

*На правах рукописи*

ЧЕРНЯВИНА  
Анна Ивановна

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

3.1.20. Кардиология

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертации на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

Пермь 2023

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации (и.о. ректора – доктор медицинских наук А.С. Благонравова).

**Научный консультант:**

доктор медицинских наук, профессор

**Козиолова Наталья Андреевна**

**Официальные оппоненты:**

Член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова», Минздрава РФ, заслуженный врач РФ (г. Москва)

**Арутюнов Григорий Павлович**

Доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующая научным отделом клинической кардиологии Тюменского кардиологического научного центра – филиала Томского НИМЦ (г. Тюмень)

**Гапон Людмила Ивановна**

Доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. акад. Г.Ф. Ланга ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения

**Баранова Елена Ивановна**

**Ведущая организация:** ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Защита состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 20\_\_г. в «\_\_» часов на заседании диссертационного совета 21.2.052.02 при ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России (614000, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26). С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России по адресу: 614000, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26, с авторефератом – на сайтах <http://www.pdma.ru/> и <http://www.vak.minobrnauki.gov.ru/>

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2023г.

Ученый секретарь диссертационного совета  
доктор медицинских наук, доцент

**Карпунина Наталья Сергеевна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### 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 на протяжении многих лет [Бойцов С.А. и соавт., 2022]. При этом показатели смертности среди пациентов трудоспособного возраста в России выше, чем в ряде стран Европы [Чекалдин А.М., 2017]. В структуре причин смертности населения России основными причинами на протяжении ряда лет являются болезни системы кровообращения (около 30%), среди них ишемическая болезнь сердца (ИБС) составляет 46% [Усачева Е.В. и соавт., 2021]. С учетом того, что лица трудоспособного возраста составляют 50% населения и обеспечивает наполнение валового национального дохода, одного из основных макроэкономических показателей развития любой страны [Stromquist N.P., 2019, Капелюшников Р.И., 2019], 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). 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. 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 [Бойцов С.А. и соавт., 2022].

Кроме того, в последние десятилетия было показано, что в снижение смертности достаточно высоким остается и вклад лечения, он составляет от 23% до 47% [Khavjou O. et al., 2016]. 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 больных с факторами ССР, при этом высокая связана со снижением риска развития ССЗ [Chowdhury R. et al. 2013; Шальнова С.А. и соавт., 2020]. 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 [Barbaresko J. et al., 2018]. 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 [Simon S. et al., 2021]. По данным ряда наблюдательных исследований показана низкая приверженность коррекции факторов ССР

и среди пациентов трудоспособного возраста [Khan T.A et al., 2023]. Поэтому ее повышение 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 [Gast A. et al., 2019; Anderson L.J. et al., 2020]. Но наиболее эффективными 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.

Доказана роль генетической детерминации, как ФР развития ССЗ, сахарного диабета 2 типа, гипертрофии (ГЛЖ) и хронической болезни почек (ХБП) [Micheu M.M. et. al, 2016; Warren H.R. et. al, 2017]. Традиционные ФР ССЗ вместе с показателями образа жизни, взаимодействуя с генетическими аномалиями, способны ускорять развитие ССЗ [Бойцов С.А. и соавт., 2022]. 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, проявляющиеся 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 [Bryan W. et al., 2018]. 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 и коморбидной патологии среди лиц трудоспособного возраста является одной из актуальных задач современной кардиологии, а изучение предикторов развития ПОМ, 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, а имеющиеся отличия связаны с возрастом, географической зоной, методами их определения и диагностическими критериями, и, конечно, уровнем приверженности лечению и компонентам ЗОЖ [Ramesh S. et al., 2023; Adhikary D. . et al., 2022]. 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 тубулоинтерстициальной 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 [Chowdhury R. et al. 2013; Шальнова С.А. и соавт., 2020]. При этом более 50% больных не соблюдают рекомендаций врача [Osterberg L. et al., 2005]. Информация о вкладе высокой приверженности лечению в снижение риска развития и прогрессирования ИБС, инфаркта миокарда, 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 [Horne R. Et al., 2010; Welch L.K. et al., 2011]. Обеспечение высокой приверженности является одной из самых трудных задач кардиологии, требующих использования комбинированных подходов, выбор которых рекомендуется проводить на индивидуальной основе сотрудничества с пациентом [Kronish I.M. et al., 2021].

