	
	T/T	4/8,89%	12/3,96%	0,141	
GNB3, абс./%	**C/C**	**7/15,56%**	**165/54,46%**	**<0,001**	**<0,001**
	C/T	19/42,22%	118/38,94%	0,663	
	T/T	**19/42,22%**	**20/6,60%**	**<0,001**	
MTHFR, абс./%	C/C	20/44,44%	138/45,55%	0,890	0,196
	C/T	20/44,44%	151/49,83%	0,500	
	T/T	5/11,12%	14/4,62%	0,074	
MTRR, абс./%	**A/A**	**1/2,22%**	**92/30,36%**	**<0,001**	**<0,001**
	A/G	12/26,67%	127/41,92%	0,052	
	G/G	**32/71,11%**	**84/27,72%**	**<0,001**	
ApoE, абс./%	T/T	27/60%	224/73,93%	0,052	0,149
	T/C	15/33,33%	67/22,11%	0,098	
	C/C	3/6,67%	12/3,96%	0,405	
	G/G	**10/22,22%**	**252/83,17%**	**<0,001**	**<0,001**

PPARα, абс./%	**G/C**	**20/44,44%**	**32/10,56%**	**<0,001**	
	C/C	**15/33,33%**	**19/6,27%**	**<0,001**	

При проведении корреляционного анализа были получены следующие данные: выявлены прямые умеренной силы взаимосвязи между наличием поражения почек и уровнем цистатина С (r=0,46; p<0,05), CAVI (r=0,37; p<0,005), PWVcf (r=0,32; p<0,05), экскрецией альбумина с мочой (r=0,53; p<0,001), уровнем мочевой кислоты (r=0,52; p<0,05). Также выявлена обратная умеренной силы взаимосвязь между наличием поражения почек и СКФ по формуле CKD-EPIcys (r=-0,45; p<0,001). Статистически значимых корреляционных взаимосвязей между наличием поражения почек и возрастом, ИМТ, ОТ у мужчин и у женщин, R-PWV и L-PWV, СПВ в аорте, а также показателям, отражающим структурно-функциональное состояние почек, выявлено не было.

При сравнительном анализе между группами 6 количественных клинико-анамнестических и лабораторно-инструментальных показателей, рассматриваемых как кандидаты-предикторы развития ХБП, имели статистически значимые различия. При проведении логистического регрессионного анализа прогностическую значимость показали только 4 количественных показателя: CAVI, PWVcf, экскреция альбумина с мочой, уровень мочевой кислоты. AUC для всех предикторов составила 0,94 (p=0,048), общая диагностическая эффективность составила 86,0 % (p<0,05).

При построении ROC-кривой для значений CAVI была получена точка отсечения 7,2 (AUC=0,80, p=0,042). Таким образом, CAVI>7,2 может служить предиктором развития ХБП у пациентов с высокой приверженностью лечению и коррекции факторов риска. Чувствительность 90,9%, специфичность 58,9% (p <0,05) (рис. 5.5).

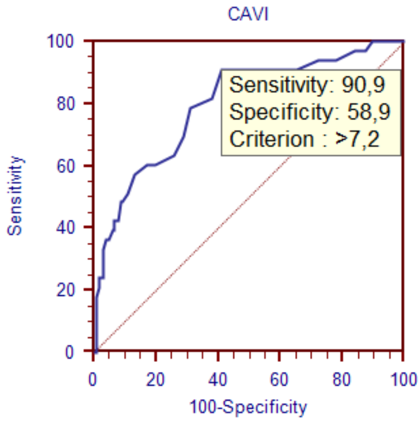

Рис.5.5. ROC-кривая для CAVI, как предиктора развития ХБП.

При построении ROC-кривой для значений PWVcf была получена точка отсечения 12,3 м/с (AUC=0,63, p=0,048). Таким образом, PWVcf больше 12,3 м/с может служить предиктором развития ХБП у пациентов с высокой приверженностью лечению и коррекции факторов риска. Чувствительность 47,1%, специфичность 75,7% (p <0,05) (рис. 5.6).

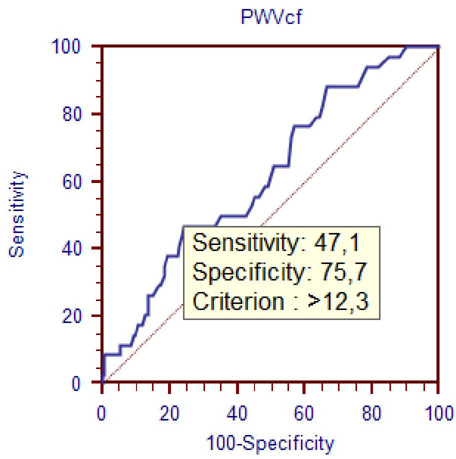

Рис.5.6. ROC-кривая для PWVcf, как предиктора развития ХБП.

При построении ROC-кривой для значений экскреции альбумина с мочой была получена точка отсечения 11 мг/сутки (AUC=0,87, p=0,041). Таким образом, экскреция альбумина в суточной моче более 11 мг может служить предиктором развития ХБП у пациентов с высокой приверженностью лечению и коррекции факторов риска. Чувствительность 90,5%, специфичность 73,1% (p <0,05) (рис. 5.7).

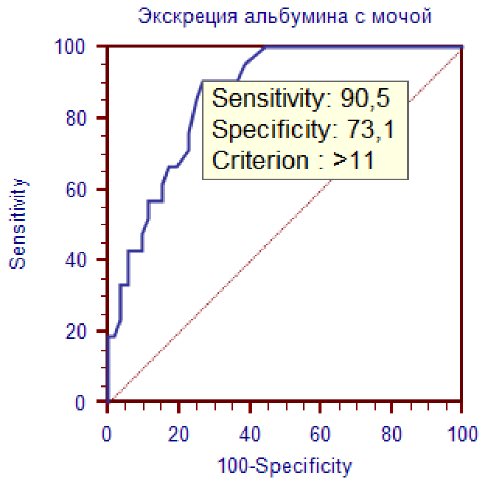

Рис. 5.7. ROC-кривая для экскреции альбумина с мочой, как предиктора развития ХБП.

При построении ROC-кривой для значений мочевой кислоты была получена точка отсечения 336 мкмоль/л (AUC=0,74, p=0,048). Таким образом, повышение мочевой кислоты более 336 мкмоль/л может служить предиктором развития ХБП у пациентов с высокой приверженностью лечению и коррекции факторов риска. Чувствительность 95,7%, специфичность 48,2% ($p < 0,05$) (рис. 5.8).

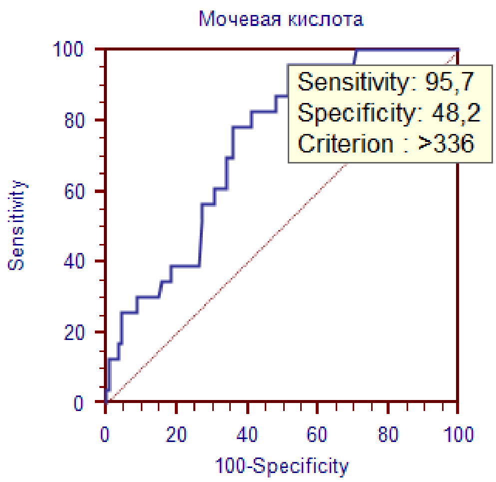

Рис.5.8. ROC-кривая для мочевой кислоты, как предиктора развития ХБП.

При проведении корреляционного анализа качественных показателей были получены прямые умеренной силы взаимосвязи между наличием поражения почек и ГЛЖ (r=0,31; *p*<0,05), полиморфизмом гена MTRR - генотипом G/G (r=0,30; *p*<0,05), полиморфизмом гена GNB3 в форме патологической гомозиготы - генотипом Т/Т (r=0,38; *p*<0,05), полиморфизмом гена PPARα в гетерозиготной форме - генотипом G/C (r=0,32; *p*<0,05) и в форме патологической гомозиготы – генотипом С/С (r=0,31; *p*<0,05). А также выявлена обратная умеренной силы взаимосвязь между наличием поражения почек и нормальным генотипом G/G гена PPARα (r=-0,47; *p*<0,05). По другим качественным показателям статистически значимых корреляционных взаимосвязей выявлено не было.

Таким образом, при проведении анализа качественных показателей прогностическую значимость подтвердили 9 показателей: уровень мочевой кислоты более 336 мкмоль/л, экскреция альбумина с мочой более 11 мг/сутки, уровень CAVI более 7,2, PWVcf более 12,3 м/с, наличие ГЛЖ, полиморфизм генов GNB3 в гомозиготной форме, MTRR в виде патологической гомозиготы, PPARα в гетерозиготной и патологической гомозиготной формах (рис. 5.9).

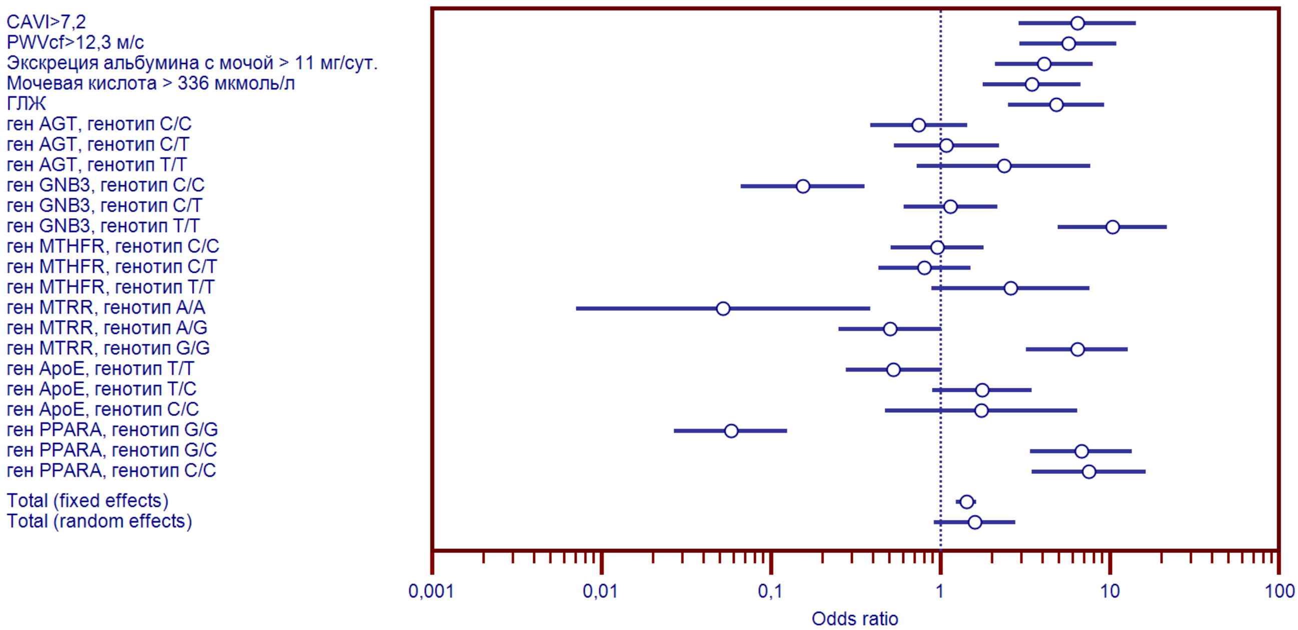

Рис. 5.9. Значимость предикторов развития поражения почек у пациентов при высокой приверженности лечению и ЗОЖ (*p*<0,001).

Таким образом, у пациентов с высокой приверженностью лечению и ЗОЖ предикторами развития ХБП является такой фактор риска развития ССЗ, как повышение уровня мочевой кислоты. При повышении уровня мочевой кислоты более 336 мкмоль/л риск развития ХБП увеличивается более, чем в 3 раза (ОШ=3,46, 95%ДИ=1,78-6,71). Кроме того, риск развития ХБП у пациентов с высокой приверженностью лечению и ЗОЖ увеличивается и при экскреции альбумина с мочой. При экскреции альбумина с мочой более 11 мг в сутки риск развития ХБП увеличивается в 4 раза (ОШ=4,06, 95%ДИ=2,09-7,89).

У пациентов с высокой приверженностью лечению и ЗОЖ риск развития ХБП статистически значимо увеличивается при наличии артериального ремоделирования. При повышении индекса CAVI более 7,2 шанс развития ХБП увеличивается более, чем в 6 раз (ОШ=6,41, 95%ДИ=2,89-14,23), при повышении PWVcf более 12,3 м/с – более, чем в 5 раз (ОШ=5,66, 95%ДИ=2,94-10,91).

Кроме того, риск развития ХБП у пациентов с высокой приверженностью лечению и ЗОЖ увеличивается и при наличии структурных изменений ЛЖ. Так при наличии ГЛЖ риск развития ХБП увеличивается более, чем в 4 раза (ОШ=4,82, 95%ДИ=2,51-9,28).

При оценке полиморфизма генов были получены следующие данные. При наличии полиморфизма гена GNB3 в форме патологической гомозиготы (генотип T/T) - шанс развития ХБП увеличивался в 10 раз (ОШ=10,34, 95%ДИ=4,91-21,79), при наличии полиморфизма гена MTRR в патологической гомозиготной форме (генотип G/G) – более, чем в 6 раз (ОШ=6,42, 95%ДИ=3,21-12,82), при наличии полиморфизма гена PPARα в форме патологической гомозиготы (генотип C/C) – почти в 8 раз (ОШ=7,47, 95%ДИ=3,21-17,37), а при наличии полиморфизма гена PPARα в гетерозиготной форме (генотип G/C) –в 6 раз (ОШ=6,78, 95%ДИ=3,21-14,34).

Таким образом, развитие ХБП у пациентов с высокой приверженностью лечению и ЗОЖ связано с уровнем мочевой кислоты и экскреции альбумина с мочой, с артериальным ремоделированием и с наличием полиморфизма генов. При этом риск развития поражения почек ассоциирован с повышением уровня мочевой кислоты более 336 мкмоль/л, с экскрецией альбумина с мочой более 11 мг в сутки, с более выраженной артериальной жесткостью, оцененной по повышению индекса CAVI более 7,2 и PWVcf более 12,3 м/с, а также с наличием полиморфизма гена MTRR в форме патологической гомозиготы и гена PPARα в гетерозиготной и патологической гомозиготной формах.

5.3. Предикторы развития субклинического поражения артерий у пациентов с высокой приверженностью лечению и здоровому образу жизни

В субанализ было включено 322 пациента. В конце исследования у 94 пациентов были выявлены изменения артерий, характерные для ПОМ. К критериям поражения артерий относились повышение PWVf $\geq$ 10 м/с и/или повышение индекса CAVI $\geq$ 9 и/или снижение ЛПИ менее 0,9. В зависимости от наличия изменений артерий пациенты были разделены на две группы. Первую группу составили 94 пациента с диагностированными в конце периода наблюдения признаками субклинического поражения артерий. Во вторую группу были включены 228 пациентов без изменений артериальной стенки по данным обследования в конце периода наблюдения.

При проведении анализа по группам в начале исследования были получены следующие данные. Пациенты с субклиническим поражением артерий были статистически значимо старше, чем пациенты без него: 47,77 [46,44; 49,1] лет против 44,81 [43,44; 46,19] лет (p<0,001).

Исходно пациенты в группах отличались по количеству курильщиков. Больше курильщиков статистически значимо было в первой группе – 30 пациентов (31,91%), чем во второй – 49 пациентов (21,49%) (p=0,049). При этом по количеству курильщиков в прошлом и индексу пачка/лет пациенты в группах не отличались.

Пациенты в группах в зависимости от субклинического поражения артерий исходно статистически значимо не отличались по основным клинико-демографическим характеристикам: полу, по среднему ИМТ, по количеству пациентов с ИМТ $\geq$ 25 кг/м^2, по количеству пациентов с ИМТ $\geq$ 30 кг/м^2, по среднему значению ОТ среди женщин и мужчин, по количеству женщин с ОТ более 88 см, по количеству мужчин с ОТ более 102 см, по средним уровням САД и ДАД, по пульсу, оцененным исходно на момент обследования, а также по количеству пациентов с достигнутыми целевыми уровнями САД и ДАД.

По основным факторам риска ССЗ, таким как отягощенная наследственность, низкая физическая активность, несоблюдение диетических рекомендаций, избыточное потребление соли, повышение ЧСС более 80 ударов в минуту, по средним показателям липидного спектра и количеству пациентов с достигнутыми целевыми уровнями липидов, по средним уровням глюкозы и гликированного гемоглобина, уровню мочевой кислоты и ТТГ каких-либо статистически значимых различий по группам также выявлено не было. Кроме того, в начале исследования не было статистически значимых различий в группах по средним баллам по шкале SCORE и SCORE2, а также по количеству пациентов в зависимости о категории ССР.

При проведении анализа исходной коморбидной патологии и постоянно принимаемой лекарственной терапии группы обследуемых на момент начала исследования статистически значимо на отличались.

Кроме того, исходно между группами обследуемых на момент начала исследования не было выявлено статистически значимых различий по показателям, отражающим структурно-функциональное состояние почек, артерий и сердца.

При проведении анализа через год наблюдения отмечена высокая приверженность пациентов лечению и ЗОЖ без статистически значимых различий между группами. На фоне высокой приверженности была отмечена положительная динамика по факторам риска ССЗ в обеих группах обследуемых. Было выявлено снижение средних уровней САД и ДАД, пульса, снижение ИМТ и уменьшение ОТ как у мужчин, так и у женщин, без статистически значимых различий между группами. Через год увеличилось количество пациентов с достигнутыми целевыми уровнями САД и ДАД также без статистически значимых различий между группами.

Через год наблюдения сохранялись выявленные ранее статистически значимые различия по возрасту: пациенты с поражением артерий были старше, чем пациенты без поражения артерий (p<0,001). Пациенты в группах также статистически значимо отличались по количеству курильщиков: 23,4% в первой группе против 13,16% во второй группе (p=0,024). При этом по количеству курильщиков в прошлом, индексу пачка/лет, а также по динамике данных показателей пациенты в группах не отличались.

Через год наблюдения пациенты в группах статистически значимо не отличались и по коморбидной патологии.

Также через год наблюдения отмечена положительная динамика по увеличению количества постоянно принимаемых лекарственных препаратов в обеих группах без каких-либо статистически значимых различий между группами.

Через год наблюдения не было выявлено каких-либо статистически значимых различий по показателям, отражающим структурно-функциональное состояние почек, артерий, сердца и по их динамике.

В конце периода наблюдения проведено обследование, по результатам которого проведен сравнительный анализ по группам. Период наблюдения составил 6,41±0,54 лет.

Сравнительная характеристика клинико-демографических показателей по группам в конце периода наблюдения представлена в таблице 5.17.

Таблица 5.17.

Клинико-демографическая характеристика пациентов в зависимости от субклинического поражения артерий в конце периода наблюдения (n=322)

Показатель	Первая группа Пациенты с поражением артерий (n=94)	Вторая группа Пациенты без поражения артерий (n=228)	*p*
Возраст, лет	**54,62 [53,19; 55,87]**	**51,46 [50,1; 52,84]**	**<0,001**
Пол, м/ж, абс./%	М 82/87,23%; Ж12/12,77%	М 178/78,07; Ж 50/21,93%	0,058
ИМТ, кг/м^2	27,34 [26,55; 28,02]	27,11 [26,51; 27,69]	0,158
ИМТ $\geq$ 25 кг/м^2, абс./%	63/67,02%	126/55,26%	0,052
ИМТ $\geq$ 30 кг/м^2, абс./%	32/34,04%	71/31,14%	0,612
ОТ у женщин, см	89,3 [86,39; 92,21]	88,35 [86,23; 90,47]	0,865
ОТ у женщин > 88 см, абс./%	4/33,33%	14/28%	0,715
ОТ у мужчин, см	93,35 [90,5; 95,17]	89,11 [86,14; 91,87]	0,152
ОТ у мужчин > 102 см, абс./%	22/23,40%	36/15,79%	0,106
САД, мм рт.ст.	123,66 [121,63; 125,71]	122,04 [120,30; 124,35]	0,141
Целевой уровень САД, абс./%	74/78,72%	183/80,26%	0,755
ДАД, мм рт.ст.	80,77 [79,24; 82,29]	79,51 [77,93; 81,12]	0,294
Целевой уровень ДАД, абс./%	68/72,34%	169/74,12%	0,742
Пульс, уд. в мин.	67,31 [65,19; 69,43]	66,57 [63,27; 68,79]	0,157

В конце периода наблюдения между группами сохранялись выявленные ранее статистически значимые различия по возрасту. Пациенты первой группы были старше, чем пациенты второй группы (p<0,001). При этом группы не различались по полу. К концу периода наблюдения в обеих группах отмечена положительная динамика по снижению уровня САД и ДАД, пульса, ИМТ, ОТ у мужчин и у женщин, по количеству пациентов с достигнутыми целевыми уровнями АД. При этом каких-либо статистически значимых различий между группами по данным показателям, а также по их динамике выявлено не было.

В конце исследования проведен анализ факторов риска ССЗ по группам обследуемых. Сравнительная характеристика факторов риска ССЗ представлена в таблице 5.18.

Таблица 5.18.

Характеристика факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов в зависимости от субклинического поражения артерий в конце периода наблюдения (n=322)

Показатель	Первая группа Пациенты с поражением артерий (n=94)	Вторая группа Пациенты без поражения артерий (n=228)	*p*
Отягощенная наследственность, абс./%	75/79,79%	170/74,56%	0,318
Курение, абс./%	**20/21,28%**	**28/12,28%**	**0,040**
Курение в прошлом, абс./%	20/21,28%	35/15,35%	0,199
Индекс курения пачка/лет	15,03 [12,94; 17,61]	13,21 [11,87; 18,31]	0,823
Злоупотребление алкоголем, абс./%	2/2,13%	3/1,32%	0,593
Низкая физическая активность, абс./%	36/38,30%	73/32,02%	0,075
Несоблюдение диетических рекомендаций, абс./%	38/40,43%	77/33,77%	0,258
Избыточное потребление соли, абс./%	15/15,95%	25/10,96%	0,217
Субъективное наличие хронического стресса, абс./%	19/20,21%	29/12,72%	0,087
ЧСС> 80 уд./мин в покое, абс./%	5/5,32%	10/4,39%	0,718
ОХС, ммоль/л	4,82 [4,54; 5,09]	4,74 [4,38; 5,09]	0,588
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,87 [2,51; 3,22]	2,79 [2,32; 2,93]	0,462

Целевой уровень ХС ЛПНП в зависимости от ССР, абс./%	56/59,57%	119/52,19%	0,227
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,29 [1,14; 1,35]	1,31 [1,06; 1,42]	0,566
Целевой уровень ХС ЛПВП, абс./%	58/61,70%	141/61,84%	0,982
ХС неЛПВП, ммоль/л	3,51 [3,32; 3,78]	3,42 [3,22; 3,61]	0,881
ТГ, ммоль/л	**1,67 [1,37; 1,96]**	**1,26 [0,93; 1,61]**	**0,041**
Целевой уровень ТГ, абс./%	40/42,56%	124/54,39%	0,054

Пациенты в группах в зависимости от субклинического поражения артерий статистически значимо отличались по количеству курильщиков: 21,28% в первой группе против 12,28% во второй группе (p=0,040). При этом на момент окончания исследования пациенты в группах не отличались по количеству курильщиков в прошлом, по индексу пачка/лет и по динамике курения. Кроме того, при проведении анализа было выявлено, что в группе пациентов с поражением артерий статистически значимо был выше уровень триглицеридов (p=0,041), при этом без каких-либо различий по динамике уровня ТГ и количеству пациентов с достигнутыми целевыми уровнями.

По другим факторам риска ССЗ, а также по динамике представленных показателей каких-либо статистически значимых различий в группах в зависимости от наличия поражения артерий выявлено не было.

Проведен анализ коморбидной патологии в конце периода наблюдения. Структура коморбидной патологии у пациентов по группам в зависимости от субклинического поражения артерий представлена в таблице 5.19.

Таблица 5.19.

Характеристика коморбидной патологии у пациентов по группам в зависимости от субклинического поражения артерий в конце исследования (n=322)

Показатель	Первая группа Пациенты с поражением артерий	Вторая группа Пациенты без	*p*

	(n=94)	поражения артерий (n=228)	
АГ, абс./%	85/90,43%	190/83,33%	0,102
Нестенозирующий атеросклероз, абс./%	63/67,02%	130/57,02%	0,096
Стенозирующий атеросклероз периферических артерий, абс./%	1/1,06%	2/0,88%	0,875
СД, абс./%	**13/13,83%**	**13/5,70%**	**0,015**
ХБП, абс./%	**14/14,89%**	**13/5,70%**	**0,007**
ОНМК, абс./%	0/0%	4/1,75%	0,197
ТИА, абс./%	1/1,06%	0/0%	0,119
ИБС, абс./%	15/15,96%	24/10,53%	0,083
Стабильная стенокардия, абс./%	13/13,83%	23/10,09%	0,333
ИМ, абс./%	2/2,13%	1/0,44%	0,152
ЧКВ, абс./%	1/1,06%	1/0,44%	0,517
КШ, абс./%	1/1,06%	1/0,44%	0,517
ФП/ТП, абс./%	2/2,13%	2/0,88%	0,358
Другие НРС, абс./%	9/9,57%	9/3,95%	0,073
ХСН, абс./%	2/2,13%	2/0,88%	0,358
МКБ, абс./%	8/8,51%	15/6,58%	0,507
Подагра, абс./%	4/4,26%	3/1,32%	0,101
Бронхиальная астма, абс./%	1/1,06%	4/1,75%	0,649
ХОБЛ, абс./%	4/4,26%	3/1,32%	0,101
Перенесенная НКВИ, абс./%	45/47,87%	93/40,79%	0,243
Перенесенная пневмония на фоне НКВИ, абс./%	**8/8,51%**	**7/3,07%**	**0,036**
Заболевания ЩЖ, абс./%	8/8,51%	10/4,39%	0,143
Заболевания желудка и ДПК, абс./%	4/4,26%	10/4,39%	0,959
Заболевания печени и ЖП, абс./%	8/8,51%	13/5,7%	0,354

ЗНО, абс./%	6/6,38%	8/3,51%	0,251
Анемия, абс./%	3/3,19%	5/2,19%	0,601

Пациенты в группах статистически значимо отличались по частоте встречаемости СД: 13,83% в группе с поражением артерий против 5,70% в группе без него (p=0,015), ХБП: 14,89% в первой группе против 5,70% во второй группе (p=0,007). Кроме того, пациенты первой группы имели в анамнезе статистически значимо более высокую частоту перенесенной вирусной пневмонии на фоне НКВИ (p=0,036). При этом по частоте перенесенной НКВИ пациенты в группах не отличались.

По другой коморбидной патологии пациенты в группах не имели каких-либо статистически значимых различий.

Проведена оценка структуры постоянной лекарственной терапии, принимаемой пациентами в конце исследования. Полученные данные представлены в таблице 5.20.

Таблица 5.20.

Структура постоянной терапии по группам в зависимости от субклинического поражения артерий в конце исследования (n=322)

Показатель	Первая группа Пациенты с поражением артерий (n=94)	Вторая группа Пациенты без поражения артерий (n=228)	p
ИАПФ, абс./%	29/30,85%	59/25,88%	0,363
АРА, абс./%	56/59,57%	131/57,46%	0,727
БАБ, абс./%	40/42,55%	88/38,6%	0,510
Антиаритмические препараты, абс./%	9/9,57%	9/3,95%	0,073
Антагонисты кальция, абс./%	38/40,43%	68/29,82%	0,066
Диуретики, абс./%	37/39,36%	67/29,39%	0,082
Липидкоррегирующие препараты, абс./%	56/59,57%	147/64,47%	0,408
Антиагреганты, абс./%	15/15,96%	24/10,53%	0,083

Антикоагулянты, абс./%	2/2,13%	2/0,88%	0,358
Сахароснижающие препараты, абс./%	**13/13,83%**	**13/5,70%**	**0,015**
Фиксированные комбинации препаратов, абс./%	69/73,40%	169/74,12%	0,894

Пациенты в группах в зависимости от субклинического поражения артерий статистически значимо не различались по постоянно принимаемой терапии, за исключением сахароснижающей с большим значением в группе пациентов с поражением артерий, что связано с большей частотой встречаемости СД в этой группе. По динамике показателей группы также не отличались.

Проведен анализ показателей функционального состояния почек у пациентов по группам в конце исследования. Характеристика показателей представлена в таблице 5.21.

Таблица 5.21.