Предикторы развития ГЛЖ, ХБП, артериальной жесткости, ССЗ в целом в зависимости от традиционных факторов риска и достижения их целевых показателей хорошо известны и представлены во многих наблюдательных исследованиях и регистрах, но без возможности учета приверженности лечению [Brlek A. et al., 2023; Zyriax B.C., 2023; Manoharan M.P. et al., 2022]. Поэтому имеет принципиально важное значение изучение проблемы поиска и возможной коррекции тех факторов ССР, которые увеличивают риск развития ССЗ и ПОМ, особенно у лиц трудоспособного возраста при высокой приверженности лечению и компонентам ЗОЖ.

В развитии ССЗ не вызывает сомнений роль наследственной предрасположенности [Micheu M.M. et. al, 2016; Warren H.R. et. al, 2017], которая наряду с традиционными ФР может ускорять развитие ССЗ [Бойцов С.А. и соавт., 2022]. Однако структура патологического полиморфизма генов для развития ССЗ и, особенно ПОМ, не определена, и с каждым годом появляются все новые и новые генетические маркеры. 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 здоровья, 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-фemorальном 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.

## 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 уровня 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 САVI более 7, отражающий истинную артериальную жесткость независимо от АД; концентрация липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов (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 E (ApoE), генов, ответственных за формирование фиброза тканей, гена  $\alpha$ -рецептора, активируемого пролифераторами пероксисом (PPAR $\alpha$ ), 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.

### **Концепция**

Оценка распространенности, структуры традиционных факторов ССР и выявление новых нетрадиционных маркеров у лиц трудоспособного возраста без ПОМ, 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 немодифицируемых 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.

### **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, PPAR $\alpha$ ), 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 PPAR $\alpha$  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 PPAR $\alpha$  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 САVI 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 САVI более 7,2 и каротидно-фemorальной СПВ более 12,3 м/с, а также наличие полиморфизма гена MTRR в форме патологической гомозиготы и гена PPAR $\alpha$  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-фemorальном сегменте > 10 м/с и/или повышению индекса САVI  $\geq$  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 САVI более 7,1 и PWV<sub>ao</sub> более 7 м/с, наличие полиморфизма генов MTRR и PPAR $\alpha$  в форме патологической гомозиготы.

### **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 персонализированной 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 ЛЖ (ДДЛЖ), увеличение индексированного объема левого предсердия (ЛП) и индекса САVI1. 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 (AGT, GNB3,

MTHFR, MTRR, ApoE, PPAR $\alpha$ ), 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 (11,1%). 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 PPAR $\alpha$  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.

### **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**

Концепция 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-1000 и 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 показатели 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 сердечно-сосудистой 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 рисунком.

## 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.

Было проведено клиническое наблюдательное проспективное когортное исследование с выполнением четырех субанализов (рис.1).

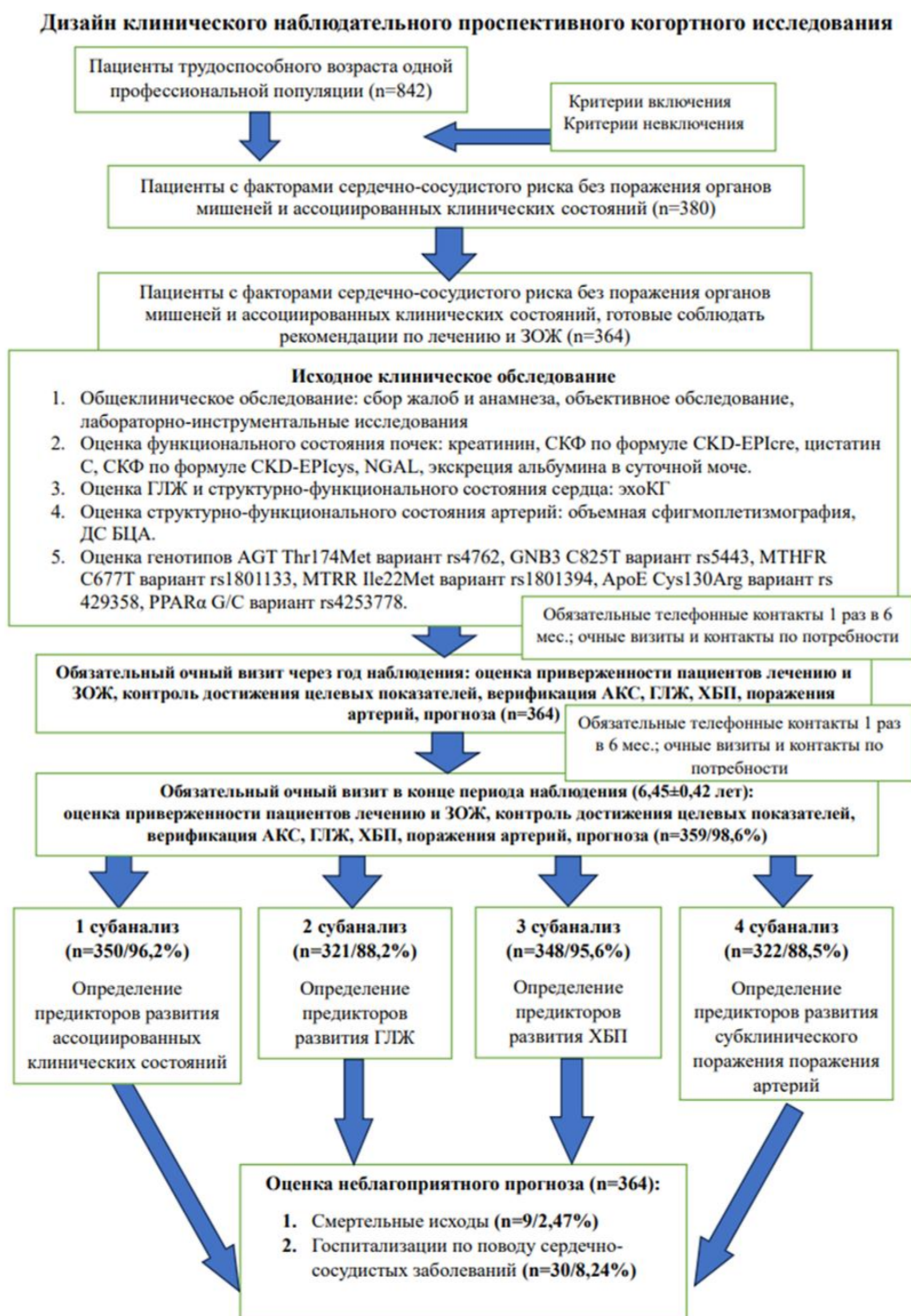


Рис.1. Дизайн исследования.

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  $6,45 \pm 0,42$  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.

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 грамм 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 грамм в неделю для мужчин и не менее 84 грамм в неделю для женщин [Шальнова С.А., 2018].
6. Отсутствие ожирения. Избыточную массу тела определяли при значении ИМТ  $\geq 25$  г/м<sup>2</sup>, ожирение – при значении ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>, 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  $\geq 140$  мм рт. ст. и/или ДАД  $\geq 90$  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.2) [Кобалава, Ж. Д. 2020].

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

Рис.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  $\geq 55$  лет и у женщин  $\geq 65$  лет [Кобалава Ж. Д., 2020].

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

Гиперурикемией считали уровень мочевой кислоты в сыворотке крови у женщин более 360 мкмоль/л, у мужчин – более 420 мкмоль/л [Кобалава Ж. Д., 2020].