Сравнительная характеристика показателей, отражающих функциональное состояние почек, у пациентов по группам в зависимости от субклинического поражения артерий в конце исследования (n=322)

Показатель	Первая группа Пациенты с поражением артерий (n=94)	Вторая группа Пациенты без поражения артерий (n=228)	*p*
Креатинин сыворотки, мкмоль/л	75,44 [72,67; 78,2]	75,27 [70,84; 79,7]	0,726
СКФ (CKD-EPIcre), мл/мин/1,73м^2	95,48 [92,46; 98,5]	97,44 [92,85; 102]	0,335
Цистатин С, нг/мл	931,71 [883,48; 981,94]	903,83 [834,46; 973,2]	0,425
СКФ (CKD-EPIcys), мл/мин/1,73м^2	88,48 [83,28; 93,68]	90,83 [83,46; 98,20]	0,512
NGAL, пг/мл	1,65 [1,32; 1,98]	1,48 [1,23; 1,73]	0,670
Экскреция альбумина с мочой, мг/сут.	13,21 [9,01; 17,42]	16,50 [8,7; 24,3]	0,541

Мочевая кислота, мкмоль/л	333,67 [298,97; 368,36]	332,38 [272,61; 392,14]	0,389

Пациенты в группах статистически значимо не отличались по показателям, отражающим функциональное состояние почек, а также по их динамике.

У пациентов с признаками поражения артерий был выявлен статистически значимый более высокий уровень глюкозы плазмы натощак без каких-либо различий по его динамике (рис.5.10).

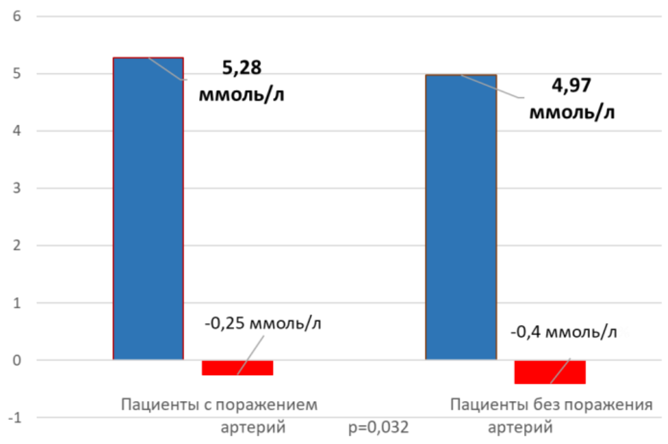

Рис.5.10. Анализ уровня глюкозы плазмы натощак и его динамики по группам обследуемых в конце периода наблюдения.

При проведении лабораторных исследований были выявлены статистически значимые различия в группах по уровню NT-proBNP. Оказалось, что в группе с субклиническим поражением артерий уровень NT-proBNP был выше, чем в группе него (рис.5.11).

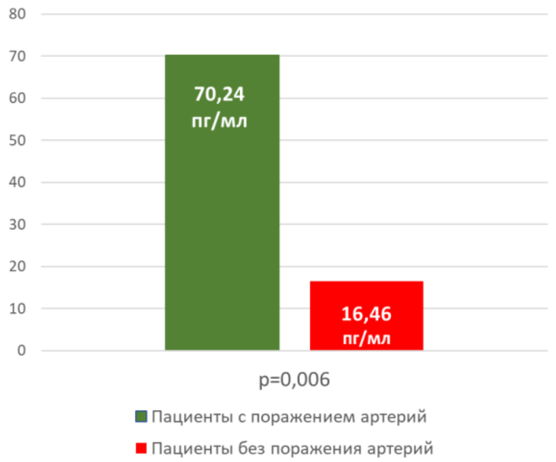

Рис.5.11. Анализ уровня NT-proBNP по группам обследуемых в конце периода наблюдения.

В конце исследования был проведен анализ показателей, отражающих состояние артериальной стенки, по группам в зависимости от субклинического поражения артерий.

Сравнительная характеристика показателей представлена в таблице 5.22.

Таблица 5.22.

Характеристика показателей, отражающих состояние артериальной стенки, по группам в конце исследования (n=322)

Показатель	Первая группа Пациенты с поражением артерий (n=94)	Вторая группа Пациенты без поражения артерий (n=228)	*p*
ТИМ, мм	**0,99 [0,91; 1,02]**	**0,93 [0,89; 0,96]**	**<0,001**
R-ABI (ЛПИ справа)	1,11 [1,09; 1,12]	1,11 [1,09; 1,12]	0,362
L-ABI (ЛПИ слева)	1,13 [1,12; 1,14]	1,13 [1,09; 1,14]	0,252
R-PWV, м/с	13,37 [13,03; 13,7]	13,02 [12,67; 13,38]	0,072
L-PWV, м/с	13,06 [12,8; 13,31]	12,81 [12,48; 13,13]	0,059
B-PWV, м/с	6,87 [6,67; 7,07]	6,68 [6,48; 6,88]	0,122
C-PWV, м/с	5,71 [5,13; 6,26]	5,63 [5,02; 6,23]	0,597
PWVao, м/с	**9,08 [8,51; 9,65]**	**5,65 [5,44; 5,86]**	**<0,001**
PWVcf, м/с	**13,99 [13,36; 14,63]**	**8,18 [8,02; 8,35]**	**<0,001**
R-AI	1,04 [1,01; 1,07]	1,01 [0,98; 1,05]	0,121
CAVI	**7,57 [7,43; 7,71]**	**7,29 [7,18; 7,42]**	**0,004**
RB-UT	179,70 [172,05; 187,31]	170,64 [163,05; 178,23]	0,064
LB-UT	175,98 [169,24; 182,72]	168,13 [159,22; 176,32]	0,052
RA-UT	147,03 [144,46; 149,59]	144,96 [141,01; 146,91]	0,055
LA-UT	144,71 [141,89; 147,53]	144,57 [141,79; 147,36]	0,715
RB-%MAP	49,39 [48,72; 50,07]	50,16 [49,44; 50,89]	0,116
LB-%MAP	48,95 [48,33; 49,57]	49,58 [48,97; 50,20]	0,150
RA-%MAP	37,56 [36,05; 38,11]	37,87 [37,17; 38,57]	0,643
LA-%MAP	37,81 [36,07; 38,94]	38,18 [37,53; 38,82]	0,193

Пациенты с поражением артерий имели статистически значимо большие значения PWVcf, PWVao, и индекса CAVI. При этом по динамике данных показателей статистически значимые различия были отмечены только по PWVao и PWVcf (p<0,001 и p<0,001 соответственно). Среди пациентов с поражением артерий данные показатели в течение исследования повысились, тогда как в группе пациентов без поражения артерий было отмечено их снижение. Также в первой группе в конце периода наблюдения ТИМ была статистически значимо больше, чем во второй группе (p<0,001), при этом различий по динамике не было. По другим показателям, отражающим состояние артериальной стенки, а также по их динамике каких-либо статистически значимых различий получено не было.

В конце периода наблюдения проведен анализ показателей, характеризующих структурно-функциональное состояние сердца, у пациентов по группам в зависимости от субклинического поражения артерий.

Характеристика показателей представлена в таблице 5.23.

Таблица 5.23.

Характеристика показателей, отражающих структурно-функциональное состояние сердца, по группам в зависимости от субклинического поражения артерий (n=322)

Показатель	Первая группа Пациенты с поражением артерий (n=94)	Вторая группа Пациенты без поражения артерий (n=228)	*p*
ТЗСЛЖ, см	1,1 [1,08; 1,13]	1,09 [1,06; 1,12]	0,593
МЖП, см	1,09 [1,06; 1,13]	1,08 [1,05; 1,11]	0,868
ММЛЖ, г	212,96 [201,50; 224,42]	209,91 [198,70; 221,12]	0,906
ИММЛЖ, г/ППТ, г/м^2	105,99 [101,55; 110,40]	103,70 [99,09; 108,31]	0,672
ИММЛЖ, г/м^{2,7}	49,81 [47,12; 50,52]	47,98 [45,76; 49,11]	0,714
ОТС, абс.	0,46 [0,43; 0,48]	0,46 [0,44; 0,49]	0,824
ГЛЖ, абс./%	8/8,51%	19/8,33%	0,959
Объем ЛП, мл	46,17 [44,29; 49,11]	45,09 [44,15; 47,9]	0,853

Объем ЛП/ППТ, мл/м^2	25,28 [24,52; 26,03]	25,23 [24,57; 25,89]	0,756
ДДЛЖ, абс./%	13/13,83%	22/9,65%	0,274
ФВ ЛЖ (Simpson), %	64,33 [63,01; 65,66]	65,2 [64,23; 66,18]	0,867

Пациенты в группах в зависимости от субклинического поражения артерий по показателям, отражающим структурно-функциональное состояние сердца, а также по их динамике статистически значимо не отличались.

Проведен анализ полиморфизмов генов, как возможных предикторов развития поражения артерий, у пациентов по группам в конце периода наблюдения. Общая частота встречаемости патологического полиморфизма среди пациентов с поражением артерий составила 20,1%. Полученные данные представлены в таблице 5.24.

Таблица 5.24.

Частота встречаемости полиморфизма генов у пациентов в зависимости от субклинического поражения артерий (n=322)

Полиморфизм гена	Генотип	Первая группа Пациенты с поражением артерий (n=94)	Вторая группа Пациенты без поражения артерий (n=228)	p	p_{mg}
AGT, абс./%	C/C	68/72,34%	158/69,3%	0,588	0,076
	C/T	18/19,15%	62/27,19%	0,129	
	T/T	8/8,51%	8/3,51%	0,061	
GNB3, абс./%	C/C	37/39,36%	115/50,44%	0,071	0,082
	C/T	41/43,62%	91/39,91%	0,539	
	T/T	16/17,02%	22/9,65%	0,063	
MTHFR, абс./%	C/C	41/43,62%	114/50%	0,298	0,140
	C/T	45/47,87%	106/46,49%	0,822	
	T/T	8/8,51%	8/3,51%	0,061	
MTRR, абс./%	**A/A**	**14/14,89%**	**76/33,33%**	**<0,001**	**<0,001**
	A/G	**26/27,66%**	**103/45,18%**	**0,004**	

	G/G	**54/57,45%**	**49/21,49%**	**<0,001**	
ApoE, абс./%	T/T	63/67,02%	164/71,93%	0,380	0,407
	T/C	23/24,47%	53/23,25%	0,815	
	C/C	8/8,51%	11/4,82%	0,202	
PPARα, абс./%	G/G	64/68,09%	177/77,63%	0,073	**<0,001**
	G/C	11/11,7%	46/20,18%	0,071	
	C/C	**19/20,21%**	**5/2,19%**	**<0,001**	

Пациенты в группах статистически значимо не отличались по частоте встречаемости полиморфизма генов AGT, GNB3, MTHFR и ApoE. При оценке генотипов полиморфизма гена MTRR пациенты статистически значимо отличались в группах с большей частотой встречаемости генотипа G/G среди пациентов с поражением артерий (p<0,001). При этом частота встречаемости полиморфизма этого гена в форме нормальной гомозиготы и в гетерозиготной форме была выше в группе без признаков поражения артерий (p<0,001 и p<0,001 соответственно). Изменения артериальной стенки были связаны и с наличием полиморфизма гена PPARα в форме патологической гомозиготы. У пациентов первой группы частота встречаемости генотипа С/С была статистически значимо выше, чем во второй группе (p<0,001). При этом по частоте встречаемости полиморфизма этого гена в гетерозиготной форме и в форме нормальной гомозиготы группы статистически значимо не различались.

При проведении корреляционного анализа были получены следующие данные: выявлены прямые умеренной силы взаимосвязи между наличием поражения артерий и возрастом (r=0,3; p<0,05), CAVI (r=0,35; p<0,05), PWVao (r=0,61; p<0,05), уровнем NT-proBNP (r=0,35; p=0,006). Статистически значимых корреляционных взаимосвязей между наличием поражения артерий и ТИМ, уровнем глюкозы, уровнем ТГ выявлено не было.

При сравнительном анализе между группами статистически значимые различия были получены по 4 количественным клинико-анамнестическим и лабораторно-инструментальным показателям, рассматриваемым как кандидаты-предикторы развития субклинического поражения артерий. При проведении логистического регрессионного анализа прогностическую значимость показали все 4 количественных показателя: возраст, PWVao, CAVI и NT-proBNP. AUC для всех предикторов составила 0,87 (p=0,033), общая диагностическая эффективность составила 78,58 % (p<0,05).

При построении ROC-кривой для значений возраста была получена точка отсечения 52 года (AUC=0,62, p=0,033). Таким образом, возраст старше 52 лет может служить предиктором развития поражения артерий у пациентов с высокой приверженностью лечению и коррекции факторов риска. Чувствительность 63,2%, специфичность 55,6% (p <0,05) (рис. 5.12).

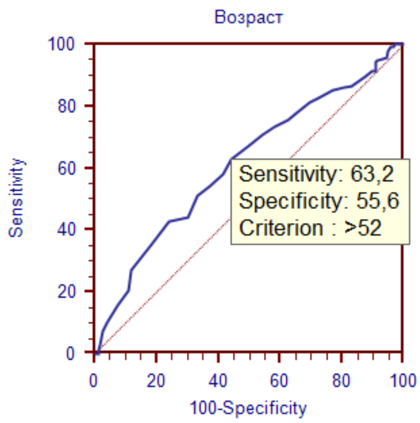

Рис.5.12. ROC-кривая для возраста, как предиктора развития поражения артерий.

При построении ROC-кривой для значений CAVI была получена точка отсечения 7,1 (AUC=0,60, p=0,033). Таким образом, CAVI>7,1 может служить предиктором развития субклинического поражения артерий у пациентов с высокой приверженностью лечению и коррекции факторов риска. Чувствительность 65,7%, специфичность 50,3% (p <0,05) (рис. 5.13).

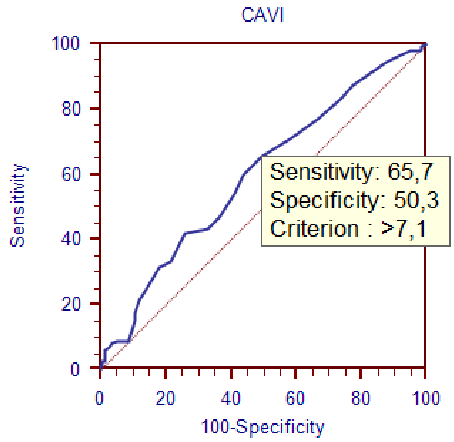

Рис.5.13. ROC-кривая для CAVI1, как предиктора развития поражения артерий.

При построении ROC-кривой для значений PWVao была получена точка отсечения 7 м/с (AUC=0,85, p=0,022). Таким образом, PWVao более 7 м/с может служить предиктором развития субклинического поражения артерий у пациентов с высокой приверженностью лечению и коррекции факторов риска. Чувствительность 70,8%, специфичность 87,5% (p <0,05) (рис. 5.14).

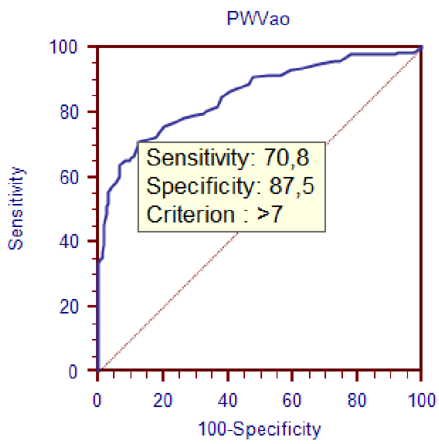

Рис.5.14. ROC-кривая для PWVao, как предиктора развития поражения артерий.

При построении ROC-кривой для значений NT-proBNP была получена точка отсечения 75 пг/мл (AUC=0,62, p=0,043). Таким образом, уровень NT-proBNP более 75 пг/мл может служить предиктором развития субклинического поражения артерий у пациентов с высокой приверженностью лечению и коррекции факторов риска. Чувствительность 28,0%, специфичность 98,9% (p <0,05) (рис. 5.15).

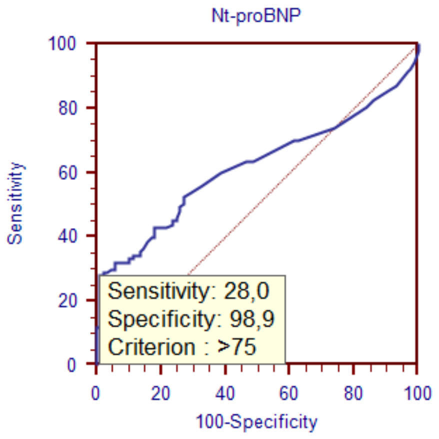

Рис.5.15. ROC-кривая для уровня NT-proBNP, как предиктора развития поражения артерий.

При проведении корреляционного анализа качественных показателей были получены прямые умеренной силы взаимосвязи между наличием поражения артерий и полиморфизмом гена MTRR - генотипом G/G (r=0,35; $p<0,05$), полиморфизмом гена PPARα - генотипом C/C (r=0,30; $p<0,05$). По остальным качественным показателям статистически значимых корреляционных взаимосвязей выявлено не было.

Таким образом, при анализе качественных показателей прогностическую значимость подтвердили 6 показателей: возраст старше 52 лет, индекс CAVI более 7,1, PWVao более 7 м/с, уровень NTproBNP более 75 пг/мл, присутствие полиморфизмов генов MTRR в патологической гомозиготной форме и гена PPARα в виде патологической гомозиготы (рис.5.16).

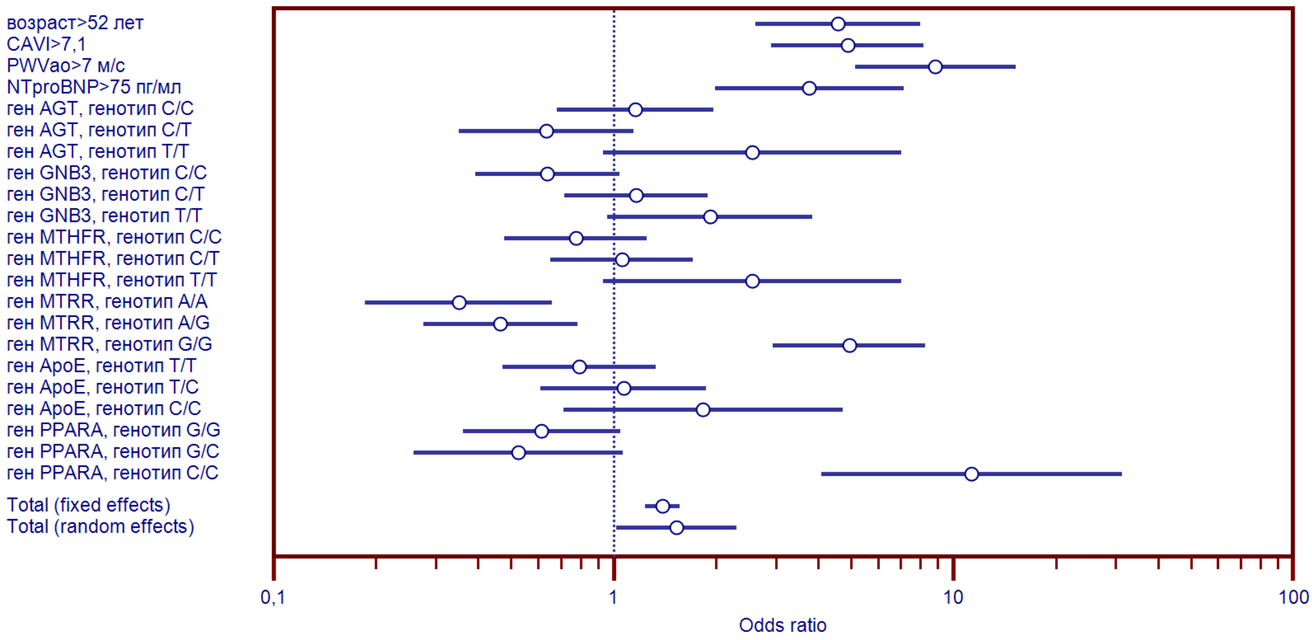

Рис.5.16. Значимость предикторов развития субклинического поражения артерий у пациентов при высокой приверженности лечению и ЗОЖ (p<0,001).

Таким образом, среди общих факторов риска развития ССЗ наиболее значимым у пациентов с высокой приверженностью является возраст. Шанс развития поражения артерий увеличивается более, чем в 4 раза (ОШ=4,57, 95%ДИ=2,61-7,99) при возрасте старше 52 лет.

У пациентов с высокой приверженностью риск развития субклинического поражения артерий статистически значимо увеличивается при повышении уровня NTproBNP даже в пределах референсных значений. При повышении NTproBNP более 75 пг/мл шанс развития изменений артериальной стенки увеличивается почти в 4 раза (ОШ=3,77, 95%ДИ=1,99-7,13).

Кроме того, риск развития поражения артерий, как органов мишеней, у пациентов с высокой приверженностью лечению и ЗОЖ увеличивается и при наличии артериальной жесткости. При повышении CAVI более 7,1 шанс развития поражения артерий увеличивается почти в 5 раз (ОШ=4,88, 95%ДИ=2,92-8,18), а при повышении PWVao более 7 м/с – почти в 9 раз (ОШ=8,84, 95%ДИ=5,13-15,24).

При наличии у пациента патологической гомозиготной формы гена MTRR (генотип G/G) шанс развития поражения артерий увеличивался почти в 5 раз (ОШ=4,93, 95%ДИ=2,85-8,56), при наличии полиморфизма гена PPARα в форме патологической гомозиготы (генотип C/C) – больше, чем в 11 раз (ОШ=11,30, 95%ДИ=4,08-31,31).

Таким образом, субклиническое поражение артерий у пациентов с высокой приверженностью лечению и ЗОЖ связано с возрастом; с уровнем NTproBNP и с наличием полиморфизма генов. При этом риск развития структурно-функциональных изменений артерий ассоциирован с возрастом старше 52 лет; с уровнем NTproBNP более 75 пг/мл, с более выраженной артериальной жесткостью, оцененной по повышению индекса CAVI более 7,1 и PWVao более 7 м/с, с наличием полиморфизма генов MTRR и PPARα в форме патологической гомозиготы.

ОБСУЖДЕНИЕ

Основное направление темы диссертации – определение подходов к улучшению первичной профилактики ССЗ и смертельных исходов у лиц трудоспособного возраста. Выбор направления обусловлен тем, что трудоспособный контингент составляет 50% мирового населения иобеспечивает наполнение валового национального дохода, одного из основных макроэкономических показателей развития страны [16, 407, 408].

Высокий уровень смертности в трудоспособном возрасте неизбежно приведет к увеличению количества потерянных лет жизни, а значит и к снижению продолжительности жизни [7]. Для решения этой проблемы в 2019 году в рамках Национального проекта «Здравоохранение» стартовал Федеральный проект «Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями», целью которого было снижение частоты развития ССЗ на 25% к 2024 году, прежде всего, среди трудоспособного населения России.

Имеются статистические данные о том, что в 2016 году доля лиц умерших в трудоспособном возрасте составила 23%, в 2021 году – около 30%, при этом среди них 80% мужчин. В структуре причин смертности среди трудоспособного населения России основными причинами на протяжении ряда лет являются болезни системы кровообращения (около 30%), среди них ИБС составляет 46% [41].

Следовательно, первичная профилактика ССЗ среди лиц трудоспособного возраста является стратегической задачей здравоохранения Российской Федерации, решение которой окажет значительное влияние не только на показатели увеличения продолжительности жизни, но на социально-экономическое развитие страны.

Идея создания модели высокой приверженности лечению и компонентам ЗОЖ среди лиц трудоспособного возраста возникла по двум соображениям. С одной стороны, в РКИ, которые представляют собой модель высокой приверженности определенному виду лечения в определенной популяции больных, даже не смотря на эти ограничения, доказано снижение не только риска развития ИМ, инсульта, ХСН, но и общей и сердечно-сосудистой смертности [153, 161, 320]. С другой стороны, в некоторых популяциях трудоспособного населения, задействованных в работе ряда промышленных объектов, уже созданы условия работодателем для выполнения рекомендаций ЗОЖ и коррекции факторов ССР, которые косвенно связаны со снижением стабильно высокой заработной платы, лишением или уменьшением премий и даже увольнениями, что в некоторых случаях уже определено контрактом. Известно, что финансовые стимулы играют важную роль в повышении приверженности лечению [56].

Для обеспечения высокой приверженности лечению мы использовали не только уже имеющуюся финансовую мотивацию, но и такие приемы, как применение фиксированных комбинаций, включающих не только антигипертензивные препараты, но и статины, позволяющие обеспечить достижение целевых показателей АД и липидного спектра [326, 336]. Имеются сведения о том, что использование фиксированных комбинаций препаратов, улучшая приверженность лечению, обеспечивает снижение на 10% ОР смертности от всех причин (95%ДИ=0,81-1.00), более выраженное в первичной профилактике ССЗ [311].

Также для обеспечения и поддержания высокой приверженности лечению мы использовали приемы мотивационного собеседования и поведенческого консультирования. Мета-анализ наблюдательных исследований Zomahoun H.T.V. et al. подтвердил, что величина эффекта мотивационного консультирования для повышения приверженности лечению статистически значимая и высокая, особенно для больных, перенесших инфаркт миокарда - 0,12 (95%ДИ=0,05-0,20, I2=1%) [440]. Но влияние мотивационного консультирования на приверженность лечению зависит от используемых приемов: очно или по телефону (онлайн), с более высоким эффектом при первом варианте, уровню воздействия (продолжительность, количество сеансов) и характеристикам консультанта [298].

Мы также для повышения приверженности лечению использовали прием обучения пациентов. Были использованы и индивидуальные, и групповые очные занятия, а также в виде вебинаров. Главный постулат обучения больных – донести информацию о том, что умение управлять своим здоровьем, это не только улучшение качества жизни, но и улучшение прогноза и увеличение продолжительности жизни [102]. На протяжении всего периода наблюдения (в среднем 6 лет) мы нередко повторяли обучающие циклы, что по данным литературы, говоря о длительности обучения, улучшают грамотность больных и приверженность лечению, чем короткие занятия [351].

В нашем исследовании для объективной оценки приверженности лечению мы использовали одновременно 3 метода у каждого обследуемого: ведение дневника самоконтроля приема препаратов, а также ведение дневника с указанием клинико-лабораторных показателей (ежедневным контроль в покое АД, ЧСС, а также измерение веса, ОТ, расчет длительности физической нагрузки в минутах, у некоторых больных – глюкоза капиллярной крови натощак утром глюкометром) и модифицированный опросник Мориски-Грина.

По данным литературы имеются сведения о том, что комбинированный подход к оценке приверженности лечению обладает большей объективностью и точностью [26, 140]. Ведение только дневника приема препаратов или самоконтроля клинических показателей, как единственный метод оценки приверженности не приводит к контролю АД и других показателей [185, 380].

Среди более, чем 45 опросников-шкал для контроля приверженности лечению, мы выбрали модифицированный опросник Мориски-Грина (8-item Morisky Medication Adherence Scale — MMAS-8) [271], несмотря на его не высокие показатели чувствительности и отрицательной прогностической значимости. Аргументом его использования стали данные о том, что модифицированный опросник Мориски-Грина обладает высокой надежной и прогностической значимостью в определении приверженности не только у больных АГ, но и пациентов с коморбидной патологией, такой как сахарный диабет, бронхиальная астма, которые нередко сопутствуют ССЗ [175, 332].

При планировании настоящего исследования достаточно трудным был выбор компонентов ЗОЖ для их коррекции и других немедикаментозных вмешательств, которые бы при высокой приверженности к ним обеспечили профилактику ПОМ и ССЗ.

Структура компонентов ЗОЖ, обеспечивающая снижение ОР ССЗ и преждевременной смерти, была определена ВОЗ в 1999 году [410]. Она включает отсутствие или отказ от курения, исключение низкой физической активности и нездорового рациона питания, а также чрезмерного потребления алкоголя.

В Российской Федерации уже в течение 10 лет проводится эпидемиологическое проспективное исследование ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России), в котором оцениваются 7 компонентов здорового образа жизни (курение, употребление алкоголя, уровень физической активности, потребление овощей, фруктов и соли, ИМТ/ОТ, контроль АД) с определенными целевыми значениями с целью изучения приверженности к ним и снижения частоты развития кардиоваскулярных заболеваний [32].

Поэтому и в наше исследование мы включили аналогичные 7 показателей ЗОЖ с этими же целевыми значениями, достижение которых будет соответствовать высокой приверженности немедикаментозным рекомендациям.

Социально-экономическая и политическая обстановка в стране и мире определяет необходимость оценки психологических факторов, особенно стресса, с позиций риска развития ССЗ, а отсутствие их, включения, как компонента ЗОЖ. Так в обзоре Xu W. et al. особое внимание уделяется роли рабочего стресса, депрессии, тревоги и социальной поддержки, как ФР развития ИБС, а также влиянию психологических вмешательств, как методов ее профилактики [421].

В мета-анализе 15 наблюдательных исследований было определено влияние психологического дистресса на частоту развития ССЗ, таких как ФП, острый коронарный синдром (ОКС), ИБС, периферический атеросклероз, сердечная недостаточность, и смертельных исходов [139]. Были выявлены следующие взаимосвязи: те, кто сообщает о высоком психологическом стрессе, на 28% имеют больший ОР ССЗ по сравнению с теми, у кого низкий уровень или вообще его нет.

Стресс, связанный с работой, также негативно влияет на риск развития ССЗ [121].

Поэтому при планировании нашей работы мы также определили необходимость оценки уровня профессионального стресса с помощью опросника трудового стресса Ч. Спилбергера в адаптации А. Б. Леоновой и С. Б. Величковской [390] с целью изучения его, как предиктора развития ПОМ и АКС.