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 [Величковская С.Б., 2015].

Для ССР использовали шкалы SCORE SCORE2 [Visseren F.L.I. et al, 2021].

Пациентам проводились лабораторные исследования по стандартным методикам с оценкой в цельной венозной крови показателей общего анализа крови и уровня гликированного гемоглобина (HbA1C), биохимических показателей в сыворотке крови: креатинин, мочевая кислота, ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ТГ, тиреотропный гормон (ТТГ), а также уровня глюкозы в плазме крови. На основании полученного значения сывороточного креатинина проводился расчет скорости клубочковой фильтрации по формуле СКД-ЕPіcre [Levey A.S. et al, 2009].

Диагностика ХБП проводилась в соответствии с критериями KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) [Земченков А.Ю. и соавт., 2023].

В конце исследования критерии ХБП были пересмотрены в соответствии с клиническими рекомендациями Российской ассоциации нефрологов [Клинические рекомендации, 2021]. 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 СКД-ЕPіcre менее 60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> и/или снижение СКФ по формуле СКД-ЕPіcys менее 60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>, 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 [Земченков А.Ю. и соавт., 2023].

Для оценки альбуминурии проводилось определение уровня экскреции альбумина в суточной моче. Нормальными значениями считали уровень < 30 мг/сутки, поражение почек верифицировали при значениях альбуминурии 30–300 мг/сутки. Для дополнительной оценки фильтрационной функции почек и верификации ХБП 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±107,5 нг/мл. На основании полученного значения цистатина С проводился расчет скорости клубочковой фильтрации по формуле СКД-ЕPіcys [<https://www.kidney.org>]. Для оценки функции канальцев дополнительно определяли концентрацию липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов (Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin - NGAL) в сыворотке крови



методом ИФА с применением реактива «BioVendor» (Чехия). Референсными значениями NGAL приняты 1,2-2,6 нг/мл.

Для оценки показателей структурно-функционального состояния сердца использовали трансторакальную эхокардиографию (ЭхоКГ) на аппарате Vivid S5 (GE Healthcare, США) с определением размеров левого желудочка (ЛЖ) и ЛП, систолической и диастолической функций, расчетом индексированного объема ЛП, расчетом массы миокарда ЛЖ (ММЛЖ), индекса ММЛЖ (ИММЛЖ). У пациентов с нормальной массой тела ИММЛЖ рассчитывался, как отношение ММЛЖ к площади поверхности тела (ППТ), критерием ГЛЖ являлись ИММЛЖ  $> 115 \text{ г/м}^2$  у мужчин и  $> 95 \text{ г/м}^2$  у женщины. Для пациентов с избыточной массой тела и ожирением ИММЛЖ оценивался по формуле ASE, как отношение ММЛЖ к росту в метрах<sup>2,7</sup>, критерием ГЛЖ являлись ИММЛЖ для мужчин  $>50 \text{ г/м}^{2,7}$ , для женщин  $>47 \text{ г/м}^{2,7}$ . Для диагностики ГЛЖ проводилась стандартная ЭКГ. Признаками ГЛЖ считали индекс Соколова–Лайона  $> 35 \text{ мм}$  и/или амплитуда зубца R в отведении aVL  $\geq 11 \text{ мм}$ , корнельское произведение  $>2440 \text{ мм/мс}$  или корнельский вольтажный индекс  $>28 \text{ мм}$  для мужчин и  $>20 \text{ мм}$  для женщин [Кобалава Ж.Д. и соавт., 2020]

С целью оценки структуры и функции артериальной стенки, а также определения показателей поражения артерий проводилась объемная сфигмография на приборе VaSera VS-1000 (Fucuda Denshi, Япония). Оценивались следующие показатели: R-PWV, L-PWV, B-PWV, C-PWV, PWV<sub>ao</sub>, каротидно-фemorальная скорость пульсовой волны (КФС), индекс R-AI, CAVI, R-ABI, L-ABI, контурный анализ формы пульсовой волны (RB-, LB-, RA-, LA-UT), а также %MAP на плечах и голенях. К критериям субклинического поражения артерий относились повышение PWV<sub>cf</sub>  $\geq 10 \text{ м/с}$  и/или повышение индекса CAVI  $\geq 9$  и/или снижение ЛПИ менее 0,9.