Рекомендации Европейского общества кардиологов 2021 года по профилактике ССЗ пропагандируют психотерапевтическое управление стрессом для улучшения сердечно-сосудистых исходов и снижения симптомов стресса у пациентов с атеросклеротическими заболеваниями (рекомендация класса IIa, уровень доказательств B) [392]. В нашей работе у 22,3% участников исследования мы определили наличие хронического стресса, но возможности использовать психотерапевтические вмешательства мы не имели.

Включение перенесенной НКВИ в наше исследование, как предиктора-кандидата развития ПОМ и ССЗ, было определено результатами большого количества мета-анализов наблюдательных исследований, в которых «long-COVID-19» увеличивал риск развития не только ССЗ, но смертельных исходов [91, 352].

Интегральная оценка приверженности к немедикаментозным рекомендациям считается одним из сложных и дискуссионных вопросов [291, 343].

ВОЗ и Европейское общество кардиологов предложили интегральный индекс приверженности ЗОЖ в первичном звене здравоохранения [393, 409]. Для расчета данного индекса рекомендуется использовать следующие целевые показатели компонентов ЗОЖ, обеспечивающего улучшение прогноза:

— отсутствие курения;

— потребление овощей и фруктов ежедневно не менее 400 г;

— адекватная физическая активность (не менее 150 мин умеренной или 75 мин интенсивной физической нагрузки в неделю);

— нормальное (не выше 5 г в сутки) потребление соли;

— употребление алкоголя не более 168 г чистого этанола в неделю для мужчин и не более 84 г для женщин.

Объединенная оценка степени выраженности приверженности компонентам ЗОЖ определялась, как:

— удовлетворительная — отсутствие курения, при этом может быть низкая приверженность одному из компонентов ЗОЖ (недостижение целевых значений одного из индикаторов);

— высокая — отсутствие курения при наличии высокой приверженности ко всем компонентам ЗОЖ (достижение целевых значений всех индикаторов).

Этот интегральный индекс приверженности ЗОЖ был использован в российской популяции и оценен с позиций риска развития ССЗ.

С.А. Шальнова и соавт. показали, что в Российской популяции удовлетворительная приверженность ЗОЖ, рассчитанная по интегральному ИПЗОЖ, выявлялась в популяции 25-64 лет у 49,6% населения, высокая – у 16,7%. [44]. Авторами был проведен анализ взаимосвязи приверженности компонентам ЗОЖ с риском развития сердечно-сосудистых исходов в зависимости от интегрального индекса приверженности. Даже при удовлетворительной приверженности ЗОЖ смертность от всех причин была ниже на 39% (p=0,0003), сердечно-сосудистая смертность — на 36%

(p=0,0035), частота фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий — на 19% (p=0,0058).

Поэтому и в нашем исследовании для оценки приверженности к рекомендациям ЗОЖ мы использовали европейский интегральный индекс приверженности.

При включении участников (средний возраст 45 лет) без ССЗ и ПОМ в анамнезе в наше исследовании оценка частоты встречаемости и структуры традиционных факторов ССР продемонстрировала значительные отличия по данным показателям с российской популяцией в возрасте 45-54 года, представленным в наблюдательной исследовании ЭССЕ-РФ с 2012-2013 годах в 11 регионах РФ, в то же время, когда стартовало наше исследование [31]. Нами получена более высокая частота АГ (73,6%), ожирения (от 47,8% до 60,9% в зависимости от метода определения), дислипидемии (от 69,2% до 80,0% в зависимости от показателя), гиподинамии (47,3%), низкого потребления овощей и фруктов (53,0%); сопоставимая частота курения (22,8%); более низкая частота избыточного употребления соли (40,7%); что определило умеренный риск по шкале SCORE у 83% больных, высокий по шкале SCORE2 – у 55,8%.

Мы предполагаем, что эти отличия связаны с тем, что диагностика некоторых традиционных факторов ССР в исследовании ЭССЕ-РФ и нашей работе определялась различными способами или их комбинацией. Так измерение АД для верификации АГ в исследовании ЭССЕ-РФ проводили только в офисных условиях, мы же для верификации АГ всем проводили СМАД, которое позволяет выявить маскированную АГ, не определяемую на визите у врача [98].

Распространенность маскированной АГ по данным разных наблюдательных исследования и их мета-анализов меняется от 10% до 32,1% в зависимости от возраста и эффективности антигипертензивного лечения [282, 372].

Верификация такого фенотипа как «маскированная» АГ, принципиально важна, так как определяет риск ССЗ. Так в мета-анализе 9 наблюдательных исследований с общим количеством 14729 участников со средним возрастом 58 лет и наблюдением 9,5 лет было доказано, что «маскированная» АГ увеличивает частоту сердечно-сосудистых событий и смертности от всех причин больше, чем при отсутствии АГ и при АГ «белого халата». Среди пациентов, получающих антигипертензивное лечение, «маскированная» АГ также связана с более высоким уровнем сердечно-сосудистых событий, чем у пациентов без АГ и у пациентов с АГ «белого халата» [295].

Оценка наличия ожирения в исследовании ЭССЕ-РФ в 2012-2013 годах определялась только по ИМТ, и ожирением считали, если ИМТ был равен или больше 30 кг/м^2 [31]. Мы в своей работе для оценки ожирения использовали два критерия: ИМТ и ОТ. Известно, что ОТ определяет наличие абдоминального ожирения, которое в большей степени взаимосвязано с риском развития ССЗ [222]. Имеются данные, что ИМТ связан с повышенным риском сердечно-сосудистых событий, включая смертность, среди населения в целом, но у пациентов с СД, АГ или ИБС показатель смертности продемонстрировал по U-образную связь с ИМТ [123]. Эта U-образная ассоциация, как предполагают авторы, может возникнуть в результате непреднамеренной потери веса или использования лекарств.

По данным исследования ЭССЕ-РФ2, например в Омском регионе, частоту злоупотребления алкоголем определяли по следующим критериям: «употребление алкоголя за последние 12 мес.», «количество раз употребления алкоголя в мес.» При ответе больного «>2-х раз» и «преобладающий вид алкоголя» – при ответе «крепкий»; считали пациента с чрезмерным употреблением алкоголя [10]. По этим показателям в Омском регионе в возрасте 46,3 года от 32,5% до 72% лиц употребляют алкоголь чрезмерно. В нашем исследовании мы использовали оценку злоупотребления алкоголем по рекомендациям ВОЗ: употребление алкоголя более 168 г чистого этанола в неделю для мужчин и более 84 г для женщин [409], поэтому в нашем исследовании только 3,3% пациентов злоупотребляли алкоголем.

Среди включенных пациентов мы выявили высокую частоту встречаемости бессимптомной гиперурикемии и подагры (33,3%). Этот фактор ССР был включен в наше исследование в связи с тем, что распространенность, как подагры, так и бессимптомной гиперурикемии растет во многих странах. Так в Италии распространенность гиперурикемии увеличилась с 8,5% в 2005 году до 11,9% в 2009 году среди взрослого населения [378]. Другое исследование в Австралии показало значительное увеличение гиперурикемии как у мужчин, так и у женщин в течение 20 лет [374]. С социально-экономическим развитием заболеваемость подагрой более чем удвоилась во всем мире за последние два десятилетия [125]. Кроме того, в последнее время еще больше исследований доказали, что гиперурикемия связана с ССЗ, дисфункцией почек и раком [418, 438]. При каждом повышении уровня мочевой кислоты на 1 мг/дл ОР инсульта и смертности от ИБС составил 1,10 и 1,13, соответственно [436]. После корректировки на другие ФР (включая возраст, пол, статус курения, потребление алкоголя, ИМТ, АД, анамнез ССЗ, функцию почек и уровень глюкозы в плазме), уровни мочевой кислоты в сыворотке крови по-прежнему тесно взаимосвязаны со смертью от всех причин, включая ССЗ [171].

Клиническое значение снижения концентрации мочевой кислоты в крови ниже нижней границы референсных значений, ранее не признавалась. Однако последние данные свидетельствуют о том, что мочевая кислота может оказывать широкий спектр эффектов при снижении ее концентрации в крови, включая антиоксидантную, нейростимулирующую, провоспалительную и врожденную иммунную активность [293]. Примечательно, что мочевая кислота обладает двумя противоречивыми свойствами: антиоксидантными при низких значениях и окислительными – при высоких. Поэтому появилось новое понятие «дизурикемии», состояние, при котором отклонение от референсного диапазона мочевой кислоты в живом организме приводит к заболеванию. Эта концепция охватывает как гиперурикемию, так и гипоурикемию.

Нами в исследовании был проведен генетический скрининг, выполнение которого было связано с тем, что в последние годы данные ряда исследований продемонстрировали большое значение генетических мутаций в развитии ССЗ, особенно при высокой приверженности ЗОЖ [128, 427].

В систематическом обзоре о генетических предикторах атеросклероза подтверждено, что атеросклероз имеет значительную наследственную составляющую, исследования в области генетики ССЗ продолжаются, но сомнения часто перевешивают определенности [269]. Большое количество полученных доказательств позволяет выявить 5 потенциально важных путей, которые могут быть специально нацелены на генетические исследования: метаболизм липопротеинов, воспаление, РААС, функции тромбоцитов, свертывание крови и фибринолиз.

Патологический полиморфизм изученных генов (AGT, GNB3, MTHFR, MTRR, ApoE, PPARA), ответственных за развитие и прогрессирование АГ, дислипидемии, сахарного диабета, ГЛЖ, ХБП, атеросклероза, ИБС встречался в нашем исследовании у 14,2% лиц трудоспособного возраста, что в среднем соответствует имеющимся данным. Распространенность изученных нами генов в европейской популяции достаточно высока. Так ген AGT (генотипы T/T, T/C, C/C) встречается до 41%, ген GNB3, Т-аллель – до 31%, ген MTHFR, аллель С – в 10%, ген MTRR, G-аллеля – до 54%, ген ApoE, аллеля Е2 – 11%, Е4 – 17 %, ген PPARA – 12% [148, 187, 256, 270, 325, 430].

В российской популяции подтверждена ассоциация между аллелем rs9939609 гена, ассоциированного с жировой массой и ожирением (FTO) с развитием абдоминального ожирения, а также между аллелем rs1225537 гена Т-клеточного фактора транскрипции 7L2 (TCF7L2) с развитием сахарного диабета 2 типа [37, 40]. Показано различное сочетание между собой компонентов метаболического синдрома в группе мужчин и женщин у носителей аллелей s9939609 гена FTO и rs1225537 гена TCF7L2.

Имеются сведения о том, что факторы, связанные с трудовой деятельностью и профессиональными навыками, ассоциированы с развитием атеросклероза и ССЗ. Так мета-анализ 25 наблюдательных исследований выявил взаимосвязь между увеличением рабочего времени и риском развития ИБС и инсульта [201]. В кумулятивном анализе, скорректированном на возраст, пол и социально-экономический статус, по сравнению со стандартными часами (35-40 часов в неделю), продолжительное рабочее время (≥55 часов в неделю) было связано с увеличением ОР ИБС на 13% (95%ДИ=1,02-1,26), инсульта – на 33% (95%ДИ=1,11-1,61). Эти результаты свидетельствуют о том, что следует уделять больше внимания управлению сердечно-сосудистыми факторами риска у людей, которые работают сверхурочно.

В наше исследование были включены лица преимущественно с высшим образованием, только умственного труда, нормированным рабочим днем и неделей, низкой физической активностью в рабочее время, что позволило исключить влияние большинства факторов ССР, связанных с трудовой деятельностью.

Через год наблюдения в нашем исследованием количество пациентов с высокой приверженностью лечению составило 85,2%, с высокой приверженностью ЗОЖ 86,5%. Снижение количества курильщиков составило в среднем 45,5%, пациентов с ожирением – от 46,3% до 55,6%, больных с ЧСС более 80 в минуту в покое – на 46,5%, уменьшение частоты злоупотребления алкоголем на 38,3%, гиподинамии на 40,9%, низкого потребления овощей и фруктов на 48,7%, избыточного потребления соли на 49,3%. Через год наблюдения и в конце исследования в среднем 75,6% пациентов достигли целевого уровня САД, 71,1% – ДАД, 65,6% – ХС ЛПНП, 71% – ХС ЛПВП, 72,2% – ТГ.

Получив такие убедительные результаты высокой приверженности лечению и ЗОЖ уже через год наблюдения и сохранении этого уровня в течении длительного времени (6 лет наблюдения), мы ожидали снижения ССЗ, как было представлено в одном из наблюдательных исследований у лиц молодого и среднего возраста [169]. Количественная оценка связи изменений в профилях образа жизни в течение 5 лет с риском ССЗ и смертности от всех причин показала, что каждое увеличение контроля количества факторов ЗОЖ было связано со снижением ОР ССЗ на 35% (95%ДИ=1,12-1,63) и на 37% - с ОР смертности от всех причин (95%ДИ=1,10-1,70). Лица, которые поддерживали на целевом уровне 4-5 факторов ЗОЖ, имели ОР ССЗ ниже на 57% (95%ДИ=0,25-0,63) и смертности от всех причин – на 60% (95%ДИ=0,22-0,73), чем те, кто был привержен только 1 фактору ЗОЖ и не привержен вообще.

В итоге, несмотря на высокую приверженность лечению и ведению ЗОЖ у 16% пациентов трудоспособного возраста без ССЗ и ПОМ в анамнезе в конце периода наблюдения (6,45±0,42 лет) были зарегистрированы АКС, структура которых представлена развитием ИБС (73,2%), стабильной стенокардии (57,1%), инфаркта миокарда (14,3%), проведением чрескожных вмешательствами и коронарных шунтирований (8,9%), ОНМК/ТИА (12,5%), ФП/ТП (8,9%), ХСН (8,9%), стенозирующего атеросклероза (7,1%). Частота смертельных исходов коррелировала с развитием АКС.

Для определения выраженности полученного эффекта по частоте развития АКС мы обратились к результатам РКИ или их мета-анализам, которые представляют модель высокой приверженности, но только к определенному типу лечения. Так в мета-анализе 48 РКИ с включением 344 716 участников было оценено влияние антигипертензивной терапии с высокой приверженностью к ней и достижения целевых значений АД у большинства больных на риск развития ССЗ в первичной профилактике [309]. У лиц без ССЗ в анамнезе в дебюте лечения АД составило 157/89 мм рт.ст. Через 4,15 лет наблюдения у 12,3% было по крайней мере одно крупное сердечно-сосудистое событие. У участников, не имеющих в анамнезе ССЗ, частота развития больших сердечно-сосудистых событий составила на 1000 человеко-год 31·9 (95% ДИ 31·3-32·5) в группе сравнения и 25·9 (95%ДИ 25·4-26·4) в группе вмешательства. Снижение ОР, связанного со снижением САД на 5 мм рт.ст. для большого сердечно-сосудистого события, составило 0,91 (95%ДИ=0,89-0,94) для участников без предшествующий ССЗ. Следовательно, наши данные по частоте развития ССЗ в первичной профилактике с данным мета-анализом РКИ сопоставимы.

В нашем исследовании в дебюте 83% участников имели умеренный риск по шкале SCORE. Поэтому мы для сравнения в качестве модели высокой приверженности лечению антигипертензивными препаратам и статинам рассмотрели результаты РКИ HOPE-3 (Heart Outcomes Prevention Evaluation), в который включались пациенты с умеренным ССР, а именно: мужчины в возрасте 55 лет и старше и женщины в возрасте 65 лет и старше, у которых был по крайней мере один из следующих сердечно-сосудистых ФР: увеличение соотношения ОТ/ОБ, анамнез низкого уровня ХС ЛПВП, текущее или недавнее употребление табака, нарушение толерантности к глюкозе, семейная история преждевременных ишемических заболеваний и ХБП не выше 3 стадии [428]. Высокая приверженность к кандесартану в дозе 16 мг в сутки в комбинации с гидрохлортиазидом 12,5 мг в сутки и розувастатину 10 мг в сутки в течение 5,6 лет наблюдения привели к развитию 8,5% сердечно-сосудистых событий, таких как сердечно-сосудистая смерть, нефатальные инфаркт миокарда и инсульт. Данный показатель ниже, чем нашем исследовании, но первичная конечная точка в РКИ HOPE-3 не учитывала развитие, таких АКС, как ХСН, ХБП и ФП, которые были включены в спектр оцениваемых нами событий.

В РКИ DPP (Diabetes Prevention Program), которое продолжалось 3 года, и далее DPPOS (Diabetes Prevention Program Outcomes Study), длительность которого составила 21 год, оценивалась эффективность высокой приверженности ЗОЖ в сравнении с приемом метформина 850 мг 2 раза в день и плацебо у 3234 больных высокого ССР с нарушением толерантности к глюкозе в плане снижения риска ССЗ и сахарного диабета 2 типа [149]. В РКИ были включены пациенты среднего возраста (51 год), преобладали женщины

(68%), курящих было 7%. Количество больных, принимающих антигипертензивные препараты и статины было на уровне от 68 до 74% и от 56 до 62% соответственно. За 21 год наблюдения у 9,6% развились большие сердечно-сосудистые события. Меньшая частота событий в этом РКИ в сравнении с нашими данными обусловлена тем, что приверженность ЗОЖ или метформину по сравнению с группой плацебо привела в течение 2,8 лет лечения к снижению риска развития сахарного диабета 2 типа на 58% и 31% соответственно, что, безусловно, оказало благоприятное влияние на прогноз.

В нашем исследовании мы предприняли попытку определить предикторы сохранения остаточного риска АКС у пациентов трудоспособного возраста без ССЗ и ПОМ в анамнезе при высокой приверженности лечению и ЗОЖ. Оказалось развитие АКС было взаимосвязано с курением в настоящее время, развитием сахарного диабета 2 типа и ПОМ (ХБП, ГЛЖ), с наличием в анамнезе перенесенной COVID-19 пневмонии, с увеличением индексированного объема ЛП, с более высокой артериальной жесткостью, оцененной по повышению индексов CAVI, R-AI и PWVcf, с наличием полиморфизма генов AGT, ApoE и PPARα в форме патологической гомозиготы.

Одним из самых трудных факторов контроля ЗОЖ у участников нашего исследования оказался отказ от курения, и количество курящих пациентов в группе больных, у которых развилось АКС, было статистически значимо больше, чем у больных без АКС. Шанс развития АКС у курильщиков при высокой приверженности другим немедикаментозным рекомендациям и лечению увеличивался более, чем в 7 раз.

Действительно, даже среди больных среднего возраста с ССЗ в анамнезе, участвующих в программах кардиореабилитации, как было показано в мета-анализе 18 наблюдательных исследований, только 53% (95%ДИ=22%-83%) бросили курить [331].

Но отказ от курения – это независимый предиктор улучшения прогноза в первичной профилактике ССЗ. Так по данным наблюдательного

Фременгемского исследования, в исследуемую популяцию вошло 8770 лиц со средним возрастом 42,2 года [122]. За 26,4 лет наблюдения отказ от курения в течение 5 лет был связан со снижением ОР развития ССЗ на 39% (95%ДИ=0,49-0,76), но ОР ССЗ в сравнении с никогда не курящими больными был выше на 25% (95%ДИ=0,98-1,60) и оставался высоким еще в течение 15 лет после прекращения курения. Следовательно, в нашем исследовании, даже те больные, которые бросили курить, тем не менее, добавляли риск развития АКС.

К концу периода наблюдения у каждого третьего больного в группе больных с АКС развился сахарный диабет 2 типа (32,1%), в то время как в группе больных без АКС это показатель составил лишь 4,8% ($p<0{,}001$).

Профилактика сахарного диабета 2 типа является большой проблемой во всем мире. На наш вопрос: почему при высокой приверженности ЗОЖ, некоторые больные даже принимали метформин, у больных с АКС такая высокая частота развития сахарного диабета 2 типа, мы получили ответ в мета-анализе 7 РКИ (n=4090), в котором было показано, что высокая приверженность рекомендациям ЗОЖ даже у лиц с нарушением толерантности к глюкозе может снизить ОР развития сахарного диабета 2 типа на 47% (95%ДИ=0,41-0,67) [383]. Но частота его возникновения все равно остается высокой и составляет 60,3% в течение 1-6 лет наблюдения за счет сохранения, вероятно, других дополнительных факторов ССР, таких как гиперурикемия, увеличение концентрации лептина и снижения адипонектина, генетически обусловленного ожирения и патологического полиморфизма генов ACE, apoA-I, apo E, adiponectin, PTPN1, CETP, AT1R, resistin, MMP-3, BChE K, AT2R, SUMO4, IL-10, VEGF, MTHFR, and GSTM1 [194]. В нашем исследовании наличие полиморфизма гена AGT, ApoE и PPARα в форме патологической гомозиготы увеличивало риск развития АКС в 14 раз, 11 раз и 8 раз соответственно.

В проведенном исследовании при наличии сахарного диабета 2 типа шанс развития АКС был увеличение более, чем в 9 раз. Действительно, по данным 57 обзоров с включением 4549481 человек, имеющих сахарный диабет 2 типа, среди которых 52% были мужчинами, 47% страдали ожирением, средний возраст составил 63,6±6,9 лет, продолжительность диабета 10,4±3,7 года, распространенность ССЗ составила 32,2%, из них у 29,1% был верифицирован атеросклероз, 21,2% имели ИБС, 14,9% страдали ХСН, 14,6% – стенокардией, 10,0% перенесли инфаркта миокарда, 7,6% – инсульт [124]. ССЗ была причиной смерти у 9,9% пациентов с сахарным диабетом 2 типа (что составляло 50,3% всех смертей).

В нашем исследовании при увеличении индексированного объема ЛП в диапазоне нормальных значений (>27мл/м^2) шанс развития АКС увеличивался более, чем в 8 раз. Мы предполагаем, что это связано не столько с размером ЛП, сколько с формированием предсердной кардиомиопатии, которая характеризуется нарушениями функции органа на функциональном уровне, а на ранних этапах – на уровне молекулярных изменений в клетках предсердий [147].

В нашем исследовании не было получено взаимосвязи между перенесенной НКВИ с риском развития АКС, но перенесенная COVID-19 пневмония более, чем в 7 раз увеличивала шанс развития АКС. Сегодня это уже хорошо доказанная взаимосвязь, в том числе у лиц молодого и среднего возраста даже с низким и умеренным ССР [191, 319].

Взаимосвязь ГЛЖ, ХБП и артериальной жесткости с развитием АКС, как было показано в нашем исследовании, хорошо известна и сохраняется даже при высокой приверженности лечению и ЗОЖ.

У леченных больных АГ не только при развитии ГЛЖ, но и при отсутствии ее регресса на фоне антигипертензивной терапии сохраняется высокой риск сердечно-сосудистой смертности и событий, связанных с госпитализацией по поводу ХСН, как представлено в наблюдательном исследовании Kim H.M. et al. [196].

В наблюдательном исследовании Salford Kidney Study у больных ХБП 3-5 стадии в додиализный период частота развития ССЗ составила 19,3% в течение 5,6 лет [136]. Предикторное значение для развития ССЗ при ХБП имели сахарный диабет 2 типа (ОР 1,39, 95%ДИ=1,13-1,71) и снижение сывороточного альбумина на 5 г/л (ОР 1,20, 95%ДИ=1,05-1,36). Частота смертельных исходов в целом у больных ХБП за 5,6 лет наблюдения составила 33,4%; среднее время до смерти составило 3,8 года; предикторы включали снижение СКФ на 5 мл/мин/1,73 м^2 (ОР 1,05, 95%ДИ=1,01-1,08) и увеличение фосфата на 0,1 ммоль/л (ОР 1,04, 95%ДИ=1-1,08), в то время как увеличение гемоглобина на 10 г/л снижало риск общей смертности на 10% (95%ДИ=0,85-0,95). Возраст, снижение концентрации альбумина в крови, предшествующий анамнез сахарного диабета 2 типа и ССЗ были предикторами для всех исходов, кроме потребности в заместительной почечной терапии.

В мета-анализе 19 наблюдательных исследований была проведена оценка взаимосвязи PWVcf с сердечно-сосудистыми событиями и смертельными исходами [437]. Метаанализ показал, что увеличение PWVcf на 1 м/с было взаимосвязано с высоким ОР сердечно-сосудистых событий (ОР 1,12, 95%ДИ=1,07-1,18) и сердечно-сосудистой смертности (ОР 1,09, 95%ДИ=1,04-1,14). Было также подтверждено, что прогностическое значение PWVcf было выше у пациентов с более высоким ССР.

В нашем исследовании наличие полиморфизма гена AGT в форме патологической гомозиготы (генотип Т/Т) – более, чем в 14 раз увеличивало шанс развития АКС, полиморфизма гена ApoE в гомозиготной форме (генотип С/С) – в 11 раз, полиморфизма гена PPARα в форме патологической гомозиготы (генотип С/С) – в 8 раз.

Многие исследования показали, что важную роль в метаболизме липидов играет ApoE. Именно полиморфизм этого гена может быть ассоциирован с более высокими уровнями ОХС, ХС ЛПНП и ТГ, что в свою очередь увеличивает риск развития ССЗ [217, 434]. Кроме того, имеются сведения о том, что полиморфизм гена ApoE может быть ассоциирован с повышением уровня С-реактивного протеина [414]. Следовательно, определенный «генетический статус» способствует развитию ССЗ за счет субклинического неспецифического воспаления. В связи с этим полиморфизм гена ApoE можно рассматривать, как один из маркеров развития ССЗ, что и было получено в нашем исследовании.

Известно, PPARα при развитии ССЗ оказывают противовоспалительный эффект, который осуществляется главным образом за счет ингибирования провоспалительных сигнальных путей и улучшения липидного профиля. Более того, PPARα также модулирует активность эндотелиальной синтазы оксида азота и перезагружает РААС для регуляции сосудистого тонуса [229]. Таким образом, ген PPARα связан с регуляцией воспаления и окислительного стресса, поэтому его патологический полиморфизм ассоциирован с развитием эндотелиальной дисфункции и дислипидемии, и соответственно, с развитием атеросклероза и ССЗ [330]. В связи с этим, полиморфизм данного гена можно рассматривать в качества предиктора развития ССЗ и ПОМ.

В нашем исследовании у 12,8% пациентов трудоспособного возраста без ССЗ и ПОМ в анамнезе с высокой приверженностью лечению в конце периода наблюдения (6,45±0,42 лет) была выявлена ГЛЖ по ЭКГ и ЭхоКГ критериям.

В сравнении с большим международным многоцентровом РКИ HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) ИАПФ рамиприл в сравнении с плацебо у больных высокого ССР в течение 4,5 лет лечения, несмотря на снижение ОР развития и прогрессирования ГЛЖ, к концу исследования у 336 пациентов в группе рамиприла (8,1%) и у 406 больных в группе плацебо (9,8%) развилась ГЛЖ [257]. Более низкая частота развития ГЛЖ в РКИ HOPE при высокой приверженности рамиприлу, чем в нашем исследовании, мы считаем связана с тем, что диагностика ГЛЖ проводилась только по ЭКГ критериям. Влияние рамиприла на ГЛЖ не зависело от изменений АД. Предупреждение ГЛЖ и ее регресс были связаны с более низким риском неблагоприятного исхода (сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда или инсульт) (12,3% против 15,8%) и застойной сердечной недостаточности (9,3% против 15,4%) по сравнению с теми, у кого развилась или сохранялась ГЛЖ.

При использовании ЭхоКГ критериев ГЛЖ в мета-анализе 22 наблюдательных исследований было определено, что у больных с АГ и ожирением распространенность ГЛЖ составила 56,0% (диапазон 20,0-85,0%) [106]. При наличии ожирения риск ГЛЖ увеличивался более, чем в 4 раза (ОШ 4,19, 95%ДИ=2,67-6,53). Мета-регрессионный анализ показал прямую корреляцию между ИМТ и ИММЛЖ ($p<0,01$). Среди пациентов с ожирением и ГЛЖ ($n=1930$; 15 исследований) эксцентрическая ГЛЖ была более частой, чем концентрический фенотип (66% против 34%).

В нашем исследовании развитие ГЛЖ ассоциировалось с возрастом старше 52 лет, с более выраженным нарушением тубулоинтерстициальной функции почек, оцененной по повышению уровню NGAL более 1,7 нг/мл, с более выраженной артериальной жесткостью, оцененной по повышению индекса CAVI более 7,3, с наличием ДДЛЖ и полиморфизма гена AGT в гетерозиготной форме и гена GNB3 в форме патологической гомозиготы.

Известно, что с возрастом риск развития ГЛЖ увеличивается по декадам [78, 387]. Поэтому мы не удивились взаимосвязи риска развития ГЛЖ с возрастом и в нашем исследовании. Имеются данные о том, что курящие пациенты пожилого возраста имеют более высокую распространенность ГЛЖ в сравнении с никогда некурящими больными, как было показано в наблюдательном исследовании ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) (15% против 9%; $p=0,008$) [278]. Кроме того, длительность курения оказало кумулятивное воздействие на ИММЛЖ.

Мы не получили в нашем исследовании взаимосвязи риска развития ГЛЖ с полом. Хотя все больше и больше накапливаются данных о том, что женский пол является ФР развития ГЛЖ в сравнении с мужским полом. Так в большом систематическом обзоре Cuspidi C. et al. на основании поперечных и продольных наблюдательных исследований, а также реальных реестрах и РКИ, получены данные о том, что женщины подвергаются большему риску развития (или прогрессирования) ГЛЖ, концентрического ремоделирования и субклинической дисфункции ЛЖ, проявляющейся в дальнейшем сердечной недостаточностью с сохраненной ФВ ЛЖ [109]. Однако авторы предупреждают о том, что необходимы дальнейшие исследования, чтобы получить более точные данные.

Доказана взаимосвязь ХБП с риском развития ГЛЖ. Так по данным Фрамингемского наблюдательного исследования, в котором приняли участие 2258 пациентов (средний возраст 57 лет; 56% женщин), более высокий ИММЛЖ был связан с более высоким уровнем СКФ после корректировки на распространенные ССЗ, ИМТ, САД, уровень ОХС и ХС ЛПВП, прием антигипертензивных препаратов, статус курения и наличие сахарного диабета 2 типа [50]. В нашем исследовании СКФ, рассчитанная как с определением креатинина, так и цистатина С, не была связана с риском развития ГЛЖ, но нарушение тубулоинтерстициальной функции почек, оцененной по NGAL, увеличивало ИММЛЖ. Мы предполагаем это связано с тем, что нарушения функции канальцев возможно возникают раньше, чем клубочков. В одном из исследований, в котором приняли участие 332 пациента с ХБП в до диализный период со СКФ < 60 мл/мин/1,73м^2 при многофакторном логистическом регрессионном анализе было продемонстрировано, что NGAL является независимым предиктором развития ГЛЖ (ОР 1,02, 95%ДИ=1,01-1,02) [197]. Концентрация NGAL также была независимым ФР развития ДДЛЖ (ОР 1,02, 95%ДИ=1,01-1,02). В одном из экспериментальных исследований взаимосвязь NGAL с риском развития ГЛЖ реализовывалась за счет увеличения образования фактора роста фибробластов 23 (FGF23), который участвует в дифференцировке фибробластов в миокарде, увеличивая его жесткость и гипертрофию кардиомиоцитов [104].

В последние годы получены данные о том, что некоторые другие лабораторные маркеры могут быть рассмотрены, как предикторы ГЛЖ. Так в ретроспективном наблюдательном исследовании Li X. Et al. было выявлено, что не только ИМТ и ИММЛЖ, но и интерлейкины 6, 10, 18, IL-6, IL-10, IL-18, проколлаген III типа, фибронектин и гиалуроновая кислота являются независимыми предикторами ГЛЖ у пациентов с АГ [232].

В нашем исследовании принимали участие лица трудоспособного возраста. Данные о предикторах ГЛЖ у лиц молодого и среднего возраста крайне ограничены. Так в мета- анализе Sinha M.D. et al. имеются сведения о распространенности и предикторах ГЛЖ у детей и молодых лиц [354]. Общая распространенность ГЛЖ составила 30,5% (95%ДИ=27,2-33,9), но показатель неоднородности был высокий (I^2 = 84%). У лиц молодого возраста ИМТ был связан с риском развития ГЛЖ, но не такие показатели, как возраст, мужской пол или ОТ.

В другом наблюдательном исследовании, в которое было включено 1515 участников в возрасте 36-45 лет, распространенность ГЛЖ по ЭКГ-критериям в общей популяции и у больных АГ в течение 4 лет наблюдения составила 4,6% и 8,8% соответственно [236]. Предикторами ее развития стали женский пол (ОР 2,611, 95%ДИ=1,591-4,583), АГ (ОР 2,638, 95%ДИ 1,449-4,803), САД (ОР 1,021, 95%ДИ=1,007-1,035), сывороточная мочевая кислота [ОР 1,004, 95%ДИ=1,001-1,006) и ТИМ сонной артерии (ОР 67,670, 95%ДИ=13,352-342,976).

В наблюдательном исследовании Campania Salute Network предикторами развития ГЛЖ у леченных больных не менее года в возрасте 50 лет стали возраст, женский пол, ожирение, глюкоза плазмы крови натощак, АД, ИММЛЖ, более низкая ЧСС, СКФ, продолжительность АГ, несмотря на более частое лечение антагонистами кальция и диуретиками [173]. Несмотря на агрессивную антигипертензивную терапию, у 21% пациента с АГ развилась ГЛЖ.

В нашем исследовании было показано, что предиктором развития ГЛЖ является индекс CAVI >7,3. В одном из исследований «случай-контроль» эта связь была подтверждена у больных предиабетом и сахарным диабетом 2 типа [151]. Средний CAVI составил 8,7±1,3. У более половины (54%) участников было показано поражение одного или нескольких органов мишеней (10% ГЛЖ, 13% ХБП; 48% субклинический атеросклероз). Пациенты с любым ПОМ имели самые высокие значения CAVI: 1,15 для ХБП (95%ДИ=0,70-1,61), 1,14 для атеросклероза (95%ДИ=0,68-1,60) и 1,30 для ГЛЖ (95%ДИ=0,51-2,10). Положительные корреляции CAVI с ИМТ (β=0,29), PWVcf (β=0,83), СПВ в плече-лодыжечном сегменте (β=2,12), индексы аугментации CAIx (β=3,42) и PAIx (β=5,05) сохранились после корректировки на ССР, ИМТ, а также антигипертензивные, липидкоррегирующие и антидиабетические препараты. Связь между артериальной жесткостью и ПОМ была получена в общей популяции [54].

На наш взгляд, основную роль в развитии ГЛЖ у лиц трудоспособного возраста определило наличие патологического полиморфизма гена AGT в гетерозиготной форме и гена GNB3 в форме патологической гомозиготы, которые взаимосвязаны с риском развития ССЗ.

В литературе имеются сведения о взаимосвязи некоторых полиморфизмов генов с увеличением ИММЛЖ при АГ. Так в кросс-секционном исследовании Cosenso-Martin L.N. et al. была определена взаимосвязь полиморфизма гена АПФ с риском развития ГЛЖ у леченных больных АГ категории «non-dipper» [103]. Выявлена статистическая разница распространенности ГЛЖ между генотипами АПФ (II: 13,0%; ID: 34,1%; DD: 46,5%) с повышенным риском ГЛЖ у носителей генотипа DD (ОР 5,80; 95%ДИ=1,50-22,44). Носители аллеля D имели более высокое САД во время бодрствования и при СМАД ($p<0,05$), более высокий ИММЛЖ (117,3±50,0 против 100,3±25,7) и более высокую распространенность ГЛЖ (37,4 против 12,5%; ОР 4,14; 95%ДИ=1,17-14,65) по сравнению с генотипом II. Аналогичные данные были получены в мета-анализе 52 наблюдательных исследований, в котором носители гомозиготного полиморфизма генотипа DD с АГ имели ОР развития ГЛЖ в 1,59 раза выше (95%ДИ=1,31-1,92) по сравнению с генотипом II [233].

Кроме того, в обзоре Semplicin A. et al. были показаны связи между ГЛЖ и аллелью C825T гена GNB3 [347]. Так у пациентов с АГ без поражения сердца те, кто несут аллель T (группа T/T) гена GNB3 по сравнению с пациентами с генотипом C/C ОР развития ГЛЖ составил 3,03 (95%ДИ=1,14–8,05). Эти данные позволяют предположить, что повышенный уровень G-белка участвует в регуляция роста ЛЖ. Таким образом, пациенты с АГ, несущие этот аллель, могут быть склонны к развитию ГЛЖ.

В нашем исследовании у 12,9% пациентов трудоспособного возраста без ССЗ и ПОМ в анамнезе с высокой приверженностью к лечению в конце периода наблюдения (6,45±0,42 лет) была выявлена ХБП, оцененная по СКФ, расчитанной по креатинину и цистатину С, и экскреции альбумина в суточной моче.

Для оценки размера эффекта высокой приверженности лечению и ЗОЖ в нашем исследовании в сравнении с другими данными, мы рассмотрели РКИ ROADMAP (Randomized Olmesartan And Diabetes MicroAlbuminuria Prevention), в котором была определена роль АРА – олмесартана в сравнении с плацебо в предотвращении возникновения микроальбуминурии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и нормальной экскрецией альбумина с мочой в течении 3,2 года лечения [156]. Целевое АД (<130/80 мм рт.ст.) было достигнуто почти у 80% пациентов, принимающих олмесартан, и у 71% – на плацебо. Микроальбуминурия развилась у 8,2% пациентов в группе олмесартан и 9,8% в группе плацебо, что сопоставимо с данными нашего исследования. Время до начала развития микроальбуминурии было увеличено на 23% при приеме олмесартаном в сравнении с плацебо (95%ДИ=0,63-0,94).

Распространенность ХБП варьирует в зависимости от выбора ее диагностического критерия. Так в систематическом обзоре Murton M.et al., включающем 10 наблюдательных исследований распространенность ХБП 3-5 стадий составила от 2% до 17% по уровню СКФ, с увеличением экскреции альбумина с мочой были лишь от 0,4% до 3,2% больных [277].

В наше исследование включались пациенты трудоспособного возраста с факторами ССР. Данные о распространенности ХБП в этом возрасте ограничены. В одном из регистров было выявлено, что у лиц в возрасте 55 лет 38% имели АГ, 51% – сахарный диабет 2 типа, 67% - 3 или 4 стадию ХБП [406].

Развитие ХБП в нашем исследовании было ассоциировано с развитием ГЛЖ, повышением уровня мочевой кислоты более 336 мкмоль/л, с экскрецией альбумина с мочой более 11 мг в сутки, с более выраженной артериальной жесткостью, оцененной по повышению индекса CAVI более 7,2 и PWVcf более 12,3 м/с, а также с наличием полиморфизма гена MTRR в форме патологической гомозиготы и гена PPARα в гетерозиготной и патологической гомозиготной формах.

Тремя основными причинами развития ХБП являются сахарный диабет, АГ и первичный гломерулонефрит, на которые приходится 70-90% всех случаев заболевания во всем мире [92, 208].

В систематическом обзоре и мета-анализе наблюдательных когортных исследований и РКИ были рассмотрены 29 традиционных и нетрадиционных ФР развития ХБП, среди который представлена мочевая кислота [250]. В дополнение к установленным традиционным сердечно-сосудистым ФР, нетрадиционные ФР, такие как ГЛЖ, сывороточный альбумин, фосфат, мочевая кислота и гемоглобин были статистически значимы в связи с развитием или прогрессированием ХБП и сердечно-сосудистыми событиями.

Имеются единичные сведения о том, что снижение концентрации мочевой кислоты в крови у больных с бессимптомной гиперурикемией может обеспечить снижение риска развития ХБП. Так в post-hoc анализ РКИ FREED (Febuxostat for Cerebral and Cardiorenovascular Events Prevention Study) было включено 1070 пожилых больных с бессимптомной гиперурикемией, и по крайней мере, с одним ФР ССЗ, которые были разделены 2 группы: в первой группе больные принимали фебуксостат, во второй группе - другие препараты, снижающие концентрацию мочевой кислоты в крови [205]. ОР развития или ухудшения макроальбуминурии был на 56% ниже в группе фебуксостата (95%ДИ=0,24-0,82) в сравнении с группой контроля.

Мета-анализ общегеномных ассоциативных исследований предполагаемой расчетной СКФ и независимой репликации (n=1046070) представил каталог из 264 генетических локусов, среди них 166 – новых, 147, из которых, взаимосвязаны с функциями почек [415]. 17 генов дифференцированно экспрессируются в почках.

В мета-регрессионном анализе 98 наблюдательных исследований были изучены связи между полиморфизмами гена АПФ (генотип I/D) и ХБП у больных АГ и сахарным диабетом 2 типа в зависимости от этнической принадлежности и пола [238]. У мужчин был более высокий ОР ХБП при наличии полиморфизмов АПФ (I/D), чем у женщин азиатской принадлежности, но не у белой расы, независимо от адаптации к АГ. В анализе подгрупп этот результат был более значительным в группе больных с недиабетической нефропатией. При сравнении с аллелью I, аллель D имела самый высокий риск развития ХБП (ОР 3,75; 95%ДИ=1,84-7,65) у больных АГ азиатской принадлежности. Аналогичные данные были получены в мета-анализе Xu H.Y.et al., в котором полиморфизм АПФ (аллель D) может способствовать развитию нефропатии при сахарном диабете 1 типа, особенно в азиатской популяции [420].

Взаимосвязь артериальной жесткости, определяемой по индексу CAVI, с ПОМ, в том числе ХБП, представлена в исследовании Gómez-Marcos M.Á. et al. [151].

В нашем исследовании у 29,2% пациентов трудоспособного возраста без ССЗ и ПОМ в анамнезе с высокой приверженностью лечению в конце периода наблюдения (6,45±0,42 лет) было выявлено поражение артерий, определяемое по PWVcf > 10 м/с и/или повышению индекса CAVI ≥ 9 и/или снижению ЛПИ менее 0,9.

Мы считаем, что это невысокий показатель, так как в наблюдательном исследование Vallée A. показало, что артериальная жесткость присутствует у 25,8% в здоровой популяции [385]. В российской популяции в эпидемиологическом исследовании ЭССЕ-РФ в выборке из 1348 человек повышенная артериальная жесткость (с учетом полученных возрастных «должных величин» в виде 90-го процентиля) по показателю СПВ в аорто-лодыжечном сегменте выявлялась у 37,8% обследованных, по показателю CAVI – у 16,6% [36].

В нашем исследовании повышение артериальной жесткости было ассоциировано с возрастом старше 52 лет, с наличием миокардиального стресса, оцененным по повышению уровня NT-proBNP в диапазоне нормальных значений более 75 пг/мл, с более выраженной артериальной жесткостью, оцененной по повышению индекса CAVI более 7,1 и PWVao более 7 м/с, с наличием полиморфизма генов MTRR и PPARα в форме патологической гомозиготы.

В межсекторальном поперечном исследовании, в которое было включено 22 452 участника, определялись детерминанты увеличения индекса артериальной жесткости (>10м/с) среди здоровых лиц Биобанка Великобритании без сопутствующих заболеваний и предыдущих ССЗ [385]. Независимыми факторами, связанными с артериальной жесткостью, были возраст (ОР 1,063, порог 53 года), ИМТ (ОР 1,0450, порог 24,9 кг/м^2), цистатин С (ОР 1,384, порог 0,85 мг/л), фосфат (ОР 2,225, порог 1,21 ммоль/л), триглицериды (ОР 1,281, порог 1,09 ммоль/л), среднее АД (ОР 1,028, порог 91,2 мм рт.ст.), ЧСС (ОР 1,007, порог 55 ударов в минуту), мужской пол (ОР 1,657) и употребление табака в настоящее время (ОР 1,871). Авторы сделали вывод о том, предикторами повышения артериальной жесткости явились как традиционные факторы ССР, так и нетрадиционные, значение, которых еще предстоит доказать.

Взаимосвязь натрийуретических пептидов с артериальной жесткостью у больных без признаков ХСН рассматривается в единичных исследованиях. Так 501 больной в наблюдательном исследовании был разделен на четыре группы: здоровая группа (n=186), АГ (n=159), группа ИБС (n=45) и АГ в сочетании с ИБС (n=111) [396]. У всех больных был измерен индекс CAVI. Результаты исследования показали, что CAVI был значительно выше у пациентов с АГ и ИБС, чем в здоровой группе и группе АГ, соответственно (8,42±1,51 против 7,77±1,19; 8,42±1,51 против 7,92 ±1,11). NT-proBNP был значительно выше у пациентов с АГ и ИБС, чем в здоровой группе и группе с АГ соответственно (422,48±761,60 против 174,29±415,48; 422,48±761,60 против 196,14±299,16; 422,48±761,60 против 209,66±242,66). Наблюдалась положительная корреляция между NT-proBNP и CAVI во всей исследовательской группе, здоровой группе и у больных с АГ и ИБС ($r=0,235$; $r=0,184$; $r=0,237$ соответственно). Многофакторный анализ показал, что NT-proBNP является независимым предиктором повышения CAVI у всех субъектов ($\beta=0,150$, $p=0,021$).

Из нетрадиционных лабораторных маркеров, которые могут быть рассмотрены, как предикторы увеличения артериальной жесткости, выделяют уровень лептина в крови. Так в мета-анализе 10 наблюдательных исследований, в которых сообщалось об оценке взаимосвязи между артериальной жесткостью, оцененной по СПВ в каротидно-феморальном сегменте и концентрацией лептина в крови, было выявлено, что уровни лептина были положительно и статистически значимо связаны с риском повышенной артериальной жесткости (ОШ 1,04), без значительной неоднородности среди исследований [118].

Сотни генетических локусов из ассоциаций общегеномных исследований, связанных с артериальной жесткостью, помогают объяснить изменчивость развития атеросклероза в разных популяциях, но клиническое значение эти генетических аномалий предстоит еще определить. В одно из исследований определялось наличие взаимосвязи некоторых полиморфизмов генов с субклиническим атеросклерозом, ТИМ, артериальной жесткостью [429]. В исследовании приняли участие 2667 человек. Измерения субклинического атеросклероза проводились стандартизированными методами. Девять генетических вариантов были генотипированы для оценки ассоциаций с субклиническим атеросклерозом, индивидуально и со взвешенной оценкой генетического риска. В мета-анализе аллель риска rs1746048 (CXCL12; n=10581) была напрямую связан с ТИМ сонной артерии ($\beta=0,008$; 95%ДИ=0,001-015), в то время как аллель риска rs6725887 (WDR12;

n=7801) была обратно связана с этим показателем (β=-0,01; 95%ДИ от -024 до -0,003). Результаты исследования генерируют гипотезу о том, что вариант CXCL12, по-видимому, влияет на риск ИБС путем ремоделирования и утолщения артерий, в то время как вариант риска WDR12 может быть связан с более высокой уязвимостью к атеросклеротической бляшке.

В проведенном исследовании также изучались полиморфизмы генов фолатного цикла: C677T гена MTHFR rs1801133 и MTRR Ile22Met rs1801394. Большинство исследований показывают, что эти полиморфизмы влияют на снижение активности ферментов фолатного цикла, приводят к гипергомоцистеинемии и, как следствие, повышению риска развития ССЗ и их осложнений [230].

Полиморфизм гена MTHFR был ассоциирован с неблагоприятным прогнозом. Так Z. Luo и соавт. показали, что полиморфизм гена MTHFR ассоциирован с развитием ИБС и дислипидемией с повышением ТГ и ХС ЛПНП [245].

W-X. Li и соавт. показали, что полиморфизм гена MTRR запускает механизмы, которые приводят к дефициту фолата. Это в свою очередь может повреждать печеночный гомеостаз и приводить к повышению уровня липидов. Следовательно, развитие ПОМ может быть обусловлено развитием дислипидемии и субклинического атеросклероза [231].

Таким образом, оценка распространенности, структуры традиционных факторов ССР и выявление новых нетрадиционных маркеров у лиц трудоспособного возраста без ПОМ и ССЗ в анамнезе; создание и внедрение стратегии высокой приверженности лечению, немедикаментозным рекомендациям при длительном наблюдении и контроле целевых показателей на основе найденных особенностей у данной категории больных, позволит определить эффективность предложенной стратегии и уровень остаточного ССР, связанного с ПОМ и АКС, а также выявить предикторы его сохранения, коррекция которых или интенсификация терапии при наличии немодицируемых детерминант, таких как патологический полиморфизм генов, ответственных за развитие кардиоваскулярной и коморбидной патологии, обеспечит успехи в первичной профилактике ССЗ среди лиц молодого и среднего возраста и сохранении трудового потенциала населения.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов трудоспособного возраста без ССЗ и ПОМ в анамнезе определена высокая распространенность традиционных факторов сердечно-сосудистого риска в сочетании с дополнительными факторами, такими как наличие хронического стресса, перенесенной COVID-19 пневмонии, высокой частоты гиперурикемии/подагры, наличие патологического полиморфизма генов у каждого десятого обследуемого, что определило умеренный риск по шкале SCORE у 83% больных, высокий – по шкале SCORE2 у 55,8%.

2. У пациентов трудоспособного возраста без ССЗ и ПОМ через год и в конце исследования была достигнута высокая приверженность лечению и ЗОЖ за счет финансового мотивирования (боязнь снижения стабильно высокой заработной платы или лишения премий), использования фиксированных комбинации препаратов с однократным приемом в день, терапевтического обучения участников, поведенческого консультирования. Количество пациентов с высокой приверженностью лечению составило 86,2%, с высокой приверженностью ЗОЖ – 86,6%.

3. Достижение высокой приверженности лечению и ЗОЖ через год и в конце исследования аргументировано снижением количества курильщиков в среднем на 45,5%, пациентов с ожирением – от 46,3% до 55,6% в зависимости от метода измерения, уменьшением частоты злоупотребления алкоголем на 38,3%, гиподинамии – на 40,9%, низкого потребления овощей и фруктов – на 48,7%, избыточного потребления соли – на 49,3%. Через год и в конце исследования в среднем 75,6% пациентов достигли целевого уровня САД, 71,1% – ДАД, 65,6% – ХС ЛПНП, 71% – ХС ЛПВП, 72,2% – ТГ.

4. Несмотря на высокую приверженность лечению и ЗОЖ у 16% пациентов трудоспособного возраста без ССЗ и ПОМ в анамнезе в конце периода наблюдения были зарегистрированы АКС, структура которых представлена развитием ИБС (73,2%), ОНМК/ТИА (12,5%), ФП/ТП (8,9%), ХСН (8,9%), стенозирующего атеросклероза (7,1%). Из 9 умерших пациентов у 4 зафиксирована сердечно-сосудистая смерть в группе больных с АКС.

5. У пациентов трудоспособного возраста без ССЗ и ПОМ в анамнезе при высокой приверженности лечению и ЗОЖ развитие АКС было взаимосвязано с курением в настоящее время; развитием сахарного диабета 2 типа и ПОМ (ХБП, ГЛЖ), с наличием в анамнезе перенесенной COVID-19 пневмонии; с увеличением индексированного объема ЛП; с более высокой артериальной жесткостью, оцененной по повышению индексов CAVI, R-AI и PWVcf, с наличием полиморфизма генов AGT, ApoE и PPARα в форме патологической гомозиготы.

6. У пациентов трудоспособного возраста при высокой приверженности лечению и ЗОЖ шанс развития АКС у курильщиков и после перенесенной COVID-19 пневмонии увеличивался в 7 раз, при наличии СД – в 9 раз, при наличии ХБП и ГЛЖ – в 6 раз, при повышении CAVI более 7,2 и индекса R-AI более 1– почти в 3 раза, при повышении PWVcf более 13 м/с – в 5 раз, при увеличении индексированного объема ЛП >27 мл/м^2 и наличии полиморфизма гена PPARα в форме патологической гомозиготы (генотип С/С) – в 8 раз; при наличии полиморфизма гена AGT в форме патологической гомозиготы (генотип T/T) – более, чем в 14 раз, полиморфизма гена ApoE в гомозиготной форме (генотип С/С) – в 11 раз.

7. У 12,8% пациентов трудоспособного возраста без ССЗ и ПОМ в анамнезе с высокой приверженностью лечению в конце периода наблюдения была выявлена ГЛЖ. Развитие ГЛЖ ассоциировалось с возрастом старше 52 лет; с более выраженным нарушением тубулоинтерстициальной функции почек, оцененным по повышению уровню NGAL более 1,7 нг/мл; с более выраженной артериальной жесткостью, оцененной по повышению индекса CAVI более 7,3; с наличием ДДЛЖ и полиморфизма гена AGT в гетерозиготной форме и гена GNB3 в форме патологической гомозиготы.

8. У 12,9% пациентов трудоспособного возраста без ССЗ и ПОМ в анамнезе с высокой приверженностью лечению в конце периода наблюдения была выявлена ХБП. Поражение почек было ассоциировано с развитием ГЛЖ, повышением уровня мочевой кислоты более 336 мкмоль/л, с экскрецией

альбумина с мочой более 11 мг в сутки, с более выраженной артериальной жесткостью, оцененной по повышению индекса CAVI более 7,2 и PWVcf более 12,3 м/с, а также с наличием полиморфизма гена MTRR в форме патологической гомозиготы и гена PPARα в гетерозиготной и патологической гомозиготной формах.

9. У 29,2% пациентов трудоспособного возраста без ССЗ и ПОМ в анамнезе с высокой приверженностью лечению в конце периода наблюдения было выявлено субклиническое поражение артерий. Неблагоприятное артериальное ремоделирование было ассоциировано с возрастом старше 52 лет; с наличием миокардиального стресса, оцененным по повышению уровня NT-proBNP более 75 пг/мл; с более выраженной артериальной жесткостью, оцененной по повышению индекса CAVI более 7,1 и PWVao более 7 м/с; с наличием полиморфизма генов MTRR и PPARα в форме патологической гомозиготы.

10. У 9,6% пациентов трудоспособного возраста без ССЗ и ПОМ в анамнезе с высокой приверженностью лечению в конце периода наблюдения были зарегистрированы смертельные исходы и/или госпитализации, связанные с ССЗ. Курение в настоящее время; развитие ИБС, ХБП, ГЛЖ; увеличение артериальной жесткости, оцененной по PWVao более 8,9 м/с; уровень мочевой кислоты> 368 мкмоль/л; наличие полиморфизма генов MTHFR и PPARα в форме патологической гомозиготы продемонстрировали предикторное значение для неблагоприятного прогноза.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для определения основных направлений терапевтических вмешательств в первичной профилактике ССЗ у пациентов трудоспособного возраста следует выявлять и учитывать не только структуру традиционных факторов ССР, но и определять наличие дополнительных нетрадиционных факторов риска, таких как наличие перенесенной COVID-19 пневмонии, состояние тубулоинтерстициальной функции почек по уровню NGAL, концентрацию натрийуретических пептидов в крови, наличие артериальной жесткости, оцененной не только по PWVcf, но и индексу CAVI и PWVao.

2. У лиц трудоспособного возраста в отягощенной наследственности по ССЗ и коморбидной патологии рекомендуется выполнение генетического скрининга (AGT, GNB3, MTHFR, MTRR, ApoE, PPARα), при выявлении патологического полиморфизма генов, имеющих клиническое значение для развития ССЗ, рекомендуется интенсифицировать коррекцию традиционных и новых дополнительных факторов ССР.

3. Для повышения приверженности пациентов лечению и соблюдению рекомендаций ЗОЖ у больных трудоспособного возраста рекомендуется использовать имеющиеся материальные стимулы, применение фиксированных комбинаций лекарственной терапии, мотивационное и поведенческое консультирование, а также терапевтическое обучение с использованием интерактивных методик.

4. В целях предупреждения развития ПОМ, АКС, а также неблагоприятного прогноза, и выявления предикторов их возникновения пациентам трудоспособного возраста в качестве дополнительных лабораторных маркеров целесообразно определять NGAL, как ранний маркер нарушения тубулоинтерстициальной функции почек, иногда предшествующий снижению СКФ, и NT-proBNP, как маркер миокардиального напряжения и риска развития ХСН.

5. В целях предупреждения развития ПОМ, АКС, а также неблагоприятного прогноза, и выявления предикторов их возникновения пациентам трудоспособного возраста в качестве дополнительного неинвазивного инструментального исследования рекомендуется объемная сфигмоплетизмография, позволяющая определить наличие высокой артериальной жесткости на ранних этапах с оценкой индекса CAVI, значения которого не зависят от уровня АД, а также PWVao.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агеев, Ф. Т. Повышение приверженности к терапии: «дело техники»? / Ф. Т. Агеев, М. Д. Смирнова, Т. В. Фофанова // Сердечная недостаточность. – 2011. – Т. 12, №4 (66). – С. 238-243.
2. Баланова Ю. А. Распространенность курения в России. Что изменилось за 20 лет? / Ю. А. Баланова, С. А. Шальнова, А. Д. Деев [и др.] // Профилактическая медицина. – 2015. – Т. 18, № 6. – С. 47-52.
3. Баланова, Ю. А. Распространенность артериальной гипертонии, охват лечением и его эффективность в Российской Федерации (данные наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ-2) / Ю. А. Баланова, С. А. Шальнова, А. Э. Имаева [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2019. – Т. 15, № 4. – С. 450-66.
4. Бойцов, С. А. Артериальная гипертония среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЭ / С. А. Бойцов, Ю. А. Баланова, С. А. Шальнова [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2014. – Т. 13, № 4. – С. 4–14.
5. Бойцов, С. А. Исследование ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации). Десять лет спустя / С. А. Бойцов, О. М. Драпкина, Е. В. Шляхто, А. О. Конради, Ю. А. Баланова, Ю.А. [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021. – Т. 20, № 5. – С. 3007.
6. Бойцов, С. А. Кардиоваскулярная профилактика 2022. Российские национальные рекомендации / С. А. Бойцов, Н. В. Погосова, А. А. Аншелес [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2023. – Т. 28, № 5. – С. 119-249.
7. Бойцов, С. А. Смертность и потерянные годы жизни в результате преждевременной смертности от болезней системы кровообращения / С. А. Бойцов, И. В. Самородская // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2014. – Т. 13, № 2. – С. 4–11.
8. Васюк, Ю.А. Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике. Кардиоваскулярная терапия и профилактика / Ю.А. Васюк, С.В. Иванова, Е.Л. Школьник [и др.] // 2016. – Т.15, №2. – С. 4-19.
9. Величковская, С.Б. Зависимость возникновения и развития стресса от факторов профессиональной деятельности педагогов.