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, PPAR $\alpha$  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 PPAR $\alpha$  – G/G, G/C, C/C.

Все 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  $45 \pm 8,68$  лет. Структура факторов риска была представлена отягощенной наследственностью – 266 пациентов (73,1%), курением – 83 пациента (22,8%), низкой физической активностью – 172 пациента (47,3%), несоблюдением диетических рекомендаций – 193 пациента (53%), избыточным употреблением соли – 148 пациентов (40,7%), субъективным наличием хронического стресса – 81 пациент (22,3%), злоупотреблением алкоголем – 12 человек (3,3%).

Средний уровень ОХС составил  $5,95 \pm 1,15$  ммоль/л, средним уровень ХС ЛПНП –  $3,91 \pm 0,95$  ммоль/л, средний уровень ХС ЛПВП –  $1,29 \pm 0,34$  ммоль/л, средний уровень ХС не-ЛПВП –  $4,7 \pm 0,83$  ммоль/л, средний уровень – ТГ  $1,94 [1,74; 2,13]$  ммоль/л. Количество пациентов 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, средний уровень глюкозы плазмы натощак – 5,13 [4,99; 5,57] ммоль/л, среднее значение гликированного гемоглобина составило 6,07 [5,85; 6,38] %, среднее значение ТТГ – 2,14 [1,77; 2,51] мкМЕ/мл.

Средний уровень ИМТ составил  $28,71 \pm 3,58$  кг/м<sup>2</sup>, средняя ОТ у мужчин 99,5 см, средняя ОТ у женщин 96 см. Количество пациентов с ИМТ $\geq 25$  г/м<sup>2</sup> составило 297 (81,6%), с ИМТ $\geq 30$  г/м<sup>2</sup> – 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  $132,1 \pm 14,57$  мм рт.ст., ДАД –  $85,7 \pm 10,41$  мм рт.ст. Всего 115 пациентов (31,6%) имели достигнутый целевой уровень САД, 120 пациентов (33%) – достигнутый целевой уровень ДАД. Среднее значение пульса составило  $70,7 \pm 7,4$  удара в минуту.

У включенных пациентов, в среднем, был зарегистрирован умеренный ССР по шкале SCORE (1,85 [1,45; 2,53] баллов) и высокий риск по шкале SCORE2 (9,84 [8,21; 10,47] баллов). 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 в анамнезе была у 260 пациентов (71,4%); НРС, за исключением ФП и ТП – у 47 пациентов (12,9%); 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, не требующие лечения – у 22 пациентов (6%); заболевания желудка и ДПК, не требующие лечения – у 24 пациентов (6,6%); 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%) – статины, 35 пациентов (9,6%) – антиаритмические препараты.

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

Через год наблюдения все 364 пациента продолжили наблюдение. Была проведена повторная оценка факторов риска, основных клинико-лабораторных характеристик, структуры лекарственной терапии; оценка состояния почек, сердца и артерий и анализ динамики полученных показателей. Через год наблюдения проводилась оценка приверженности пациентов лечению и ведению ЗОЖ, повторное обследование

Для оценки приверженности пациентов лечению в исследовании были использованы непрямые методы. С целью повышения точности ее определения были использованы одновременно 3 метода у каждого обследуемого: ведение дневника самоконтроля приема препаратов, а также ведение дневника с указанием клинико-лабораторных показателей (ежедневным контролем в покое САД и ДАД, ЧСС, измерение веса, окружности талии, расчет длительности физической нагрузки в минутах, у некоторых больных – глюкоза капиллярной крови натощак утром с помощью глюкометра) и модифицированный опросник Мориски-Грина ММАС-8 [Morisky DE et al, 2008]. Приверженность ведению ЗОЖ оценивали с помощью индекса приверженности ЗОЖ (ИПЗОЖ), разработанного на основе рекомендаций ВОЗ и Европейского общества по профилактике ССЗ в первичном звене здравоохранения [Шальнова СА и соавт., 2018]

Целевым диапазоном АД у лиц трудоспособного возраста без ПОМ и АКС считали 120-130/70-80 мм рт. ст. [Кобалава Ж.Д. и соавт., 2020]. При развитии ХБП – 130-139/70-80 мм рт. ст.