10. Викторова, И. А. Распространенность традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в Омском регионе по результатам исследования ЭССЕ-РФ2 / И. А. Викторова, Н. Г. Ширлина, В. Л. Стасенко, Г. А. Муромцева // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 6. – С. 3815.
11. Гринштейн, Ю. И. Распространенность дислипидемии среди населения крупного региона Восточной Сибири и взаимосвязь с социодемографическими и поведенческими факторами / Ю. И. Гринштейн, В. В. Шабалин, Р. Р. Руф, М. М. Петрова, С. А. Шальнова // Профилактическая медицина. – 2018. Т. 21, № 5. – С. 63-69.
12. Дорошенко, Д. А. Трансторакальная эхокардиография у взрослых / Д. А. Дорошенко, М. А. Беневская, Н. Н. Ветшева // Москва. – 2020.
13. Жернакова, Ю. В. Распространенность абдоминального ожирения в субъектах Российской Федерации и его связь с социально-экономическим статусом, результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ / Ю. В. Жернакова, Е. А. Железнова, И. Е. Чазова [и др.] // Терапевтический архив. – 2018. – Т. 90, № 10. – С. 14-22.
14. Иванова, А. Е. Резервы снижения смертности в России, обусловленные эффективностью здравоохранения / А. Е. Иванова, В. Г. Семёнова, Т. П. Сабгайда // Вестник российской академии наук. – 2021. – Т. 91, № 9. – С. 865–878.
15. Измеров, Н. Ф. Смертность населения трудоспособного возраста в России и развитых странах Европы: тенденции последнего двадцатилетия / Н. Ф. Измеров, Г. И. Тихонова, Т. Ю. Горчакова // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2014. – Т. 69, № 7–8. – С. 121–6.
16. Капелюшников, Р. И. Феномен старения населения: экономические эффекты / И. Р. Капелюшников // Экономическая политика. – 2019. – Т. 14, №2. – С. 8-63.
17. Клинические Практические Рекомендации KDIGO 2022 по тактике ведения диабета при хронической болезни почек. Перевод на русский язык: А.Ю. Земченков, К.А. Вишневский, А.Ш. Румянцев под редакцией Е.В. Захаровой. Нефрология и диализ. – 2023. – Т. 25, № 2. – С. 141-221.
18. Клинические рекомендации. Хроническая болезнь почек (ХБП) / Ассоциация нефрологов. – 2021.

19. Кобалава, Ж. Д. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020 / Ж. Д. Кобалава, А. О. Конради, С. В. Недогода, Е. В. Шляхто, Г. П. Арутюнов // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 3. – С. 3786.
20. Кобалава, Ж. Д. Меморандум экспертов Российского кардиологического общества по рекомендациям Европейского общества кардиологов/Европейского общества по артериальной гипертензии по лечению артериальной гипертензии 2018г. / Ж. Д. Кобалава, А. О. Конради, С. В. Недогода, Г. П. Арутюнов // Российский кардиологический журнал. – 2018. – Т. 23, № 12.
21. Концевая, А. В. Исследование ЭССЕ-РФ: эпидемиология и укрепление общественного здоровья / А. В. Концевая, С.А. Шальнова, О. М. Драпкина // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021. – Т. 20, № 5. – С. 2987.
22. Кретов, Е. И. Проблема приверженности к терапии в кардиологии / Е. И. Кретов, А. Р. Таркова, В. Д. Анисимова [и др.] // Кардиология. – 2018. – Т. 58, № 9. С. – 89–95.
23. Кузнецов, А.А. Центральное аортальное давление: референсные и диагностические значения / А.А. Кузнецов, Е.Е. Цветкова, Д.В. Денисова, Ю.И. Рагино, М.И. Воевода // Кардиология. 2019. – Т.59, №3. – С. 11-17.
24. Кухарчук, М. В. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пересмотр. / В. В. Кухарчук, М. В. Ежов, И. В. Сергиенко, Г. Г. Арабидзе. – 2020. – № 1.
25. Лукина, Ю. В. Приверженность к лекарственной терапии у больных хроническими неинфекционными заболеваниями. Решение проблемы в ряде клинических ситуаций» Консенсус экспертов Национального общества доказательной фармакотерапии и Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний / Ю. В. Лукина, Н. П. Кутишенко, С. Ю. Марцевич [и др.] // Профилактическая медицина. – 2020. – Т. 23, № 3 (Приложение). – С. 42-60.
26. Лукина, Ю. В. Проблема приверженности в современной медицине: возможности решения, влияние на результативность терапии и исходы заболевания / Ю. В. Лукина, Н. П. Кутишенко, С. Ю. Марцевич // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2017. – Т. 13, № 4. – С. 519-524.
27. Лукина, Ю. В. Шкала мориски-грина: плюсы и минусы универсального теста, работа над ошибками. / Ю. В. Лукина, С. Ю. Марцевич, Н. П.

Кутишенко // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2016. – Т. 12, № 1. – С. 63-65.
28. Марцевич, С. Ю. Приверженность к приему новых оральных антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий в реальной клинической практике (результаты исследования АНТЕЙ) / С. Ю. Марцевич, Ю. В. Лукина, Н.П. Кутишенко [и др.] // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2019. – Т. 15, № 6. – С. 864-872.
29. Метельская, В. А. Анализ распространенности показателей, характеризующих атерогенность спектра липопротеинов, у жителей Российской Федерации (по данным исследования ЭССЕ-РФ) / В. А. Метельская, С. А. Шальнова, А. Д. Деев [и др.] // Профилактическая медицина. – 2016. – Т. 19, № 1. – С. 15-23.
30. Милягин, В.А. Метод объемной сфигмографии на аппарате VaSera VS-1500 N. Методические рекомендации / В.А. Милягин, И.В. Милягина, М.А. Пурыгина, Т.А. Осипенкова // Смоленск, 2014. - С. 30.
31. 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. – Т. 13, № 6. – С. 4-11.
32. Научно-организационный комитет проекта ЭССЕ-РФ. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России (ЭССЕ-РФ). Обоснование и дизайн исследования // Профилактическая медицина. – 2013. – Т.16, №6. – С. 25-34.
33. Николаев, Н. А. Управление лечением на основе приверженности. Согласительный документ – Междисциплинарные рекомендации РНМОТ, НОГР, НАТГ, ОДН, ГОРАН, РОО, РОФ / Н. А. Николаев, А. И. Мартынов, Ю. П. Скирденко [и др.] // Consillium Medicum. – 2020. – Т. 22, № 5. – С. 9–18.
34. Ощепкова, Е. В. Распространенность нарушения функции почек при артериальной гипертонии (по данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ) / Е. В. Ощепкова, Ю. В. Жернакова, Ю. А. Долгушева [и др.] // Системные гипертензии. – 2015. – Т. 12, № 3. – С. 19-24.
35. Подзолков, В.И. Уровень индекса аугментации у больных с различными стадиями гипертонической болезни / В.И. Подзолков, А.Е. Брагина, Н.А. Дружинина, Д.А. Баютина // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020. – Т.19, №5. – С. 2666.

36. Рогоза, А. Н. Состояние сосудистой стенки в популяции взрослого населения на примере жителей Томска по данным исследования ЭССЕ-РФ // А. Н. Рогоза, А. Р. Заирова, Ю. В. Жернакова [и др.] // Системные гипертензии. – 2014. – №4. – С. 42-48.
37. Ротарь, О. П. Генетические маркеры метаболического синдрома в российской популяции (по материалам исследования ЭССЕ-РФ) / О. П. Ротарь, Е. П. Колесова, Е. В. Могучая [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2019. – Т. 25, № 5. – С. 467-477.
38. Руководство по использованию прибора VaSera VS-1000. – 2003. – С. 138с.
39. Сон, И. М. Автоматизированная система регистрации смертности: оценка предотвратимой смертности / И. М. Сон, С. А. Леонов, Д. Ш. Вайсман // Социальные аспекты здоровья населения. – 2014. – Т. 1. – С. 1.
40. Сотникова, Е. А. Частота гетерозиготного носительства мутаций в гене CFTR, обуславливающих развитие муковисцидоза, в популяционной выборке ЭССЕ-Вологда / Е. А. Сотникова, М. В. Климушина, А.В. Киселева [и др.] // Медицинская генетика. – 2020. – Т. 19, № 7. – С. 64-65.
41. Усачева, Е. В. Смертность трудоспособного населения России от сердечно-сосудистых заболеваний / Е. В. Усачева, А. В. Нелидова, О. М. Куликова, И. П. Флянку // Гигиена и санитария. – 2021. – Т. 100, № 2. – С. 159-165.
42. Чазова, И. Е. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертонией / И. Е. Чазова, Ю. В. Жернакова, Ощепкова Е. В. [и др.] // Кардиология. – 2014. – Т. 54, № 10. – С. 4-12.
43. Чекалдин, А.М. Тенденции демографического развития и трудообеспеченности экономики / А. М. Чекалдин // Инновационное развитие. – 2017. – № 12. – С. 149–150.
44. Шальнова, С. А. Интегральная оценка приверженности здоровому образу жизни как способ мониторинга эффективности профилактических мер / С. А. Шальнова, Ю. А. Баланова, А. Д. Деев [и др.] // Профилактическая медицина. – 2018. – Т. 21, № 4. – С. 65-72;
45. Abegaz, T. M. Nonadherence to antihypertensive drugs: A systematic review and meta-analysis / T. M. Abegaz, A. Shehab, E. A. Gebreyohannes [et al.] // Medicine (Baltimore). – 2017. – Vol. 96, № 4.
46. Abondio, P. Apolipoprotein E (APOE) Haplotypes in Healthy Subjects from Worldwide Macroareas: A Population Genetics Perspective for

Cardiovascular Disease, Neurodegeneration, and Dementia / P. Abondio, F. Bruno, D. Luiselli // Curr Issues Mol Biol. – 2023. – Vol. 45, № 4. – P. 2817-2831.
47. Adewuya, O. A. Serum uric acid and left ventricular hypertrophy in hypertensive patients in Ado-Ekiti / O. A. Adewuya, E. A. Ajayi, R. A. Adebayo [et al.] // Pan Afr Med J. – 2020. – Vol. 36. – P. 190.
48. Adhikary, D. A Systematic Review of Major Cardiovascular Risk Factors: A Growing Global Health Concern / D. Adhikary, S. Barman, R. Ranjan, H. Stone // Cureus. – 2022. – Vol. 14, № 10. – P. 30119.
49. Afshin, A. Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years / GBD 2015 Obesity Collaborators, A. Afshin, M. H. Forouzanfar, M. B. Reitsma [et al.] // N Engl J Med. – 2017. – Vol. 377, № 1. – P. 13-27.
50. Agarwal, R. Left Ventricular Mass and Incident Chronic Kidney Disease / R. Agarwal, R. J. Song, R. S. Vasan, V. Xanthakis // Hypertension. – 2020. – Vol. 75, № 3. – P. 702-706.
51. Agerholm-Larsen, B. ACE gene polymorphism in cardiovascular disease: meta-analyses of small and large studies in whites / B. Agerholm-Larsen, B. G. Nordestgaard, A. Tybjaerg-Hansen // Arterioscler Thromb Vasc Biol. – 2000. – Vol. 20, № 2. – P. 484-92.
52. Ali, D. Rising arterial stiffness with accumulating comorbidities associates with heart failure with preserved ejection fraction / Ali D, Tran P, Ennis S, Powell R// ESC Heart Fail. 2023. – Vol.10, №4. – P. 2487-2498.
53. Almarshad, M.A. Diagnostic Features and Potential Applications of PPG Signal in Healthcare: A Systematic Review / M.A. Almarshad, M.S. Islam, S. Al-Ahmadi, A.S. BaHammam // Healthcare (Basel). 2022. – Vol.10, №3. – P. 547.
54. Alonso-Domínguez, R. EVA Investigators. Association between measurements of arterial stiffness and target organ damage in a general Spanish population / R. Alonso-Domínguez, N. Sánchez-Aguadero, M.C. Patino-Alonso [et al.] // Ann Med. – 2021. – Vol. 53, № 1. – P. 345-356.
55. Ampofo, A. G. Understanding the role of educational interventions on medication adherence in hypertension: A systematic review and meta-analysis / A. G. Ampofo, E. Khan, M. B. Ibitoye // Heart Lung. – 2020. – Vol. 49, № 5. – P. 537-547.
56. Anderson, L. J. Members of the PHARM-DC Group. A systematic overview of systematic reviews evaluating medication adherence interventions / L. J. Anderson, T. K. Nuckols, C. Coles [et al.] // Am J Health Syst Pharm. – 2020. – Vol. 77, № 2. – P. 138-147.

57. Anderson, L. Patient education in the management of coronary heart disease / L. Anderson, J. P. Brown, A. M. Clark [et al.] // Cochrane Database Syst Rev. – 2017. – Vol. 6, № 6.
58. Apitz, A. Prevalence and Characterisation of Severe Left Ventricular Hypertrophy Diagnosed by Echocardiography in Hypertensive Patients / A. Apitz, T. Socrates, T. Burkard [et al.] // J Clin Med. – 2022. – Vol. 12, № 1. – P. 228.
59. Aune, D. Fruit and vegetable intake and the risk of cardiovascular disease, total cancer and all-cause mortality-a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies / D. Aune, E. Giovannucci, P. Boffetta [et al.] // Int J Epidemiol. – 2017. – Vol. 46, № 3. – P. 1029-1056.
60. Aune, D. Tobacco smoking and the risk of abdominal aortic aneurysm: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. / D. Aune, S. Schlesinger, T. Norat, E. Riboli // Sci Rep. – 2018. – Vol. 8, № 1. – P. 14786.
61. Aune, D. Tobacco smoking and the risk of atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis of prospective studies / D. Aune, S. Schlesinger, T. Norat, E. Riboli // Eur J Prev Cardiol. – 2018. – Vol. 25, № 13. – P. 1437-1451.
62. Aune, D. Tobacco smoking and the risk of heart failure: A systematic review and meta-analysis of prospective studies / D. Aune, S. Schlesinger, T. Norat, E. Riboli // Eur J Prev Cardiol. – 2019. – Vol. 26, № 3. – P. 279-288.
63. Aykan, A.Ç. Assessment of arterial stiffness in chronic obstructive pulmonary disease by a novel method: cardio-ankle vascular index / A.Ç. Aykan, T. Gökdeniz, F. Boyacı [et al.] // Herz. 2014. – Vol.39, №7. – P. -822-7.
64. Bae, J.H. Effects of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors on Renal Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis / J.H. Bae, S. Kim, E.G. Park // Endocrinol Metab (Seoul). 2019. – Vol.34, №1. – P. 80-92.
65. Bae, J.H. Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors on Renal Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials / J.H. Bae, E.G. Park, S. Kim [et al.] // Sci Rep. 2019. – Vol.9, №1. – P. 13009.
66. Bahls, M. Progression of conventional cardiovascular risk factors and vascular disease risk in individuals: insights from the PROG-IMT consortium / PROG-IMT Study Group, M. Bahls, M. W. Lorenz, M. Dörr [et al.] // Eur J Prev Cardiol. – 2020. – Vol. 27, № 3. – P. 234-243.

67. Baldo, M.P. The association between salt intake and arterial stiffness is influenced by a sex-specific mediating effect through blood pressure in normotensive adults: The ELSA-Brasil study / M.P. Baldo, L.C.C. Brant, R.S. Cunha [et al.] // J Clin Hypertens (Greenwich). 2019. – Vol.21, №12. – P. 1771-1779.
68. Bang, C. N. ALLHAT Collaborative Research Group. Electrocardiographic Left Ventricular Hypertrophy Predicts Cardiovascular Morbidity and Mortality in Hypertensive Patients: The ALLHAT Study / C. N. Bang, E. Z. Soliman, L. M. Simpson [et al.] // Am J Hypertens. – 2017. – Vol. 30, № 9. – P. 914-922.
69. Barbaresko, J. Lifestyle Indices and Cardiovascular Disease Risk: A Meta-analysis / J. Barbaresko, J. Rienks, U. Nöthlings // Am J Prev Med. – 2018. – Vol. 55, № 4. – P. 555-564.
70. Baretella, O. Association of sex and cardiovascular risk factors with atherosclerosis distribution pattern in lower extremity peripheral artery disease / O. Baretella, L. Buser, C. Andres [et al.] // Front Cardiovasc Med. – 2023. – Vol. 10.
71. Barker-Collo, S. Improving adherence to secondary stroke prevention strategies through motivational interviewing: randomized controlled trial / S. Barker-Collo, R. Krishnamurthi, E. Witt [et al.] // Stroke. – 2015. – Vol. 46. – P. 3451-8.
72. Bekker, C. L. The use of medication adherence guidelines in medication taking behaviour research / C. L. Bekker, P. Aslani, T. F. Chen // Res Social Adm Pharm. – 2022. – Vol. 18, № 2. – P. 2325-2330.
73. Bennett, J. E. NCD Countdown 2030 collaborators. NCD Countdown 2030: worldwide trends in non-communicable disease mortality and progress towards Sustainable Development Goal target 3.4 / J. E. Bennett, G. A. Stevens, C. D. Mathers [et al.] // Lancet. – 2018. – Vol. 392, № 10152. – P. 1072-1088.
74. Berezin, A. E. Emerging Role of Adipocyte Dysfunction in Inducing Heart Failure Among Obese Patients With Prediabetes and Known Diabetes Mellitus / A. E. Berezin, A. A. Berezin, M. Lichtenauer // Front Cardiovasc Med. – 2020. – Vol. 7.
75. Binder, S. Chronic smoking and its effect on arterial stiffness / S. Binder, K. Navratil, J. Halek // Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2008. – Vol.152, №2. – P. 299-302.
76. Birhanu, M. M. Risk factors for incident cardiovascular events among adults in low- and middle-income countries: A systematic review and meta-

analysis of prospective cohort studies / M. M. Birhanu, S. B. Zaman, A. G. Thrift [et al.] // Prev Med. – 2022. – Vol. 158.

77. Blacher, J. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease / J. Blacher, A.P. Guerin, B. Pannier, S.J. Marchais, M.E. Safar, G.M. London // Circulation. 1999. – Vol.99, №18. – P. 2434-9.
78. Bondue, A. Mise au point d'une hypertrophie ventriculaire gauche: comment en identifier la cause ? [Left ventricular hypertrophy: how to identity the cause ?] / A. Bondue // Rev Med Brux. – 2018. – Vol. 39, № 4. – P. 227-236.
79. Borghi, C. Hyperuricaemia and gout in cardiovascular, metabolic and kidney disease / C. Borghi, E. Agabiti-Rosei, R. J. Johnson [et al.] // Eur J Intern Med. – 2020. – Vol. 80. – P. 1-11.
80. Bosch, C. Tirzepatide and prevention of chronic kidney disease / C. Bosch, S. Carriazo, M.J. Soler // Clin Kidney J. 2022. – Vol.16, №5. – P. 797-808.
81. Bowe, B. Changes in the US Burden of Chronic Kidney Disease From 2002 to 2016: An Analysis of the Global Burden of Disease Study / B. Bowe, Y. Xie, T. Li [et al.] // JAMA Netw Open. – 2018. – Vol. 1, № 7. – P. 184412.
82. Briesacher, B. A. Comparison of drug adherence rates among patients with seven different medical conditions / B. A. Briesacher, S. E. Andrade, H. Fouayzi, K. A. Chan // Pharmacotherapy. – 2008. – Vol. 28, № 4. – P. 437-43.
83. Brinkley, T. E. Look AHEAD Research Group. Long-Term Effects of an Intensive Lifestyle Intervention on Electrocardiographic Criteria for Left Ventricular Hypertrophy: The Look AHEAD Trial / T. E. Brinkley, A. Anderson, E. Z. Soliman [et al.] // Am J Hypertens. – 2018. – Vol. 31, № 5. – P. 541-548.
84. Brlek, A. Diet quality indices and their associations with all-cause mortality, CVD and type 2 diabetes mellitus: an umbrella review / A. Brlek, M. Gregorič // Br J Nutr. – 2023. – Vol. 130, № 4. – P. 709-718.
85. Buckley, L. F. Intensive Versus Standard Blood Pressure Control in SPRINT-Eligible Participants of ACCORD-BP / L. F. Buckley, D. L. Dixon, G. F. Wohlford 4th // Diabetes Care. – 2017. – Vol. 40, № 12. – P. 1733-1738.
86. Cabral, A. C. Development and validation of a Medication Adherence Universal Questionnaire: the MAUQ / A. C. Cabral, M. Lavrador, M. Castel-Branco [et al.] // Int J Clin Pharm. – 2023. – Vol. 45, № 1.
87. Carrington, M. J. NIL-CHF Study Investigators. Bridging the gap in heart failure prevention: rationale and design of the Nurse-led Intervention for

Less Chronic Heart Failure (NIL-CHF) Study / M. J. Carrington, S. Stewart // Eur J Heart Fail. – 2010. – Vol. 12, № 1. – P. 82-8.
88. Centers for Disease Control and Prevention Chronic kidney disease (CKD) surveillance system: 2021. – 2021.
89. Chang, G. Arterial Stiffness as a Predictor of the Index of Atherosclerotic Cardiovascular Disease in Hypertensive Patients / G. Chang, Y. Hu, Q. Ge, S. Chu, A. Avolio, J. Zuo // Int J Environ Res Public Health. 2023. – Vol.20, №4. – P. 2832.
90. Chatterjee, S. Meta-analysis of left ventricular hypertrophy and sustained arrhythmias / S. Chatterjee, C. Bavishi, P. Sardar [et al.] // Am J Cardiol. – 2014. – Vol. 114, № 7. – P. 1049-52.
91. Chee, Y. J. Clinical trials on the pharmacological treatment of long COVID: A systematic review / Y. J. Chee, B. E. Fan, B. E. Young, [et al.] // J Med Virol. – 2023. – Vol. 95, № 1.
92. Chen, T. K. Chronic Kidney Disease Diagnosis and Management: A Review / T. K. Chen, D. H. Knicely, M. E. Grams // JAMA. – 2019. – Vol. 322, № 13. – P. 1294-1304.
93. Chetty, R. R. Electrocardiogram (ECG) Diagnosis of Left Ventricular Hypertrophy and its Associations in Patients Living with Diabetes / R. R. Chetty, S. Pillay // Indian J Endocrinol Metab. – 2022. – Vol. 26, № 5. – P. 465-470.
94. Chirinos, J.A. Large-Artery Stiffness in Health and Disease: JACC State-of-the-Art Review / J.A. Chirinos, P. Segers, T. Hughes, R. Townsend // J Am Coll Cardiol. 2019. – Vol.74, №9. – P. 1237-1263.
95. Chou, R. Statin Use for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Adults: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force / R. Chou, A. Cantor, T. Dana [et al.] // JAMA. – 2022. – Vol. 328, № 8. – P. 754-771.
96. Chowdhury, R. Adherence to cardiovascular therapy: a meta-analysis of prevalence and clinical consequences / R. Chowdhury, H. Khan, E. Heydon [et al.] // Eur Heart J. – 2013. – Vol. 34, № 38. – P. 2940-8.
97. Chung, G.E. Clinical significance of increased arterial stiffness associated with atrial fibrillation, according to Framingham risk score / G.E. Chung, H.E. Park, H. Lee, S.Y. Choi // Sci Rep. 2021. – Vol.11, №1. – P. 4955.
98. Coccina, F. Prediction of Masked Uncontrolled Hypertension Detected by Ambulatory Blood Pressure Monitoring / F. Coccina, P. Borrelli, A. M. Pierdomenico [et al.] // Diagnostics (Basel). – 2022. – Vol. 12, № 12. – P. 3156.

99. Collins, R. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, Short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context / R. Collins, R. Peto, S. MacMahon [et al.] // Lancet. – 1990. – Vol. 335, № 8693. – P. 827-38.
100. Conn, V. S. Interventions to Improve Medication Adherence in Hypertensive Patients: Systematic Review and Meta-analysis / V. S. Conn, T. M. Ruppar, J. A. Chase [et al.] // Curr Hypertens Rep. – 2015. – Vol. 17, №12. – P. 94.
101. Correia, J. C. Effectiveness of therapeutic patient education interventions for chronic diseases: A systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials / J. C. Correia, A. Waqas, J. P. Assal [et al.] // Front Med (Lausanne). – 2023. – Vol. 9.
102. Correia, J. C. Evolution of Therapeutic Patient Education: A Systematic Scoping Review and Scientometric Analysis / J. C. Correia, A. Waqas, I. Aujoulat [et al.] // Int J Environ Res Public Health. – 2022. – Vol. 19, № 10. – P. 6128.
103. Cosenso-Martin, L. N. Angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism, 24-h blood pressure profile and left ventricular hypertrophy in hypertensive individuals: a cross-sectional study / L. N. Cosenso-Martin, R. O. Vaz-de-Melo, L. R. Pereira [et al.] // Eur J Med Res. – 2015. – Vol. 20, № 1. – P. 74.
104. Courbon, G. Lipocalin 2 stimulates bone fibroblast growth factor 23 production in chronic kidney disease / G. Courbon, C. Francis, C. Gerbe [et al.] // Bone Res. – 2021. – Vol. 9, №1. – P. 35.
105. Cuspidi, C. Italian Society of Hypertension. Prevalence of left-ventricular hypertrophy in hypertension: an updated review of echocardiographic studies / C. Cuspidi, C. Sala, F. Negri, G. Mancia, A. Morganti // J Hum Hypertens. – 2012, - Vol. 26, № 6. – P. 343-9.
106. Cuspidi, C. Left-ventricular hypertrophy and obesity: a systematic review and meta-analysis of echocardiographic studies / C. Cuspidi, M. Rescaldani, C. Sala, G. Grassi // J Hypertens. – 2014. – Vol. 32, № 1. – P. 16-25.
107. Cuspidi, C. Obstructive sleep apnoea syndrome and left ventricular hypertrophy: a meta-analysis of echocardiographic studies / C. Cuspidi, M. Tadic, C. Sala [et al.] // J Hypertens. – 2020. – Vol. 38, № 9. – P. 1640-1649.
108. Cuspidi, C. Prevalence of electrocardiographic left ventricular hypertrophy in human hypertension: an updated review / C. Cuspidi,

M. Rescaldani, C. Sala [et al.] // J Hypertens. – 2012. – Vol. 30, № 11. – P. 2066-73.
109. Cuspidi, C. Sex, gender, and subclinical hypertensive organ damage-heart / C. Cuspidi, E. Gherbesi, C. Sala, M. Tadic // J Hum Hypertens. – 2023. – Vol. 37, № 8. – P. 626-633.
110. Cuspidi, C. Untreated Masked Hypertension and Subclinical Cardiac Damage: A Systematic Review and Meta-analysis / C. Cuspidi, C. Sala, M. Tadic [et al.] // Am J Hypertens. – 2015. – Vol. 28, № 6. – P. 806-13.
111. Cutler, R. L. Economic impact of medication non-adherence by disease groups: a systematic review / R. L. Cutler, F. Fernandez-Llimos, M. Frommer [et al.] // BMJ Open. – 2018. – Vol. 8, № 1. – P. 016982.
112. Dahlöf, B. Characteristics of 9194 patients with left ventricular hypertrophy: the LIFE study. Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension / B. Dahlöf, R. B. Devereux, S. Julius [et al.] // Hypertension. – 1998. – Vol. 32, № 6. – P. 989-97.
113. De Castro, Q. J. T. Physical Exercise Combined with Antihypertensive Drug Therapy on Left Ventricular Hypertrophy: Systematic Review and Meta-Analysis / Q. J. T. De Castro, F. S.C. Tomaz, P. Y. Watai, A. Grabe-Guimarães // Physical High Blood Press Cardiovasc Prev. – 2020. – Vol. 27, № 6. – P. 493-503.
114. De Cates, A. N. Fixed-dose combination therapy for the prevention of cardiovascular disease / A. N. de Cates, M. R. Farr, N. Wright [et al.] // Cochrane Database Syst Rev. – 2014. – Vol. 4, № 4.
115. De Geest, S. ESPACOMP Medication Adherence Reporting Guideline (EMERGE) / S. De Geest, L. L. Zullig, J. Dunbar-Jacob [et al.] // Ann Intern Med. – 2018. – Vol. 169, № 1. – P. 30-35.
116. D'Elia, L. Effect of dietary sodium restriction on arterial stiffness: systematic review and meta-analysis of the randomized controlled trials / L. D'Elia, F. Galletti, E. La Fata, P. Sabino, P. Strazzullo // J Hypertens. 2018. – Vol.36, 4. – P. 734-743.
117. D'elia, L. Effect of statin therapy on pulse wave velocity: A meta-analysis of randomized controlled trials / L. D'elia, E. La Fata, A. Iannuzzi, P.O. Rubba // Clin Exp Hypertens. 2018. – Vol.40, №7. – P. 601-608.
118. D'Elia, L. Relationship between circulating leptin levels and arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis of observational studies / L. D'Elia, A. Giaquinto, F. De Luca [et al.] // High Blood Press Cardiovasc Prev. – 2020. – Vol. 27, № 6. – P. 505-513.
119. Di Raimondo, D. Echocardiographic Evaluation of the Cardiac Chambers in Asthmatic Patients: The BADA (Blood Pressure Levels,

Clinical Features and Markers of Subclinical Cardiovascular Damage of Asthma Patients) Study-ECO / D. Di Raimondo, G. Musiari, G. Rizzo [et al.] // J Pers Med. – 2022. – Vol. 12, № 11. – P. 1847.
120. DiMatteo, M. R. Patient adherence and medical treatment outcomes: a meta-analysis / M. R. DiMatteo, P. J. Giordani, H. S. Lepper, T. W. Croghan // Med Care. – 2002. – Vol. 40, № 9. – P. 794-811.
121. Dragano, N. IPD-Work consortium. Effort-Reward Imbalance at Work and Incident Coronary Heart Disease: A Multicohort Study of 90,164 Individuals / N. Dragano, J. Siegrist, S. T. Nyberg [et al.] // Epidemiology. – 2017. – Vol. 28, № 4. – P. 619-626.
122. Duncan, M. S. Association of Smoking Cessation With Subsequent Risk of Cardiovascular Disease / M. S. Duncan, M. S. Freiberg, R. A, Greevy [et al.] // JAMA. – 2019. – Vol. 322, № 7. – P. 642-650.
123. Dwivedi, A. K. Association Between Obesity and Cardiovascular Outcomes: Updated Evidence from Meta-analysis Studies / A. K. Dwivedi, P. Dubey, D. P. Cistola, S. Y. Reddy // Curr Cardiol Rep. – 2020. – Vol. 22, № 4. – P. 25.
124. Einarson, T. R. Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007-2017 / T. R. Einarson, A. Acs, C. Ludwig, U. H. Panton // Cardiovasc Diabetol. – 2018. – Vol. 17, № 1. – P. 83.
125. Elfishawi, M. M. The Rising Incidence of Gout and the Increasing Burden of Comorbidities: A Population-based Study over 20 Years / M. M. Elfishawi, N. Zleik, Z. Kvrgic [et al.] // J Rheumatol. – 2018. – Vol. 45, № 4. – P. 574-579.
126. Ellervik, C. Hypothyroidism and Kidney Function: A Mendelian Randomization Study / C. Ellervik, S. Mora, P. M. Ridker, D. I. Chasman // Thyroid. – 2020. – Vol. 30, № 3. – P. 365-379.
127. Ellins, E. Arterial stiffness and inflammatory response to psychophysiological stress / E. Ellins, J. Halcox, A. Donald, B. Field, L. Brydon, J. Deanfield, A. Steptoe // Brain Behav Immun. 2008. – Vol.22, №6. – P. 941-8.
128. Elosua, R. Cardiovascular Risk Factors and Ischemic Heart Disease: Is the Confluence of Risk Factors Greater Than the Parts? A Genetic Approach / R. Elosua, C. Lluís-Ganella, I. Subirana [et al.] // Circ Cardiovasc Genet. – 2016. – Vol. 9, № 3. – P. 279-86.
129. Elzen, van den A.P. Alcohol intake and aortic stiffness in young men and women / A.P. van den Elzen, A. Sierksma, A. Oren [et al.] // J Hypertens. 2005. – Vol.23, №4. – P. 731-5.

130. Eslami, O. Dairy products and chronic kidney disease: protective or harmful? Systematic review of prospective cohort studies / O. Eslami , F. Shidfar // Nutrition. 2018. – Vol.55-56. – P. 21-28.
131. Ettehad, D. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis / D. Ettehad, C. A. Emdin, A. Kiran [et al.] // Lancet. – 2016. – Vol. 387, № 10022. – P. 957-67.
132. Evangelidis, N. Lifestyle behaviour change for preventing the progression of chronic kidney disease: a systematic review / N. Evangelidis, J. Craig, A. Bauman [et al.] // BMJ Open. 2019. – Vol.9, №1. – P. e031625.
133. Fanaroff, A. C. Agreement and Accuracy of Medication Persistence Identified by Patient Self-report vs Pharmacy Fill: A Secondary Analysis of the Cluster Randomized ARTEMIS Trial / A. C. Fanaroff, E. D. Peterson, L. A. Kaltenbach [et al.] // JAMA Cardiol. – 2020. – Vol. 5, № 5. – P. 532-539.
134. Fei, S. H. A meta-analysis of the diagnostic value of microRNA for hypertensive left ventricular hypertrophy / S. H. Fei, Z. F. Liu, H. N. Xie [et al.] // Front Cardiovasc Med. – 2022. – Vol. 9. – P. 994826.
135. Fernberg, U. Higher Total Physical Activity is Associated with Lower Arterial Stiffness in Swedish, Young Adults: The Cross-Sectional Lifestyle, Biomarkers, and Atherosclerosis Study / U. Fernberg, M. Fernström, A. Hurtig-Wennlöf // Vasc Health Risk Manag. 2021. – Vol.17. – P. 175-185.
136. Filipa Alexandre, A. Clinical factors for predicting cardiovascular risk, need for renal replacement therapy, and mortality in patients with non-dialysis-dependent stage 3-5 chronic kidney disease from the Salford Kidney Study / A. Filipa Alexandre, M. Stoelzel, A. Kiran [et al.] // J Nephrol. – 2023. – Vol. 36. № 6. – P. 1639-1649.
137. Fukai, K. A case control study of occupation and cardiovascular disease risk in Japanese men and women / K. Fukai, Y. Furuya, S. Nakazawa [et al.] // Sci Rep. – 2021. – Vol. 11, № 1.
138. Gaba, P. Association Between Achieved Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels and Long-Term Cardiovascular and Safety Outcomes: An Analysis of FOURIER-OLE / P. Gaba, M. L. O'Donoghue, J. G. Park [et al.] // Circulation. – 2023. – Vol. 147, № 16. – P. 1192-1203.
139. Gaffey, A. E. Screening for Psychological Distress and Risk of Cardiovascular Disease and Related Mortality: A SYSTEMATIZED REVIEW, META-ANALYSIS, AND CASE FOR PREVENTION / A. E. Gaffey, E. C. Gathright, L. M. Fletcher, CM. J. Goldstein // Cardiopulm Rehabil Prev. – 2022. – Vol. 42, № 6. – P. 404-415.

140. Gallagher, B. D. Are two commonly used self-report questionnaires useful for identifying antihypertensive medication nonadherence? / B. D. Gallagher, P. Muntner, N. Moise [et al.] // J Hypertens. – 2015. – Vol. 33, № 5. – P. 1108-13.
141. Gast, A. Medication adherence influencing factors-an (updated) overview of systematic reviews / A. Gast, T. Mathes // Syst Rev. – 2019. – Vol. 8, № 1. – P. 112.
142. GBD Chronic Kidney Disease Collaboration. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 // Lancet. – 2020.
143. Georgakis, M. K. Left ventricular hypertrophy in association with cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis / M. K. Georgakis, A. Synetos, C. Mihas [et al.] // Hypertens Res. – 2017. – Vol. 40, № 7. – P. 696-709.
144. Geurts, L.J. Higher Pulsatility in Cerebral Perforating Arteries in Patients With Small Vessel Disease Related Stroke, a 7T MRI Study / L.J. Geurts, J.J.M Zwanenburg, C.J.M. Klijn, P.R. Luijten, G.J. Biessels // Stroke. 2018. – Vol.50, №1. – P. STROKEAHA118022516.
145. Giamouzis, G. Left ventricular hypertrophy and sudden cardiac death / G. Giamouzis, A. Dimos, A. Xanthopoulos [et al.] // Heart Fail Rev. – 2022. – Vol. 27, № 2. – P. 711-724.
146. Giupponi, L. Determinants of carotid-femoral pulse wave velocity progression in hypertensive patients over a 3.7 years follow-up / L. Giupponi, M. Stucchi, M. Varrenti [et al.] // Blood Press. 2018. – Vol.27, №1. – P. 32-40.
147. Goette, A. Atrial Cardiomyopathy: Pathophysiology and Clinical Consequences / A. Goette, U. Lendeckel // Cells. – 2021. – Vol. 10, № 10.
148. Gogu, A. E. MTHFR Gene Polymorphisms and Cardiovascular Risk Factors, Clinical-Imagistic Features and Outcome in Cerebral Venous Sinus Thrombosis / A. E. Gogu, D. C. Jianu, V. Dumitrascu [et al.] // Brain Sci. – 2020. – Vol. 11, № 1. – P. 23.
149. Goldberg, R. B. Diabetes Prevention Program Research Group*. Effects of Long-term Metformin and Lifestyle Interventions on Cardiovascular Events in the Diabetes Prevention Program and Its Outcome Study / R. B. Goldberg, T. J. Orchard, J. P. Crandall [et al.] // Circulation. – 2022. – Vol. 145, № 22. – P. 1632-1641.
150. Golestani, A. Src homology 2-B adapter protein 3 C784 T and Methylenetetrahydrofolate reductase C677 T Polymorphisms and Inflammation Markers in ST-segment Elevation Myocardial Infarction

Patients / A. Golestani, A. Rahimi, S. A. Moezi Bady [et al.] // Angiology. – 2023. – Vol. 17.

151. Gómez-Marcos, M. Á. LOD-DIABETES Group. Cardio-ankle vascular index is associated with cardiovascular target organ damage and vascular structure and function in patients with diabetes or metabolic syndrome, LOD-DIABETES study: a case series report / M. A. Gómez-Marcos, J. I. Recio-Rodríguez, M. C. Patino-Alonso [et al.] // Cardiovasc Diabetol. – 2015. – Vol. 14. – P. 7.

152. González-Rocha, A. Risk Prediction Score for Chronic Kidney Disease in Healthy Adults and Adults With Type 2 Diabetes: Systematic Review / A. González-Rocha, V. A. Colli, E. Denova-Gutiérrez // Prev Chronic Dis. – 2023. – Vol. 20. – P. 30.

153. Gupta, A. Long-term mortality after blood pressure-lowering and lipid-lowering treatment in patients with hypertension in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT) Legacy study: 16-year follow-up results of a randomised factorial trial / A. Gupta, J. Mackay, A. Whitehouse [et al.] // Lancet. – 2018. – Vol. 392, № 10153. – P. 1127-1137.

154. Gusmão, W.D.P. Work and Early Arterial Stiffness: A Systematic Review / W.D.P. Gusmão, I.R.O.M. Pureza, C.R.C. Moreno [et al.] // Int J Environ Res Public Health. 2022. – Vol.19, №21. – P. 14569.

155. Habu, M. Association between occupation type and development of type 2 diabetes: A population-based Panasonic cohort study 3 / M. Habu, H. Okada, M. Hamaguchi [et al.] // Front Public Health. – 2023. – Vol. 11.

156. Haller, H. ROADMAP Trial Investigators. Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes / H. Haller, S. Ito,J. L. Izzo, [et al.] // N Engl J Med. – 2011. – Vol. 364, № 10. – P. 907-17.

157. Hang, T. Potential Role of the mTORC1-PGC1α-PPARα Axis under Type-II Diabetes and Hypertension in the Human Heart / T. Hang, J. Lumpuy-Castillo, N. Goikoetxea-Usandizaga [et al.] // Int J Mol Sci. – 2023. – Vol. 24, № 10.

158. Hansrivijit, P. Mediterranean diet and the risk of chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis / P. Hansrivijit, S. Oli, R. Khanal [et al.] // Nephrology (Carlton). 2020. – Vol.25, №12. – P. 913-918.

159. Hayashi, K. Stiffness and elastic behavior of human intracranial and extracranial arteries / K. Hayashi, H. Handa, S. Nagasawa, A. Okumura, K. Moritake // J Biomech. 1980. – Vol.13, №2. – P. 175-84.

160. He, W. B. The Effects of Statins on Cardiovascular and Inflammatory Biomarkers in Primary Prevention: A Systematic Review and Meta-Analysis

/ W. B. He, H. T. K. Ko, A. J. Curtis [et al.] // Heart Lung Circ. – 2023. – Vol. 6. – P. 1443-95.

161. Heerspink, H. J. DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease / H. J. L. Heerspink, B. V. Stefánsson, R. Correa-Rotter [et al.] // N Engl J Med. – 2020. – Vol. 383, № 15. – P. 1436-1446.

162. Hill, N. R. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease - A Systematic Review and Meta-Analysis / N. R. Hill, S. T. Fatoba, J. L. Oke [et al.] // PLoS One. – 2016. – Vol. 11, № 7.

163. Ho, P. M. Medication adherence: its importance in cardiovascular outcomes / P. M. Ho, C. L. Bryson, J. S. Rumsfeld // Circulation. – 2009. – Vol. 119, № 23. – P. 3028-35.

164. Hodson, E.M. Altered dietary salt intake for preventing diabetic kidney disease and its progression / E.M. Hodson, T.E. Cooper // Cochrane Database Syst Rev. 2023. – Vol.1, №1. – P. CD006763.

165. Hooglugt, A. Vascular stiffening and endothelial dysfunction in atherosclerosis / A. Hooglugt, O. Klatt, S. Huveneers // Curr Opin Lipidol. 2022. – Vol.33, 6. – P. 353-363.

166. Horne, R. ASCOT Investigators. High adherence and concordance within a clinical trial of antihypertensives / R. Horne, J. Clatworthy, M. Hankins // Chronic Illn. – 2010. – Vol. 6, № 4. – P. 243-51.

167. Horta, B.L. Objectively measured physical activity and sedentary-time are associated with arterial stiffness in Brazilian young adults / B.L. Horta, B.D. Schaan, R.M. Bielemann, C.Á. Vianna, D.P. Gigante, F.C. Barros, U. Ekelund, P.C. Hallal // Atherosclerosis. 2015. – Vol.243, №1. – P. 148-54.

168. Hu, C. Kidney function and cardiovascular diseases: a large-scale observational and Mendelian randomization study / C. Hu, Y. Li, Y. Qian, Z. Wu, B. Hu, Z. Peng // Front Immunol. 2023. – Vol.14. – P. 1190938.

169. Hulsegge, G. Lifestyle Changes in Young Adulthood and Middle Age and Risk of Cardiovascular Disease and All-Cause Mortality: The Doetinchem Cohort Study / G. Hulsegge, M. Looman, H. A. Smit [et al.] // J Am Heart Assoc. – 2016. – Vol. 5, № 1.

170. Ikonomidis, I. Arterial stiffness and coronary artery disease / I. Ikonomidis, G. Makavos, J. Lekakis // Curr Opin Cardiol. 2015. – Vol.30, №4. – P. 422-31.

171. Ioachimescu, A. G. Serum uric acid is an independent predictor of all-cause mortality in patients at high risk of cardiovascular disease: a preventive cardiology information system (PreCIS) database cohort study /

A. G. Ioachimescu, D. M. Brennan, B. M. Hoar [et al.] // Arthritis Rheum. – 2008. – Vol. 58, № 2. – P. 623-30.
172. Ioannidis, J. P. Prediction of cardiovascular disease outcomes and established cardiovascular risk factors by genome-wide association markers / J. P. Ioannidis // Circ Cardiovasc Genet. – 2009. – Vol. 2, № 1. – P. 7-15.
173. Izzo, R. Development of Left Ventricular Hypertrophy in Treated Hypertensive Outpatients: The Campania Salute Network / R. Izzo, M. A. Losi, E. Stabile [et al.] // Hypertension. – 2017. – Vol. 69, № 1. – P. 136-142.
174. Jager, K. J. A single number for advocacy and communication-worldwide more than 850 million individuals have kidney diseases / K. J. Jager, C. Kovesdy, R. Langham [et al.] // Kidney Int. – 2019. – Vol. 96, № 5. – P. 1048-1050.
175. Janežič, A. Criterion validity of 8-item Morisky Medication Adherence Scale in patients with asthma / A. Janežič, I. Locatelli, M. Kos // PLoS One. – 2017. Vol. 12, № 11.
176. Jankowski, J. Cardiovascular Disease in Chronic Kidney Disease: Pathophysiological Insights and Therapeutic Options / J. Jankowski, J. Floege, D. Fliser [et al.] // Circulation. – 2021. – Vol. 143, № 11. – P. 1157-1172.
177. Jaruvongvanich, V. Increased arterial stiffness in nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis / V. Jaruvongvanich, J. Chenbhanich, A. Sanguankeo, P. Rattanawong, K. Wijarnpreecha, S. Upala // Eur J Gastroenterol Hepatol. 2017. – Vol.29, №9. – P. 28-35.
178. Jennings, A. Mediterranean-Style Diet Improves Systolic Blood Pressure and Arterial Stiffness in Older Adults / A. Jennings, A.M. Berendsen, L.C.P.G.M. de Groot [et al.] // Hypertension. 2019. – Vol.73, №3. – P. 578-586.
179. Ji, E. Prevalence of chronic kidney disease defined by using CKD-EPI equation and albumin-to-creatinine ratio in the Korean adult population / E. Ji, Y. S. Kim // Korean J Intern Med. – 2016. – Vol. 31, №6. – P. 1120-1130.
180. Jiang, C. U-shaped association between serum albumin and development of chronic kidney disease in general hypertensive patients/ C. Jiang, B. Wang, Y. Li [et al.] // Clin Nutr. – 2020. – Vol. 39, № 1. – P. 258-264.
181. Johnson, A. E. Educational Attainment, Race, and Ethnicity as Predictors for Ideal Cardiovascular Health: From the National Health and

Nutrition Examination Survey / A. E. Johnson, B. M. Herbert, N. Stokes [et al.] // J Am Heart Assoc. – 2022. – Vol. 11, № 2.
182. Joseph, J. J. The Association of ARMC5 with the Renin-Angiotensin-Aldosterone System, Blood Pressure, and Glycemia in African Americans / J. J. Joseph, X. Zhou, M. Zilbermint [et al.] // J Clin Endocrinol Metab. – 2020. – Vol. 105, № 8. – P. 2625–33.
183. Juul, F. Ultra-processed Foods and Cardiovascular Diseases: Potential Mechanisms of Action / F. Juul, G. Vaidean, N, Parekh // Adv Nutr. – 2021. – Vol. 12, № 5. – P. 1673-1680.
184. Kanbay, M. The risk for chronic kidney disease in metabolically healthy obese patients: A systematic review and meta-analysis / M. Kanbay, S. Copur, D. Siriopol [et al.] // Eur J Clin Invest. – 2023. – Vol. 53, № 1. – P. 13878.
185. Kassavou, A. The Association Between Smartphone App-Based Self-monitoring of Hypertension-Related Behaviors and Reductions in High Blood Pressure: Systematic Review and Meta-analysis / A. Kassavou, M. Wang, V. Mirzaei [et al.] // JMIR Mhealth Uhealth. – 2022. – Vol. 10, № 7.
186. Kawasoe, S. Development of a risk prediction score and equation for chronic kidney disease: a retrospective cohort study / S. Kawasoe, T. Kubozono, A. A. Salim [et al.] // Sci Rep. – 2023. – Vol. 13, № 1. – P. 5001.
187. Khalil, Y. A. APOE gene variants in primary dyslipidemia / Y. A. Khalil, J. P. Rabès, C. Boileau, M. Varret // Atherosclerosis. – 2021. – Vol. 328. – P. 11-22.
188. Khan, N. Low educational attainment is associated with higher all-cause and cardiovascular mortality in the United States adult population / N. Khan, Z. Javed, I Acquah [et al.] // BMC Public Health. – 2023. – Vol. 23, № 1. – P. 900.
189. Khan, T. A. Combination of Multiple Low-Risk Lifestyle Behaviors and Incident Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Dose-Response Meta-analysis of Prospective Cohort Studies / T. A. Khan, D. Field, V. Chen [et al.] // Diabetes Care. – 2023. – Vol. 46, № 3. – P. 643-656.
190. Khan, U.A. Prevention of chronic kidney disease and subsequent effect on mortality: a systematic review and meta-analysis / U.A. Khan, A.X. Garg, C.R. Parikh [et al.] // PLoS One. 2013. – Vol.8, №8. – P. e71784.
191. Khatib, R. N3C Consortium. Association Between the 10-Year ASCVD Risk Score and COVID-19 Complications Among Healthy Adults (Analysis from the National Cohort COVID Collaborative) / R. Khatib, N.

Glowacki, J. C. Lauffenburger [et al.] // Am J Cardiol. – 2023. – Vol. 202. – P. 201-207.
192. Khavjou, O. Prepared for Sue Nelson. November 2016 / O. Khavjou, D. Phelps, A. Leib // Projections of Cardiovascular Disease Prevalence and Costs: 2015–2035.
193. Khera, R. Cost-Related Medication Nonadherence in Adults With Atherosclerotic Cardiovascular Disease in the United States, 2013 to 2017 / R. Khera, J. Valero-Elizondo, S. R. Das [et al.] // Circulation. – 2019. – Vol. 140, № 25. – P. 2067-2075.
194. Khodaeian, M. Association between Genetic Variants and Diabetes Mellitus in Iranian Populations: A Systematic Review of Observational Studies / M. Khodaeian, S. Enayati, O. Tabatabaei-Malazy, M. M. Amoli // J Diabetes Res. – 2015.
195. Kim, E.J. Relationship between blood pressure parameters and pulse wave velocity in normotensive and hypertensive subjects: invasive study / E.J. Kim, C.G. Park, J.S. Park // J Hum Hypertens. 2007. – Vol.21, №2. – P. 141-8.
196. Kim, H. M. Prognostic implication of left ventricular hypertrophy regression after antihypertensive therapy in patients with hypertension / H. M. Kim, I. C. Hwang, H. M. Choi [et al.] // Front Cardiovasc Med. – 2022. – Vol. 9.
197. Kim, I. Y. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin is independently associated with left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction in patients with chronic kidney disease / I. Y. Kim, J. H. Kim, M. J. Kim [et al.] // PLoS One. – 2018. – Vol. 13, № 10.
198. Kim, Y. R. Associations of MTRR and TSER polymorphisms related to folate metabolism with susceptibility to metabolic syndrome / Y. R. Kim, S. H. Hong // Genes Genomics. – 2019. – Vol. 41, № 8. – P. 983-991.
199. Kim, Y. R. Effects of methionine synthase and methionine synthase reductase polymorphisms on hypertension susceptibility / Y. R. Kim, S. H. Kang, S. H. Hong // Genes Genomics. – 2020. – Vol. 42, № 4. – P. 477-483.
200. Kivimäki, M. IPD-Work Consortium. Associations of job strain and lifestyle risk factors with risk of coronary artery disease: a meta-analysis of individual participant data / M. Kivimäki, S. T. Nyberg, E. I. Fransson [et al.] // CMAJ. – 2013. – Vol. 185, № 9. – P. 763-9.
201. Kivimäki, M. IPD-Work Consortium. Long working hours and risk of coronary heart disease and stroke: a systematic review and meta-analysis of published and unpublished data for 603,838 individuals / M. Kivimäki, M.

Jokela, S. T. Nyberg [et al.] // Lancet. – 2015. – Vol. 386, № 10005. – P. 1739-46.
202. Kivimäki, M. Work stress in the etiology of coronary heart disease--a meta-analysis / M. Kivimäki, M. Virtanen, M. Elovainio [et al.] // Scand J Work Environ Health. – 2006. – Vol. 32, № 6. – P. 431-42.
203. Kjaergaard, A. D. Obesity and Kidney Function: A Two-Sample Mendelian Randomization Study / A. D. Kjaergaard, A. Teumer, D. R. Witte [et al.] // Clin Chem. – 2022. – Vol. 68, № 3. – P. 461-472.
204. Kjeldsen, S. E. Hypertension and cardiovascular risk: General aspects / S. E. Kjeldsen // Pharmacol Res. – 2018. – Vol. 129. – P. 95-99.
205. Kohagura, K. Febuxostat for Cerebral and Cardiorenovascular Events Prevention Study (FREED) investigators. Febuxostat and renal outcomes: post-hoc analysis of a randomized trial / K. Kohagura, S. Kojima, K. Uchiyama [et al.] // Hypertens Res. – 2023. – Vol. 46, № 6. P. 1417-1422.
206. Kontsevaya, A. Overweight and Obesity in the Russian Population: Prevalence in Adults and Association with Socioeconomic Parameters and Cardiovascular Risk Factors. Obes. Facts / A. Kontsevaya, S. Shalnova, A. Deev [et al.] // Karger Publishers. – 2019. – Vol. 12, № 1. – P. 103-14.
207. Koracevic, G. Significance of Beta-Blocker in Patients with Hypertensive Left Ventricular Hypertrophy and Myocardial Ischemia / G. Koracevic, S. Mićić, M. Stojanovic [et al.] // Curr Vasc Pharmacol. - 2023. – Vol. 21, № 2. – P. 81-90.
208. Kovesdy, C.P. Epidemiology of chronic kidney disease: an update 2022 / C. P. Kovesdy // Kidney Int Suppl (2011). – 2022. – Vol. 12, № 1. – P. 7-11.
209. Koye, D. N. Incidence of chronic kidney disease among people with diabetes: a systematic review of observational studies / D. N. Koye, J. E. Shaw, C. M. Reid [et al.] // Diabet Med. – 2017. – Vol. 34, № 7. – P. 887-901.
210. Krisanapan, P. Recent Advances in Understanding of Cardiovascular Diseases in Patients with Chronic Kidney Disease / P. Krisanapan, P. Pattharanitima, C. Thongprayoon, W. Cheungpasitporn // J Clin Med. – 2022. – Vol. 11, № 16. – P. 4653.
211. Kronish IM, Thorpe CT, Voils CI. Measuring the multiple domains of medication nonadherence: findings from a Delphi survey of adherence experts. Transl Behav Med. 2021 Feb 11;11(1):104-113.
212. Krousel-Wood, M. Differences in cardiovascular disease risk when antihypertensive medication adherence is assessed by pharmacy fill versus self-report: the Cohort Study of Medication Adherence among Older Adults

(CoSMO) / M. Krousel-Wood, E. Holt, C. Joyce [et al.] // J Hypertens. – 2015. – Vol. 33, № 2. – P. 412-20.
213. Kubica, A. Assessment of adherence to medication in patients after myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention. Is there a place for newself-reported questionnaires? / A. Kubica, A. Kosobucka, T. Fabiszak [et al.] // Curr Med Res Opin. – 2019. – Vol. 35, № 2. – P. 341-349.
214. Kubozono, T. Clinical significance and reproducibility of new arterial distensibility index / T. Kubozono, M. Miyata, K. Ueyama [et al.] // Circ J. 2007. – Vol.71, №1. – P. 89-94.
215. Kwan, Y. H. Measurement Properties of Existing Patient-Reported Outcome Measures on Medication Adherence: Systematic Review / Y. H. Kwan, S. D. Weng, D. H. F. Loh // J Med Internet Res. – 2020. – Vol. 22, № 10. – P. 19179.
216. Lam, W. Y. Medication Adherence Measures: An Overview / W. Y. Lam, P. Fresco // Biomed Res Int. – 2015. – 217047.
217. Lan, X. Association of Different Combinations of *ALDH2* rs671, *APOE* rs429358, rs7412 Polymorphisms with Hypertension in Middle-Aged and Elderly People: A Case-Control Study / X. Lan, Z. Wang, Z. Zeng [et al.] // Int J Gen Med. – 2023. – Vol. 16. – P. 915-927.
218. Lanktree, M. B. HDL Cholesterol, LDL Cholesterol, and Triglycerides as Risk Factors for CKD: A Mendelian Randomization Study / M. B. Lanktree, S. Thériault, M. Walsh, G. Paré // Am J Kidney Dis. – 2018. – Vol. 71, № 2. – P. 166-172.
219. Larsen, R. E. Development and validation of a new non-disease-specific survey tool to assess self-reported adherence to medication / R. E. Larsen, A. H. Pripp, T. Krogstad [et al.] // Front Pharmacol. – 2022. – Vol. 13.
220. Laurent, S. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients / S. Laurent, P. Boutouyrie, R. Asmar [et al.] // Hypertension. 2001. – Vol.37, №5. – P. 1236-41.
221. Laurent, S. European Network for Non-invasive Investigation of Large Arteries. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications / S. Laurent, J. Cockcroft, L. Van Bortel // Eur Heart J. 2006. – Vol.27, №21. – P. 2588-605.
222. Lee, C. M. Indices of abdominal obesity are better discriminators of cardiovascular risk factors than BMI: a meta-analysis / C. M. Lee, R. R.

Huxley, R. P. Wildman, M. J. Woodward // Clin Epidemiol. – 2008. – Vol. 61, № 7. – P. 646-53.
223. Levey, A. S. A new equation to estimate glomerular filtration rate / A. S. Levey, L. A. Stevens, C. H. Schmid, Y. L. Zhang // Ann Intern Med. – 2009. – Vol. 150, № 9. – P. 604-12.
224. Li, D. Predictive value of estimated pulse wave velocity for cardiovascular and all-cause mortality in individuals with obesity / D. Li, F. Cao, W. Cheng, Y. Xu, C. Yang // Diabetol Metab Syndr. 2023. – Vol.15, №1. – P. 40.
225. Li, F. Frequency of adding salt at the table and risk of incident cardiovascular disease and all-cause mortality: a prospective cohort study / F. Li, L. Chen, B. Liu [et al.] // BMC Med. – 2022. – Vol. 20, № 1. – P. 486.
226. Li, G. A nomogram integrating non-ECG factors with ECG to screen left ventricular hypertrophy among hypertensive patients from northern China / G. Li, C. Shi, T. Li [et al.] // J Hypertens. – 2022. – Vol. 40, № 2. – P. 264-273.
227. Li, N. Causal Effects of Specific Gut Microbiota on Chronic Kidney Diseases and Renal Function-A Two-Sample Mendelian Randomization Study / N. Li, Y. Wang, P. Wei [et al.] // Nutrients. – 2023. – Vol. 15, № 2. – P. 360.
228. Li, P. Overweightness, obesity and arterial stiffness in healthy subjects: a systematic review and meta-analysis of literature studies / P. Li, L. Wang, C. Liu // Postgrad Med. 2017. – Vol.129, №2. – P. 224-230.
229. Li, S. Targeting PPARα for the Treatment and Understanding of Cardiovascular Diseases / S. Li, B. Yang, Y. Du [et al.] // Cell Physiol Biochem. – 2018. – Vol. 51, № 6. – P. 2760-2775.
230. Li, W. X. Homocysteine Metabolism Gene Polymorphisms (MTHFR C677T, MTHFR A1298C, MTR A2756G and MTRR A66G) Jointly Elevate the Risk of Folate Deficiency / W. X. Li, S. X. Dai, J. J. Zheng, J-Q. Liu, J-F. Huang // Nutrients. – 2015. – Vol. 7, № 8. – P. 6670–87.
231. Li, W. X. Joint associations of folate, homocysteine and MTHFR, MTR and MTRR gene polymorphisms with dyslipidemia in a Chinese hypertensive population: a cross-sectional study / W. X. Li, W. W. Lv, S. X. Dai, M. L. Pan, J. F. Huang // Lipids Health Dis. – 2015. – Vol. 14. – P. 101.
232. Li, X. Analysis of alterations of serum inflammatory cytokines and fibrosis makers in patients with essential hypertension and left ventricular hypertrophy and the risk factors / X. Li, X. Guo, Y. Chang [et al.] // Am J Transl Res. – 2022. – Vol. 14, № 6. – P. 4097-4103.

233. Li, X. Angiotensin-converting enzyme gene deletion allele increases the risk of left ventricular hypertrophy: evidence from a meta-analysis / X. Li, Y. Li, N. Jia [et al.] // Mol Biol Rep. – 2012. – Vol. 39, № 12. – P. 10063-75.
234. Li, X. Effects of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors on Arterial Stiffness: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials / X. Li, P. Chang, Q. Wang, H. Hu, F. Bai, N. Li, J. Yu // Cardiovasc Ther. 2020. – Vol.2020. – P. 7056184.
235. Li, Y. Impact of Healthy Lifestyle Factors on Life Expectancies in the US Population / Y. Li, A. Pan, D. D. Wang [et al.] // Circulation. – 2018. – Vol. 138, № 4. – P. 345-355.
236. Liao, Y. Y. Risk factors for electrocardiographic left ventricular hypertrophy in a young Chinese general population: the Hanzhong adolescent cohort study / Y. Y. Liao, K. Gao, B. W. Fu [et al.] // BMC Cardiovasc Disord. – 2021. – Vol. 21, № 1. – P. 159.
237. Lim, J. Interrelationships Among Various Measures of Central Artery Stiffness / J. Lim, M. Pearman, W. Park, M. Alkatan, H. Tanaka // Am J Hypertens. 2016. – Vol.29, №9. – P. 1024-8.
238. Lin, C. Angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism contributes high risk for chronic kidney disease in Asian male with hypertension--a meta-regression analysis of 98 observational studies / C. Lin, H. Y. Yang, C. C. Wu [et al.] // PLoS One. – 2014. – Vol. 9, № 1.
239. Liu, J. The risk of long-term cardiometabolic disease in women with premature or early menopause: A systematic review and meta-analysis / J. Liu, X. Jin, W. Liu [et al.] // Front Cardiovasc Med. – 2023. – Vol. 10.
240. Lloyd-Jones, D. M. American Heart Association Strategic Planning Task Force and Statistics Committee. Defining and setting national goals for cardiovascular health promotion and disease reduction: the American Heart Association's strategic Impact Goal through 2020 and beyond / D. M. Lloyd-Jones, Y. Hong, D. Labarthe [et al.] // Circulation. – 2010. – Vol. 121, № 4. – P. 586-613.
241. Lo, K. B. Representation of Chronic Kidney Disease in Randomized Controlled Trials Among Patients With Heart failure With Reduced Ejection Fraction: A Systematic Review / K. B. Lo, H. Essa, A. Wattoo [et al.] // Curr Probl Cardiol. – 2023. – Vol. 48, № 3. – P. 101047.
242. Loprinzi, P. D. Healthy lifestyle characteristics and their joint association with cardiovascular disease biomarkers in US Adult / P. D. Loprinzi, A. Branscum, J. Hanks [et al.] // Mayo Clin Proc Mayo

Foundation for Medical Education and Research. – 2016. – Vol. 91, № 4. – P. 432-442.
243. Lu, Y. Global Pulse Wave Velocity Study Group. Global distributions of age- and sex-related arterial stiffness: systematic review and meta-analysis of 167 studies with 509,743 participants / Y. Lu, S.J. Kiechl, J. Wang [et al.] // EBioMedicine. 2023. – Vol.92. – P. 104619.
244. Luo, D. Association between high blood pressure and long term cardiovascular events in young adults: systematic review and meta-analysis / D. Luo, Y. Cheng, H. Zhang [et al.] // BMJ. – 2020. – Vol. 370. – P. 3222.
245. Luo, Z. Associations of the MTHFR rs1801133 polymorphism with coronary artery disease and lipid levels: a systematic review and updated meta-analysis / Z. Luo, Z. Lu, I. Muhammad [et al.] // Lipids Health Dis. – 2018. – Vol. 17. – P. 191.
246. Lv, J. Relationship Between Left Ventricular Hypertrophy and Diabetes Is Likely Bidirectional: A Temporality Analysis / J. Lv, Y. Liu, Y. Yan [et al.] // J Am Heart Assoc. – 2023. – Vol.12, № 6. – P. 028219.
247. Ma, H. Adding Salt to Foods and Risk of Cardiovascular Disease / H. Ma, X. Wang, X. Li, Y. Heianza, L. Qi. // J Am Coll Cardiol. – 2022. – Vol. 80, № 23. – P. 2157-2167.
248. Ma, R. Angiotensin-converting enzyme insertion/deletion gene polymorphisms associated with risk of atrial fibrillation: A meta-analysis of 23 case-control studies / R. Ma, X. Li, G. Su [et al.] // J Renin Angiotensin Aldosterone Syst. – 2015. – Vol. 16, № 4. – P. 793-800.
249. Maffetone, P. B. Overfat and underfat: new terms and definitions long overdue / P. B. Maffetone, I. Rivera-Dominguez, P. B. Laursen // Front Public Health. – 2017.
250. Major, R. W. Cardiovascular disease risk factors in chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis / R. W. Major, M. R. I. Cheng, R. A. Grant [et al.] // PLoS One. - 2018. – Vol. 13, № 3.
251. Mäki-Petäjä, K.M. Rheumatoid arthritis is associated with increased aortic pulse-wave velocity, which is reduced by anti-tumor necrosis factor-alpha therapy / K.M. Mäki-Petäjä, F.C. Hall, A.D. Booth [et al.] // Circulation. 2006. – Vol.114, №11. – P. 1185-92.
252. Manoharan, M. P. Obesity and Coronary Artery Disease: An Updated Systematic Review 2022 / M. P. Manoharan, R. Raja, A. Jami [et al.] // l [et al.] // Cureus. – 2022. – Vol. 14, № 9.
253. Mantovani, A. Nonalcoholic fatty liver disease increases risk of incident chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis /

A. Mantovani, G. Zaza, C. D. Byrne [et al.] // Metabolism. – 2018. – Vol. 79. – P. 64-76.

254. Marais, A. D. Apolipoprotein E in lipoprotein metabolism, health and cardiovascular disease / A. D. Marais // Pathology. – 2019. – Vol. 51, № 2. – P. 165-176.

255. Marmontel, O. Additive Effect of *APOE* Rare Variants on the Phenotype of Familial Hypercholesterolemia / O. Marmontel, Y. Abou-Khalil, O. Bluteau [et al.] // Arterioscler Thromb Vasc Biol. – 2023. – Vol. 43, № 7. – P. 270-278.

256. Marosi, K. The role of homocysteine and methylenetetrahydrofolate reductase, methionine synthase, methionine synthase reductase polymorphisms in the development of cardiovascular diseases and hypertension / K. Marosi, A. Agota, V. Végh [et al.] // Orv Hetil. – 2012. – Vol. 153, № 12. – P. 445-53.

257. Mathew, J. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Investigators. Reduction of cardiovascular risk by regression of electrocardiographic markers of left ventricular hypertrophy by the angiotensin-converting enzyme inhibitor Ramipril / J. Mathew, P. Sleight, E. Lonn [et al.] // Circulation. – 2001. – Vol. 104, № 14. – P. 1615-21.

258. Matsushita, K. Cardio-ankle vascular index and cardiovascular disease: Systematic review and meta-analysis of prospective and cross-sectional studies / K. Matsushita, N. Ding, E.D. Kim [et al.] // J Clin Hypertens (Greenwich). 2019. – Vol.21, №1. – P. 16-24.

259. McEniery, C.M. Normal vascular aging: differential effects on wave reflection and aortic pulse wave velocity: the Anglo-Cardiff Collaborative Trial (ACCT) / C.M. McEniery, Yasmin, I.R. Hall, A. Qasem, I.B. Wilkinson, J.R. Cockcroft // J Am Coll Cardiol. 2005. – Vol.46, №9. – P. 1753-60.

260. Mentzelou, M. Evaluating the Relationship between Circadian Rhythms and Sleep, Metabolic and Cardiovascular Disorders: Current Clinical Evidence in Human Studies / M. Mentzelou, S. K. Papadopoulou, D. Papandreou [et al.] // Metabolites. – 2023. – Vol. 13, № 3. – P. 370.

261. Micheu, M. M. Molecular markers in arterial hypertension. / M. M. Micheu, A. Gheorghe-Fronea, O. Dorobantu // Journal of HYPERTENSION RESEARCH. – 2016. – Vol. 2. – P. 52-60.

262. Mills, K. T. A systematic analysis of worldwide population-based data on the global burden of chronic kidney disease in 2010 / K. T. Mills, Y. Xu, W. Zhang [et al.] // Kidney Int. – 2015. – Vol. 88,№ 5. – P. 950-7.

263. Mir, R. Genetic Determinants of Cardiovascular Disease: The Endothelial Nitric Oxide Synthase 3 (eNOS3), Krüppel-Like Factor-14 (KLF-14), Methylenetetrahydrofolate Reductase (MTHFR), MiRNAs27a and Their Association with the Predisposition and Susceptibility to Coronary Artery Disease / R. Mir, I. Elfaki, J. Javid [et al.] // Life (Basel). – 2022. – Vol. 12, № 11. – P. 1905.

264. Mitchell, G.F. Hemodynamic correlates of blood pressure across the adult age spectrum: noninvasive evaluation in the Framingham Heart Study / G.F. Mitchell, N. Wang, J.N. Palmisano // Circulation. 2010. – Vol.122, №14. – P. 1379-86.

265. Mocan, O. Association between polymorphisms of genes involved in the Renin-Angiotensin-Aldosterone System and the adaptive morphological and functional responses to essential hypertension / O. Mocan, D. Rădulescu, E. Buzdugan [et al.] // Biomed Rep. – 2021. – Vol. 15, № 4. – P. 80.

266. Mohamed, M. G. Polypill for cardiovascular disease prevention: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / M. G. Mohamed, M. Osman, B. Kheiri [et al.] // Int J Cardiol. – 2022. – Vol. 360. – P. 91-98.

267. Momiyama, Y. Association between the Japanese Diet and Coronary Artery Disease in Patients Undergoing Coronary Angiography / Y. Momiyama, Y. Kishimoto, E. Saita [et al.] // Nutrients. – 2023. – Vol. 15, № 10. – P. 2406.

268. Monnette, A. Concordance of Adherence Measurement Using Self-Reported Adherence Questionnaires and Medication Monitoring Devices: An Updated Review / A. Monnette, Y. Zhang, H. Shao, L. Shi // Pharmacoeconomics. – 2018. – Vol. 36, № 1. – P. 17-27.

269. Montagnana, M. Genetic risk factors of atherothrombosis / M. Montagnana, E. Danese, G. Lippi // Pol Arch Med Wewn. – 2014. – Vol. 124, № 9. – P. 474-82.

270. Mopidevi, B. A polymorphism in intron I of the human angiotensinogen gene (hAGT) affects binding by HNF3 and hAGT expression and increases blood pressure in mice / B. Mopidevi, M. K. Kaw, I. Sivankutty [et al.] // J Biol Chem. – 2019. – Vol. 294, № 31. – P. 11829-11839.

271. Morisky, D. E. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting / D. E. Morisky, A. Ang, M. Krousel-Wood, H. J. Ward // J Clin Hypertens (Greenwich). – 2008. – Vol. 10, № 5. – P. 348-54.

272. Movahed, M. R. Left ventricular hypertrophy is independently associated with all-cause mortality / M. R. Movahed, R. Ramaraj, C. Manrique, M. Hashemzadeh // Am J Cardiovasc Dis. – 2022. – Vol. 12, № 1. –P. 38-41.
273. Muiesan, M. L. Moli-sani Study Investigators. Obesity and ECG left ventricular hypertrophy / M. L. Muiesan, M. Salvetti, A. Di Castelnuovo [et al.] // J Hypertens. – 2017. – Vol. 35, № 1. – P. 162-169.
274. Munakata, M. Brachial-ankle pulse wave velocity in the measurement of arterial stiffness: recent evidence and clinical applications / M. Munakata // Curr Hypertens Rev. 2014. – Vol.10, №1. – P. 49-57.
275. Murdolo, G. Left ventricular hypertrophy and obesity: only a matter of fat? / G. Murdolo, F. Angeli, G. Reboldi [et al.] // High Blood Press Cardiovasc Prev. – 2015. – Vol. 22, № 1. – P. 29-41.
276. Murphy, D. Centers for Disease Control and Prevention Chronic Kidney Disease Surveillance Team. Trends in Prevalence of Chronic Kidney Disease in the United States / D. Murphy,C. E. McCulloch, F. Lin [et al.] // Ann Intern Med. – 2016. – Vol. 165, № 7. – P. 473-481.
277. Murton, M. Burden of Chronic Kidney Disease by KDIGO Categories of Glomerular Filtration Rate and Albuminuria: A Systematic Review / M. Murton, D. Goff-Leggett, A. Bobrowska [et al.] // Adv Ther. – 2021. – Vol. 38, № 1. – P. 180-200.
278. Nadruz, W. Jr. Smoking and Cardiac Structure and Function in the Elderly: The ARIC Study (Atherosclerosis Risk in Communities) / W. Jr. Nadruz, B. Claggett, A. Gonçalves [et al.] // Circ Cardiovasc Imaging. – 2016. – Vol. 9, № 9.
279. Nan, Y. Associations Between Individual and Combined Metal Exposures in Whole Blood and Kidney Function in U.S. Adults Aged 40 Years and Older / Y. Nan, J. Yang, J. Yang, L. Wei, Y. Bai. // Biol Trace Elem Res. – 2023.
280. Nardi, E. Left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease: A diagnostic criteria comparison / E. Nardi, G. Mulè, A. Giammanco [et al.] // Nutr Metab Cardiovasc Dis. – 2021. – Vol. 31, № 1. – P. 137-144.
281. Nardi, E. Prevalence and predictors of left ventricular hypertrophy in patients with hypertension and normal electrocardiogram / E. Nardi, A. Palermo, G. Mulè [et al.] // Eur J Prev Cardiol. – 2013. – Vol. 20, № 5. – P. 854-61.
282. Naser, N. Blood Pressure Control in Hypertensive Patients, Cardiovascular Risk Profile and the Prevalence of Masked Uncontrolled

Hypertension (MUCH) / N. Naser, A. Dzubur, A. Durak [et al.] // Med Arch. – 2016. – Vol. 70, № 4. – P. 274-279.
283. Nguyen, T. M. What are validated self-report adherence scales really measuring?: a systematic review / T. M. Nguyen, A. La Caze, N. Cottrell // Br J Clin Pharmacol. – 2014. – Vol. 77, № 3. – P. 427-45.
284. Noori, N. Are polymorphisms in MTRR A66G and MTHFR C677T genes associated with congenital heart diseases in Iranian population? / N. Noori, E. Miri-Moghaddam, A. Dejkam [et al.] // Caspian J Intern Med. – 2017. – Vol. 8, № 2. –P. 83-90.
285. Ochagavía Sufrategui, M. [Translated article] Adherence and quality of life in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with oral antineoplastic drugs / M. Ochagavía Sufrategui, M. A. Gil Lemus, L. Yáñez San Segundo [et al.] // Farm Hosp. – 2023. – Vol. 47, № 2. – P. 69-74.
286. O'Donnell, C. J. Factores de riesgo cardiovascular. Perspectivas derivadas del Framingham Heart Study [Cardiovascular risk factors. Insights from Framingham Heart Study] / C. J. O'Donnell, R. Elosua // Rev Esp Cardiol. – 2008. – Vol. 61, № 3. – P. 299-310.
287. Ogungbe, O. Medication Adherence Interventions for Cardiovascular Disease in Low- and Middle-Income Countries: A Systematic Review / O. Ogungbe, S. Byiringiro, A. Adedokun-Afolayan [et al.] // Patient Prefer Adherence. – 2021. – Vol. 5. – P. 885-897.
288. Ohkuma, T. Collaborative Group for J-BAVEL (Japan Brachial-Ankle Pulse Wave Velocity Individual Participant Data Meta-Analysis of Prospective Studies) *. 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, №6. – P. 1045-1052.
289. Okoth, K. Association between the reproductive health of young women and cardiovascular disease in later life: umbrella review [published correction appears in BMJ. 2020 / K. Okoth, J. S. Chandan, T. Marshall [et al.] // BMJ. – 2020. – Vol. 371. – P. 3963.
290. Oktay, A. A. Current Perspectives on Left Ventricular Geometry in Systemic Hypertension / A. A. Oktay, C. J. Lavie, R. V. Milani [et al.] // Prog Cardiovasc Dis. – 2016. – Vol. 59, № 3. – P. 235-246.
291. O'Reilly, H. Utility of self-rated adherence for monitoring dietary and physical activity compliance and assessment of participant feedback of the Healthy Diet and Lifestyle Study pilot / H. O'Reilly, C. E. Panizza, U. Lim [et al.] // Pilot Feasibility Stud. – 2021. – Vol. 7, № 1. – P. 48.

292. Osterberg, L. Adherence to medication / L. Osterberg, T. N. Blaschke // Engl J Med. – 2005. – Vol. 353, № 5. – P. 487-97.
293. Otani, N. Dysuricemia-A New Concept Encompassing Hyperuricemia and Hypouricemia / N. Otani, M. Ouchi, E. Mizuta [et al.] // Biomedicines.– 2023. - Vol. 11, № 5.
294. Palacio, A. Motivational Interviewing Improves Medication Adherence: a Systematic Review and Meta-analysis / A. Palacio, D. Garay, B. Langer [et al.] // J Gen Intern Med. – 2016. – Vol. 31, № 8. – P. 929-40.
295. Palla, M. Masked hypertension and cardiovascular outcomes: an updated systematic review and meta-analysis / M. Palla, H. Saber, S. Konda, A. Briasoulis // Integr Blood Press Control. – 2018. – Vol. 11. – P. 11-24.
296. Palombo, C. Arterial stiffness, atherosclerosis and cardiovascular risk: Pathophysiologic mechanisms and emerging clinical indications / C. Palombo, M. Kozakova / Vascul Pharmacol. 2016. – Vol.77. – P. 1-7.
297. Pan, C. S. Alcohol use disorder tied to development of chronic kidney disease: A nationwide database analysis / C. S. Pan, T. R. Ju, C. C. Lee [et al.] // PLoS One. – 2018. – Vol. 13, № 9. – P. 0203410.
298. Papus, M. Motivational interviewing to support medication adherence in adults with chronic conditions: Systematic review of randomized controlled trials / M. Papus, A. L. Dima, M. Viprey [et al.] // Patient Educ Couns. – 2022. – Vol. 105, № 11. – P. 3186-3203.
299. Park, S. K. Smoking Status, Intensity of Smoking, and Their Relation to Left Ventricular Hypertrophy in Working Aged Korean Men / S. K. Park, J. H. Ryoo, J. G. Kang, J. Y. Jung // Nicotine Tob Res. – 2021. – Vol. 23, № 7. – P. 1176-1182.
300. Parsa, N. The prevalence of left ventricular hypertrophy associated with type-2 diabetes in Shiraz, Iran: a cross-sectional study / N. Parsa, M. Moheb, M. J. Zibaeenezhad [et al.] // BMC Cardiovasc Disord. – 2023. – Vol. 23, № 1. – P. 88.
301. Peacock, E. Adherence to Antihypertensive Therapy / E. Peacock, M. Krousel-Wood // Med Clin North Am. – 2017. – Vol. 101, № 1. – P. 229-245.
302. Persson, F. Prevention of microalbuminuria using early intervention with renin-angiotensin system inhibitors in patients with type 2 diabetes: A systematic review / F. Persson, M. Lindhardt, P. Rossing [et al.] // J Renin Angiotensin Aldosterone Syst. 2016. – Vol.17, №3.
303. Petersen, K.S. Effect of weight loss on pulse wave velocity: systematic review and meta-analysis / K.S. Petersen, N. Blanch, J.B. Keogh,

P.M. Clifton // Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2015. – Vol.35, №1. – P. 243-52.
304. Pierce, G.L. Mechanisms and Subclinical Consequences of Aortic Stiffness / G.L. Pierce // Hypertension. 2017. – Vol.70, №5. – P. 848-853.
305. Portillo, K. Chronic obstructive pulmonary disease and left ventricle / K. Portillo, J. Abad-Capa, J. Ruiz-Manzano // Arch Bronconeumol. – 2015. – Vol. 51, № 5. – P. 227-34.
306. Powell-Wiley, T. M. American Heart Association Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology; Council on Epidemiology and Prevention; and Stroke Council. Obesity and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association / T. M. Powell-Wiley, P. Poirier, L. E. Burke [et al.] // Circulation. – 2021. – Vol. 143, № 21. – P. 984-1010.
307. Pruijssen, J.T. Vascular Shear Wave Elastography in Atherosclerotic Arteries: A Systematic Review / J.T. Pruijssen, C.L. de Korte, I. Voss, H.H.G. Hansen // Ultrasound Med Biol. 2020. – Vol.46, №9. – P. 2145-2163.
308. Raff, U. Prevention of electrocardiographic left ventricular remodeling by the angiotensin receptor blocker olmesartan in patients with type 2 diabetes / U. Raff, C. Ott, L. M. Ruilope [et al] // J Hypertens. – 2014. – Vol. 32, № 11. – P. 2267-76.
309. Rahimi, K. Pharmacological blood pressure lowering for primary and secondary prevention of cardiovascular disease across different levels of blood pressure: an individual participant-level data meta-analysis / Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration, K. Rahimi, Z. Bidel, M. Nazarzadeh [et al.] // Lancet. – 2021. – Vol. 397, № 10285. – P. 1625-1636.
310. Ramesh, S. The burden of non-communicable diseases: A scoping review focus on the context of India / S. Ramesh, K. Kosalram // J Educ Health Promot. – 2023. – № 12. – P. 41.
311. Rao, S. Association of polypill therapy with cardiovascular outcomes, mortality, and adherence: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / S. Rao, T. Jamal Siddiqi, M. S. Khan [et al.] // Prog Cardiovasc Dis. – 2022. Vol. 73. – P. 48-55.
312. Rees, K. 'Mediterranean' dietary pattern for the primary prevention of cardiovascular disease / K. Rees, L. Hartley, N. Flowers [et al.] // Cochrane Database Syst Rev. – 2013.- Vol. 12, № 8.

313. Rees, K. Mediterranean-style diet for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease / K. Rees, A. Takeda, N. Martin [et al.] // Cochrane Database Syst Rev. – 2019. – Vol. 3, № 3.

314. Rees, K. Vegan dietary pattern for the primary and secondary prevention of cardiovascular diseases / K. Rees, L. Al-Khudairy, A. Takeda, S. Stranges // Cochrane Database Syst Rev. – 2021. – Vol. 2, №2.

315. 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, №19. – P. 2338-50.

316. Rehill, N. The effect of chronic tobacco smoking on arterial stiffness / N. Rehill, C.R. Beck, K.R. Yeo, W.W. Yeo // Br J Clin Pharmacol. 2006. – Vol.61, №6. – P. 767-73.

317. Ren, X. Association between triglyceride-glucose index and chronic kidney disease: A cohort study and meta-analysis / X. Ren, M. Jiang, L. Han, X. Zheng. // Nutr Metab Cardiovasc Dis. – 2023. – Vol. 33, № 6. – C. 1121-1128.

318. Restrepo, J. Addressing psychosocial work-related stress interventions: A systematic review / J. Restrepo, M. Lemos // Work. – 2021. – Vol. 70, № 1. – P. 53-62.

319. Reyes, L. F. ISARIC Characterisation Group. Major adverse cardiovascular events (MACE) in patients with severe COVID-19 registered in the ISARIC WHO clinical characterization protocol: A prospective, multinational, observational study / L. F. Reyes, E. Garcia-Gallo, S. Murthy [et al.] // J Crit Care. – 2023. – Vol. 77.

320. Ridker, P. M. JUPITER Study Group. Number needed to treat with rosuvastatin to prevent first cardiovascular events and death among men and women with low low-density lipoprotein cholesterol and elevated high-sensitivity C-reactive protein: justification for the use of statins in prevention: an intervention trial evaluating rosuvastatin (JUPITER) / P. M. Ridker J. G. MacFadyen, F. A. Fonseca [et al.] // Circ Cardiovasc Qual Outcomes. – 2009. – Vol. 2, № 6. – P. 616-23.

321. Rizvi, S. Role of GNB3, NET, KCNJ11, TCF7L2 and GRL genes single nucleotide polymorphism in the risk prediction of type 2 diabetes mellitus / S. Rizvi, S. T. Raza, Q. Rahman, F. Mahdi // 3 Biotech. – 2016. – Vol. 6, № 2. – P. 255.

322. Rodriguez, F. Association of Statin Adherence With Mortality in Patients With Atherosclerotic Cardiovascular Disease / F. Rodriguez, D. J.

Maron, J. W. Knowles [et al.] // JAMA Cardiol. – 2019. – Vol. 4, № 3. – P. 206-213.
323. Rodriguez-Gutierrez, R. Benefits and harms of fibrate therapy in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis / R. Rodriguez-Gutierrez, M. Garcia-Leal, K. Raygoza-Cortez [et al.] // Endocrine. – 2023. – Vol. 81, № 2. – P. 231-245.
324. Rollnick, S. Motivational interviewing / S. Rollnick, C. C. Butler, P. Kinnersley [et al.] // BMJ. – 2010. – Vol. 340. – P. 1900.
325. Rong, S. L. Association of G-protein β3 subunit C825T polymorphism with essential hypertension: evidence from 63 729 subjects / S. L. Rong, J. Z. Zheng, X. L. Wang [et al.] // J Hum Hypertens. – 2017. – Vol. 31, № 8. – P. 511-514.
326. Roshandel, G. Effectiveness of polypill for primary and secondary prevention of cardiovascular diseases (PolyIran): a pragmatic, cluster-randomised trial / G. Roshandel, M. Khoshnia, H. Poustchi [et al.] // Lancet. – 2019. – Vol. 394, № 10199. – P. 672-683.
327. Ruggenenti, P. Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial Study Group. Preventing left ventricular hypertrophy by ACE inhibition in hypertensive patients with type 2 diabetes: a prespecified analysis of the Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial (BENEDICT) / P. Ruggenenti, I. Iliev, G. M. Costa [et al.] // Diabetes Care. – 2008. – Vol. 31, № 8. – P. 1629-34.
328. Ruggenenti, P. Impact of blood pressure control and angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy on new-onset microalbuminuria in type 2 diabetes: a post hoc analysis of the BENEDICT trial / P. Ruggenenti, A. Perna, M. Ganeva [et al.] // J Am Soc Nephrol. 2006. – Vol.17, №12. – P. 3472-81.
329. Ruospo, M. Glucose targets for preventing diabetic kidney disease and its progression / M. Ruospo, V.M. Saglimbene, S.C. Palmer [et al.] // Cochrane Database Syst Rev. 2017. – Vol.6, №6.
330. Ruscica, M. Impact of PPAR-Alpha Polymorphisms—The Case of Metabolic Disorders and Atherosclerosis / M. Ruscica, M. Busnelli, E. Runfola [et al.] // Int J Mol Sci. – 2019. – Vol. 20, № 18. – P. 4378.
331. Sadeghi, M. A Systematic Review and Meta-analysis on the Prevalence of Smoking Cessation in Cardiovascular Patients After Participating in Cardiac Rehabilitation / M. Sadeghi, G. Shabib, G. Masoumi [et al.] // Curr Probl Cardiol. – 2021. – Vol. 46, № 3.
332. Sahoo, J. Medication Adherence Among Patients of Type II Diabetes Mellitus and Its Associated Risk Factors: A Cross-Sectional Study in a

Tertiary Care Hospital of Eastern India / J. Sahoo, S. Mohanty, A. Kundu, V. Epari. // Cureus. – 2022. – Vol. 14, № 12.
333. Saito, K. Obesity-induced metabolic imbalance allosterically modulates CtBP2 to inhibit PPAR-alpha transcriptional activity / K. Saito, M. Sekiya, K. Kainoh [et al.] // J Biol Chem. – 2023. – Vol. 299, № 7.
334. Sajdeya, O. Triglyceride Glucose Index for the Prediction of Subclinical Atherosclerosis and Arterial Stiffness: A Meta-analysis of 37,780 Individuals / O. Sajdeya, A. Beran, M. Mhanna [et al.] // Curr Probl Cardiol. 2022. – Vol.47, №12. – P. 101390.
335. Sakima, A. Effect of Mineralocorticoid Receptor Blockade on Arterial Stiffness and Endothelial Function: A Meta-Analysis of Randomized Trials / A. Sakima, H. Arima, T. Matayoshi, A. Ishida, Y. Ohya // Hypertension. 2021. – Vol.77, №3. – P. 929-937.
336. Sarfo, F. S. Polypill Programs to Prevent Stroke and Cut Costs in Low Income Countries: Moving From Clinical Efficacy to Pragmatic Implementation / F. S. Sarfo, M. Nichols, P. A. Opare-Addo, B. Ovbiagele. // Stroke. – 2023. – Vol. 54, № 2. – P. 407-414.
337. Saz-Lara, A. What type of physical exercise should be recommended for improving arterial stiffness on adult population? A network meta-analysis / A. Saz-Lara, I. Cavero-Redondo, C. Álvarez-Bueno [et al.] // Eur J Cardiovasc Nurs. 2021. – Vol.20, №7. – P. 696-716.
338. Schaeffner, E. S. Blood pressure measures and risk of chronic kidney disease in men / E. S. Schaeffner, T. Kurth, T.S. Bowman [et al.] // Nephrol Dial Transplant. – 2008. – Vol. 23, № 4. – P. 1246-51.
339. Schmieder, R.E. The effect of sacubitril/valsartan compared to olmesartan on cardiovascular remodelling in subjects with essential hypertension: the results of a randomized, double-blind, active-controlled study / R.E. Schmieder, F. Wagner, M. Mayr [et al.] // Eur Heart J. 2017. – Vol.38, №44. – P. 3308-3317.
340. Schneider, R. H. Stress Reduction in the Prevention of Left Ventricular Hypertrophy: A Randomized Controlled Trial of Transcendental Meditation and Health Education in Hypertensive African Americans / R. H. Schneider, H. F. Myers, K. Marwaha [et al.] // Ethn Dis. – 2019. – Vol. 29, № 4. – P. 577-586.
341. Schuett, K. The Cardio-Kidney Patient: Epidemiology, Clinical Characteristics and Therapy / K. Schuett, N. Marx, M. Lehrke [et al.] // Circ Res. 2023. – Vol.132, №8. – P. 902-914.

342. Schulz, M. Not obtaining a medication the first time it is prescribed: primary non-adherence to cardiovascular pharmacotherapy / M. Schulz, U. Laufs // Clin Res Cardiol. – 2023.
343. Schwingshackl, L. Diet Quality as Assessed by the Healthy Eating Index, Alternate Healthy Eating Index, Dietary Approaches to Stop Hypertension Score, and Health Outcomes: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies / L. Schwingshackl, B. Bogensberger, G. Hoffmann // J Acad Nutr Diet. – 2018. – Vol. 118, № 1. – P. 74-100.
344. Sedaghat, S. Arterial Stiffness and Decline in Kidney Function / S. Sedaghat, F.U. Mattace-Raso, E.J. Hoorn [et al.] // Clin J Am Soc Nephrol. 2015. – Vol.10, 12. – P. 2190-7.
345. Seeland, U. Prevalence of arterial stiffness and the risk of myocardial diastolic dysfunction in women / U. Seeland, A. Brecht, A.T. Nauman [et al.] // Biosci Rep. 2016. – Vol.36, №5.
346. Seidu, S. Physical activity and risk of chronic kidney disease: systematic review and meta-analysis of 12 cohort studies involving 1,281,727 participants / S. Seidu, M. Abdool, A. Almaqhawi [et al.] // Eur J Epidemiol. 2023. – Vol.38, №3. – P. 267-280.
347. Semplicini, A. G-Protein β3-Subunit Gene C825T Polymorphism and Cardiovascular Risk: An Updated Review / A. Semplicini, T. Grandi, C. Sandonà [et al.] // High Blood Press Cardiovasc Prev. – 2015. – Vol. 22, № 3. – P. 225-32.
348. Sequí-Domínguez, I. Association between arterial stiffness and the clustering of metabolic syndrome risk factors: a systematic review and meta-analysis / I. Sequí-Domínguez, I. Cavero-Redondo, C. Álvarez-Bueno [et al.] // J Hypertens. 2021. – Vol.39, №6. – P. 1051-1059.
349. Shaman, A.M. Effect of the Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists Semaglutide and Liraglutide on Kidney Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes: Pooled Analysis of SUSTAIN 6 and LEADER / A.M. Shaman, S.C. Bain, G.L. Bakris [et al.] // Circulation. 2022. – Vol.145, №8. – P. 575-585.
350. Shen, Y. Diabetes mellitus as a risk factor for incident chronic kidney disease and end-stage renal disease in women compared with men: a systematic review and meta-analysis / Y. Shen, R. Cai, J. Sun [et al.] // Endocrine. – 2017. – Vol. 55, № 1. – P. 66-76.
351. Shi, W. Systematic review, meta-analysis and meta-regression to determine the effects of patient education on health behaviour change in adults diagnosed with coronary heart disease / W. Shi, G. L. M. Ghisi, L. Zhang [et al.] // J Clin Nurs. – 2023. – Vol. 32, № 15-16. – P. 5300-5327.

352. Shrestha, A. B. Long COVID Syndrome and Cardiovascular Manifestations: A Systematic Review and Meta-Analysis / A. B. Shrestha, A. Mehta, P. Pokharel [et al.] // Diagnostics (Basel). – 2023. – Vol. 13, № 3. – P. 491.
353. Simon, S. T. Medication adherence in cardiovascular medicine / S. T. Simon, V. Kini, A. E. Levy, P. M. Ho // BMJ. – 2021. – №: 374. – P. 1493.
354. Sinha, M. D. HyperChildNet Working Group. Prevalence of left ventricular hypertrophy in children and young people with primary hypertension: Meta-analysis and meta-regression / M. D. Sinha, K. Azukaitis, J. Sladowska-Kozłowska [et al.] // Front Cardiovasc Med. – 2022. – Vol. 9.
355. Skotsimara, G. Cardiovascular effects of electronic cigarettes: A systematic review and meta-analysis / G. Skotsimara, A.S. Antonopoulos, E. Oikonomou [et al.] // Eur J Prev Cardiol. 2019. – Vol.26, №11. – P. 1219-1228.
356. Sloten, van T.T. Carotid stiffness is associated with incident stroke: a systematic review and individual participant data meta-analysis / T.T. van Sloten, S. Sedaghat, S. Laurent [et al.] // J Am Coll Cardiol. 2015. – Vol.66, №19. – P. 2116-2125.
357. Smit, L. C. One heartbeat away from a prediction model for cardiovascular diseases in patients with chronic kidney disease: a systematic review / L. C. Smit, M. L. Bots, J. van der Leeuw [et al.] // Cardiorenal Med. – 2023.
358. Soliman, E. Z. SPRINT Research Study Group. Effect of Intensive Blood Pressure Lowering on Left Ventricular Hypertrophy in Patients With Hypertension: SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial) / E. Z. Soliman, W. T. Ambrosius, W. C. Cushman [et al.] // Circulation. – 2017. – Vol. 136, № 5. – P. 440-450.
359. Song, P. Global and regional prevalence, burden, and risk factors for carotid atherosclerosis: a systematic review, meta-analysis, and modelling study / P. Song, Z. Fang, H. Wang [et al.] // Lancet Glob Health. – 2020. – Vol. 8, № 5. – P. 721-729.
360. Sooriyaarachchi, P. Shift work and the risk for metabolic syndrome among healthcare workers: A systematic review and meta-analysis / P. Sooriyaarachchi, R. Jayawardena, T. Pavey, N. A, King // Obes Rev. – 2022. – Vol. 23, № 10, - P. 13489.
361. Spannella, F. Effect of sacubitril/valsartan on renal function: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / F.

Spannella, F. Giulietti, A. Filipponi, R. Sarzani // ESC Heart Fail. 2020. – Vol.7, №6. – P. 3487-3496.

362. Srithongkul, T. Coffee Consumption is Associated with a Decreased Risk of Incident Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-analysis of Cohort Studies / T. Srithongkul, P. Ungprasert // Eur J Intern Med. 2020. – Vol.77. – P. 111-116.

363. Stanaway, J. D. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the global burden of disease study 2017 / J. D. Stanaway, A. Afshin, E. Gakidou [et al.] // Lancet. – 2018. – Vol. 392. – P. 1923–94.

364. Strazzullo, P. Salt intake, stroke, and cardiovascular disease: meta-analysis of prospective studies / P. Strazzullo, L. D'Elia, N. B. Kandala, F. P. Cappuccio // BMJ. – 2009. – Vol. 339.

365. Su, X. Effect of Statins on Kidney Disease Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis / X. Su, L. Zhang, J. Lv [et al.] // Am J Kidney Dis. 2016. – Vol.67, №6. – P. 881-92.

366. Sugawara, J. Brachial-ankle pulse wave velocity: an index of central arterial stiffness? / J. Sugawara, K. Hayashi, T. Yokoi // J Hum Hypertens. 2005. – Vol.19, №5. – P. 401-6.

367. Surendran, P. Discovery of rare variants associated with blood pressure regulation through meta-analysis of 1.3 million individuals / P. Surendran, E. V. Feofanova, N. Lahrouchi [et al.] // Nat Genet. – 2020. – Vol. 52, № 12. – P. 1314-1332.

368. Sutton-Tyrrell, K. Health ABC Study. Elevated aortic pulse wave velocity, a marker of arterial stiffness, predicts cardiovascular events in well-functioning older adults / K. Sutton-Tyrrell, S.S. Najjar, R.M. Boudreau [et al.] // Circulation. 2005. – Vol.111, №25. – P. 3384-90.

369. Taha, M. B. Cost-Related Medication Nonadherence in Adults With Diabetes in the United States: The National Health Interview Survey 2013-2018 / M. B. Taha, J. Valero-Elizondo, T. Yahya [et al.] // Diabetes Care. – 2022. – Vol. 45, № 3. – P. 594-603.

370. Tan, J. P. A systematic review and meta-analysis on the effectiveness of education on medication adherence for patients with hypertension, hyperlipidaemia and diabetes / J. P. Tan, K. K. F. Cheng, R. C. Siah // J Adv Nurs. – 2019. – Vol. 75, № 11. – P. 2478-2494.

371. Tanaka, H. Comparison between carotid-femoral and brachial-ankle pulse wave velocity as measures of arterial stiffness / H. Tanaka, M.

Munakata, Y. Kawano [et al.] // J Hypertens. 2009. – Vol.27, №10. – P. 2022-7.
372. Thakkar, H. V. Masked Hypertension: A Systematic Review / H. V. Thakkar, A. Pope, M. Anpalahan // Heart Lung Circ. – 2020. – Vol. 29, № 1. – P. 102-111.
373. Thompson, S. Alberta Kidney Disease Network. Cause of Death in Patients with Reduced Kidney Function / S. Thompson, M. James, N. Wiebe [et al.] // J Am Soc Nephrol. 2015. – Vol.26, №1. - P. 2504-11.
374. Ting, K. Prevalence and associations of gout and hyperuricaemia: results from an Australian population-based study / K. Ting, T. K. Gill, H. Keen [et al.] // Intern Med J. – 2016. – Vol. 46, № 5. – P. 566-73.
375. Tomita, Y. Relationship between cardio-ankle vascular index and obstructive sleep apnea / Y. Tomita, T. Kasai // Rev Cardiovasc Med. 2020. – Vol.21, №3. – P. 353-363.
376. Townsend, R.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.R. Townsend, I.B. Wilkinson, E.L. Schiffrin [et al.] // Hypertension. 2015. – Vol.66, №3. – P. 698-722.
377. Townsend, R.R. Association of Pulse Wave Velocity With Chronic Kidney Disease Progression and Mortality: Findings From the CRIC Study (Chronic Renal Insufficiency Cohort) / R.R. Townsend, A.H. Anderson, J.A. Chirinos [et al.] // Hypertension. 2018. – Vol.71, №6. – P. 1101-1107.
378. Trifirò, G. Epidemiology of gout and hyperuricaemia in Italy during the years 2005-2009: a nationwide population-based study / G. Trifirò, P. Morabito, L. Cavagna [et al.] // Ann Rheum Dis. – 2013. – Vol. 72, № 5. – P. 694-700.
379. Tsartsalis, D. Risk and Protective Factors for Sudden Cardiac Death: An Umbrella Review of Meta-Analyses / D. Tsartsalis, D. Korel, L. O. Karlsson [et al.] // Front Cardiovasc Med. – 2022. – Vol. 9.
380. Tucker, K. L. Self-monitoring of blood pressure in hypertension: A systematic review and individual patient data meta-analysis / K. L. Tucker, J. P. Sheppard, R. Stevens [et al.] // PLoS Med. – 2017. – Vol. 14, № 9.
381. Tuleta, I. Asthma is associated with atherosclerotic artery changes / I. Tuleta, D. Skowasch, F. Aurich [et al.] // PLoS One. 2017. – Vol.12, №10.
382. Uddin, N. Clinical Efficacy and Safety of Bempedoic Acid in High Cardiovascular Risk Patients: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials / N. Uddin, A. A. Syed, S. M. Ismail [et al.] // Curr Probl Cardiol. – 2023.

383. Uusitupa, M. Prevention of Type 2 Diabetes by Lifestyle Changes: A Systematic Review and Meta-Analysis / M. Uusitupa, T. A. Khan, E. Viguiliouk [et al.] // Nutrients. – 2019. – Vol. 11, № 11.

384. Vallée, A. Arterial Stiffness and Coronary Ischemia: New Aspects and Paradigms / A. Vallée, A. Cinaud, A. Protogerou, Y. Zhang, J. Topouchian, M.E. Safar, J. Blacher // Curr Hypertens Rep. 2020. – Vol.22, №1. – P. 5.

385. Vallée, A. Arterial Stiffness Determinants for Primary Cardiovascular Prevention among Healthy Participants / A. Vallée // J Clin Med. – 2022. – Vol. 11, № 9. – P. 2512.

386. Van Bortel, L.M. Artery Society; European Society of Hypertension Working Group on Vascular Structure and Function; European Network for Noninvasive Investigation of Large Arteries. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity / L.M. Van Bortel, S. Laurent, P. Boutouyrie [et al.] // J Hypertens. 2012. – Vol.30, №3. – P. 445-8.

387. Vasan, R. S. Hypertension-Mediated Organ Damage: Prevalence, Correlates, and Prognosis in the Community / R. S. Vasan, R. J. Song, V. Xanthakis [et al.] // Hypertension. – 2022. – Vol. 79, № 3. – P. 505-515.

388. Vasan, R.S. Interrelations Between Arterial Stiffness, Target Organ Damage, and Cardiovascular Disease Outcomes / R.S. Vasan, M.I. Short, T.J. Niiranen [et al.] // J Am Heart Assoc. 2019. – Vol.8, №14.

389. Vasan, S. K. Prevalence, incidence and predictors of cardiovascular risk factors: longitudinal data from rural and urban South India and comparison with global data / S. K. Vasan, B. Antonisamy, M. Gowri [et al.] // BMJ Open Diabetes Res Care. – 2020. – Vol. 8, № 1.

390. Velichkovskaya, S.B. Zavisimost’ vozniknoveniya i razvitiya stressa ot faktorov professional’noy deyatel’nosti pedagogov (The dependence of the occurrence and development of stress on the factors of professional activity of teachers) / Abstract of Ph.D. (Psychological) thesis // Moscow. – 2005. (In Russ.)

391. Verdecchia, P. ONTARGET/TRANSCEND Investigators. Effects of telmisartan, ramipril, and their combination on left ventricular hypertrophy in individuals at high vascular risk in the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination With Ramipril Global End Point Trial and the Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE Intolerant Subjects With Cardiovascular Disease / P. Verdecchia, P. Sleight, G. Mancia [et al.] // Circulation. – 2009. – Vol. 120, № 14. – P. 1380-9.

392. Visseren, F. L. J. ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease

prevention in clinical practice / F. L. J. Visseren, F. Mach, Y. M. Smulders [et al.] // Eur Heart J. – 2021. – Vol. 42, № 34. – P. 3227-3337.
393. Visseren, F. L. J. ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice / F. L. J. Visseren, F. Mach, Y. M. Smulders [et al.] // Eur J Prev Cardiol. – 2022. – Vol. 29, № 1. – P. 5-115.
394. Vlachopoulos, C. Acute mental stress has a prolonged unfavorable effect on arterial stiffness and wave reflections / C. Vlachopoulos, F. Kosmopoulou, N. Alexopoulos, N. Ioakeimidis, G. Siasos, C. Stefanadis // Psychosom Med. 2006. – Vol.68, №2. – P. 231-7.
395. Vlachopoulos, C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis / C. Vlachopoulos, K. Aznaouridis, C. Stefanadis // J Am Coll Cardiol. 2010. – Vol.55, №13. – P. 1318-27.
396. Wang, H, Relationship between cardio-ankle vascular index and N-terminal pro-brain natriuretic peptide in hypertension and coronary heart disease subjects / H. Wang, J. Liu, H. Zhao [et al.] // J Am Soc Hypertens. – 2014. – Vol. 8, № 9. – P. 637-43.
397. Wang, J. Effects of first-line antidiabetic drugs on the improvement of arterial stiffness: A Bayesian network meta-analysis / J. Wang, Y. Wang, Y. Wang [et al.]// J Diabetes. 2023. – Vol.15, №8. – P. 685-698.
398. Warren, H. R. Genome-wide association analysis identifies novel blood pressure loci and offers biological insights into cardiovascular risk / H. R. Warren, E. Evangelou, C. P. Cabrera [et al.] // Nat Genet. – 2017. – Vol. 49, № 3. – P. 403-415.
399. Warth, J. Cost-related medication nonadherence among over-indebted individuals enrolled in statutory health insurance in Germany: a cross-sectional population study. 80. / J. Warth, M. T. Puth, J. Tillmann [et al.] // BMC Health Serv Res. – 2019. – Vol. 19, № 1. – P. 887.
400. Warth, J. Patient-physician communication about financial problems: A cross-sectional study among over-indebted individuals / J. Warth, M. T. Puth, U. Zier [et al.] // PLoS One. – 2020. – Vol. 15, № 5.
401. Webb, A.J. Increased cerebral arterial pulsatility in patients with leukoaraiosis: arterial stiffness enhances transmission of aortic pulsatility / A.J. Webb, M. Simoni, S. Mazzucco, W. Kuker, U. Schulz, P.M. Rothwell // Stroke. 2012. – Vol.43, №10. – P. 2631-6.
402. Welch, L. K. Systolic blood pressure control after participation in a hypertension intervention study / L. K. Welch, K. L. Olson, K. E. Snow [et al.] // Am J Manag Care. – 2011. – Vol. 17, № 7. – P. 473-8.

403. Wilkinson, I. Cholesterol, lipids and arterial stiffness / I. Wilkinson, J.R. Cockcroft // Adv Cardiol. 2007. – Vol.44. – P. 261-277.
404. Williams, B. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension / ESC Scientific Document Group. B. Williams, G. Mancia, W. Spiering [et al.] // Eur Heart J. – 2018. – Vol. 39, № 33. – P. 3021-3104.
405. Wilson, J. Systolic Blood Pressure and Longitudinal Progression of Arterial Stiffness: A Quantitative Meta-Analysis / J. Wilson, A.J.S. Webb // J Am Heart Assoc. 2020. – Vol.9, №17. – P. e017804.
406. Wong, K. K. Association between health literacy and self-care behaviors among patients with chronic kidney disease / K. K. Wong, A. Velasquez, N. R. Powe, D. S. Tuot // BMC Nephrol. – 2018. – Vol. 19, № 1. – P. 196.
407. World Bank, 2019. World Development Report 2019: The Changing Nature of Work. Washington, DC: World Bank.
408. World Bank, 2020. The Human Capital Index 2020 Update: Human Capital in the Time of COVID-19.
409. World Health Organization. Global action plan for the prevention and control of noncommunicable diseases 2013—2020. World Health Organization. – 2013. Vol. 102.
410. World Health Organization. Healthy lifestyle. – 1999. Vol. 28. (In Russ.)
411. World Health Organization. ‘Best buys’ and other recommended interventions for the prevention and control of noncommunicable diseases. – 2017.
412. World Health Organization: Adherence to long-term therapies, evidence for action. Geneva. – 2003.
413. Wu, R. Genetically predicted adiponectin causally reduces the risk of chronic kidney disease, a bilateral and multivariable mendelian randomization study / R. Wu, P. Luo, M. Luo [et al.] // Front Genet. – 2022. – Vol. 13.
414. Wu, S. Interactive effects of C-reactive protein levels on the association between APOE variants and triglyceride levels in a Taiwanese population / S.Wu, L. A. Hsu, M. S. Teng [et al.] // Lipids Health Dis. – 2016. – Vol. 15. – P. 94.
415. Wuttke, M. A catalog of genetic loci associated with kidney function from analyses of a million individuals / M. Wuttke, Y. Li, M. Li [et al.] // Nat Genet. – 2019. – Vol. 51, № 6. – P. 957-972.

416. Xia, J. Cigarette smoking and chronic kidney disease in the general population: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies / J. Xia, L. Wang, Z. Ma [et al.] // Nephrol Dial Transplant. – 2017. – Vol. 32, № 3. – P. 475-487.
417. Xiang, H. The Association Between Left Ventricular Hypertrophy and the Occurrence and Prognosis of Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis / H. Xiang, Y. Xue, Z. Chen [et al.] // Front Cardiovasc Med. – 2021. – Vol. 8.
418. Xie, Y. Hyperuricemia and gout are associated with cancer incidence and mortality: A meta-analysis based on cohort studies / Y. Xie, P. Xu, K. Liu [et al.] // J Cell Physiol. – 2019. – Vol. 234, № 8. – P. 14364-14376.
419. Xiong, Y. Genetic Evidence Supporting the Causal Role of Homocysteine in Chronic Kidney Disease: A Mendelian Randomization Study / Y. Xiong, Y. Zhang, F. Zhang [et al.] // Front Nutr. – 2022. – Vol. 9. – P. 843534.
420. Xu, H. Y. Association of angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism with type 1 diabetic nephropathy: a meta-analysis / H. Y. Xu, M. M. Liu, X. Wang, X. Y. He // Ren Fail. – 2016. Vol. 38, № 9. – P. 1320-1327.
421. Xu, W. The influence of psychological factors on coronary heart disease: A review of the evidence and implications for psychological interventions / W. Xu, L. Fang, H. Bai [et al.] // Medicine (Baltimore). – 2023. – Vol. 102, № 27.
422. Yamashina, A. Validity, reproducibility, and clinical significance of noninvasive brachial-ankle pulse wave velocity measurement / A. Yamashina, H. Tomiyama, K. Takeda [et al.] // Hypertens Res. 2002. – Vol.25, 3. – P. 359-64.
423. Yang, L. Blood Pressure Variability and the Progression of Chronic Kidney Disease: a Systematic Review and Meta-Analysis / L. Yang, J. Li, W. Wei [et al.] // J Gen Intern Med. – 2023. – Vol. 38, № 5. – P. 1272-1281.
424. Yang, Z. The transcription factors CREBH, PPARa, and FOXO1 as critical hepatic mediators of diet-induced metabolic dysregulation / Z. Yang, K. Roth, M. Agarwal [et al.] // J Nutr Biochem. – 2021. – Vol. 95.
425. Yano, Y. Racial Differences in Associations of Blood Pressure Components in Young Adulthood With Incident Cardiovascular Disease by Middle Age: Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study / Y. Yano, J. P. Reis, Y. G. Tedla [et al.] // JAMA Cardiol. – 2017. – Vol. 2, № 4. – P. 381-389.

426. Yildiz, M. Left ventricular hypertrophy and hypertension / M. Yildiz, A. A. Oktay, M. H. Stewart [et al.] // Prog Cardiovasc Dis. – 2020. – Vol. 63, № 1. – P. 10-21.
427. Yun, H. Genetic risk scores used in cardiovascular disease prediction models: a systematic review / H. Yun, N. I. Noh, E. Y. Lee // Rev Cardiovasc Med. – 2022. – Vol. 23, № 1. – P. 8.
428. Yusuf, S. HOPE-3 Investigators. Cholesterol Lowering in Intermediate-Risk Persons without Cardiovascular Disease / S. Yusuf, J. Bosch, G. Dagenais [et al.] // N Engl J Med. – 2016. – Vol. 374, № 21. – P. 2021-31.
429. Zabalza, M. Association Between Coronary Artery Disease Genetic Variants and Subclinical Atherosclerosis: An Association Study and Meta-analysis / M. Zabalza, I. Subirana, C. Lluis-Ganella [et al.] // Rev Esp Cardiol (Engl Ed). – 2015. – Vol. 68, № 10. – P. 869-77.
430. Zahr, T. PPARγ (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ) Deacetylation Suppresses Aging-Associated Atherosclerosis and Hypercholesterolemia / T. Zahr, L. Liu, M. Chan [et al.] // Arterioscler Thromb Vasc Biol. – 2023. – Vol. 43. № 1. – P. 30-44.
431. Zhang, H. Prognostic value of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients: A meta-analysis of electrocardiographic studies / H. Zhang, L. Hu, X. Wei // J Clin Hypertens (Greenwich). – 2020. – Vol. 22, № 2. – P. 254-260.
432. Zhang, Y. B. Combined lifestyle factors, all-cause mortality and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies / Y. B. Zhang, X. F. Pan, J. Chen [et al.] // J Epidemiol Community Health. – 2021. – Vol. 75, № 1. – P. 92-99.
433. Zhang, Y. Reliability and validity of a modified 8-item Morisky Medication Adherence Scale in patients with chronic pain / Y. Zhang, R. Wang, Q. Chen [et al.] // Ann Palliat Med. – 2021. – Vol. 10, № 8. – P. 9088-9095.
434. Zhen, J. ApoE rs429358 and rs7412 Polymorphism and Gender Differences of Serum Lipid Profile and Cognition in Aging Chinese Population / J. Zhen, X. Huang, N. Van Halm-Lutterodt [et al.] // Front Aging Neurosci. – 2017. – Vol. 9. – P. 248.
435. Zheng, H. Association between polymorphism of the G-protein β3 subunit C825T and essential hypertension: an updated meta-analysis involving 36,802 subjects / H. Zheng, H. Xu, B. Cui [et al.] // Biol Res. – 2013. – Vol. 46, № 3. – P. 265-73.

436. Zhong, C. Sex-Specific Relationship Between Serum Uric Acid and Risk of Stroke: A Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Studies / C. Zhong, X. Zhong, T. Xu [et al.] // J Am Heart Assoc. – 2017. – Vol. 6, № 4.
437. 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. J. Hu, Y. J. Cui [et al.] // Angiology. – 2018. – Vol. 69, № 7. – P. 617-629.
438. Zhou, Y. Elevated serum uric acid is associated with the risk of advanced staging and vascular involvement in patients with hepatoblastoma: a 14-year retrospective study / Y. Zhou, J. Li, Y. Ma [et al.] // Front Oncol. – 2023. – Vol. 13.
439. Zhu, Z.Q. Carotid stiffness and atherosclerotic risk: non-invasive quantification with ultrafast ultrasound pulse wave velocity / Z.Q. Zhu, L.S. Chen, H. Wang [et al.] // Eur Radiol. 2019. – Vol.29, №3. – P. 1507-1517.
440. Zomahoun, H. T. V. Effectiveness of motivational interviewing interventions on medication adherence in adults with chronic diseases: a systematic review and meta-analysis / H. T. V. Zomahoun, L. Guénette, J. P. Grégoire [et al.] // Int J Epidemiol. – 2017. – Vol. 46, № 2. – P. 589-602.
441. Zyriax, B. C. Lifestyle changes to prevent cardio- and cerebrovascular disease at midlife: A systematic review / B. C. Zyriax, E. Windler // Maturitas. – 2023. – № 167. – P. 60-65.