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 приема лечения. Целевые уровни ХС ЛПВП были оценены в зависимости от ССР. Для пациентов очень высокого риска рекомендован целевой уровень ХС ЛПНП <1,4 ммоль/л и снижение по меньшей мере на 50%, для пациентов высокого риска рекомендован целевой уровень ХС ЛПНП <1,8 ммоль/л и его снижение по меньшей мере на 50% от исходного, для пациентов умеренного риска рекомендован целевой уровень ХС ЛПНП <2,6 ммоль/л, для пациентов низкого риска рекомендован целевой уровень ХС ЛПНП <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.

В конце исследования наблюдение продолжили 350 пациентов: 9 пациентов умерли в течение периода наблюдения, 5 человек были потеряны из наблюдения. Период наблюдения составил  $6,45 \pm 0,42$  лет.

В конце периода наблюдения также проводилось обследование с оценкой факторов риска ССЗ; состояния сердца, почек и артерий, приверженность пациентов лечению и ведению ЗОЖ. Кроме того, проводился анализ впервые выявленных АКС и ПОМ. В зависимости от диагностированных АКС и ПОМ пациенты были разделены на группы. Проведено четыре субанализа. Первый субанализ был проведен для оценки предикторов развития АКС, второй субанализ – для оценки предикторов развития ГЛЖ, третий субанализ – для оценки предикторов развития ХБП, четвертый субанализ – для оценки предикторов развития субклинического поражения артерий. В конце периода наблюдения также был оценен прогноз.

В первый субанализ для оценки предикторов развития АКС вошли 350 пациентов на момент окончания периода наблюдения. Первую группу составили 56 пациентов (16%), у которых в конце периода наблюдения было диагностировано АКС. Во вторую группу были включены 299 (84%) пациентов без наличия АКС в конце периода наблюдения.

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  $\geq 50\%$  по данным дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий (ДС БЦА) и/или артерий нижних конечностей, ХБП с СКФ по формуле СКД-ЕР<sub>cre</sub>  $< 30$  мл/мин/1,73м<sup>2</sup>.

Развитие СД 2 типа без ПОМ рассматривали, как вновь выявленную коморбидную патологию.

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

Во второй субанализ для оценки предикторов развития ГЛЖ был включен 321 пациент без наличия ГЛЖ и АКС в начале исследования. Среди включенных в конце периода наблюдения у 41 пациента была выявлена ГЛЖ по данным ЭКГ и/или ЭхоКГ. В зависимости от наличия ГЛЖ пациенты ретроспективно были разделены на две группы. Первую группу составил 41 пациент (12,8%) с диагностированной в конце периода наблюдения ГЛЖ. Во вторую группу были включены 280 пациентов (87,2%) без наличия ГЛЖ по данным обследования в конце периода наблюдения.

В третий субанализ для оценки предикторов развития поражения почек было включено 348 пациентов. В конце периода наблюдения у 45 пациентов была диагностирована ХБП. В зависимости от наличия ХБП пациенты ретроспективно были разделены на две группы. Первую группу составили 45 пациентов (12,9%) с ХБП. Во вторую группу были включены 303 пациента без диагностированного ХБП в конце периода наблюдения (87,1%).

В четвертый субанализ для оценки предикторов развития субклинического поражения было включено 322 пациента. В конце периода наблюдения у 94 пациентов были выявлены изменения артерий, характерные для ПОМ. В зависимости от наличия изменений артерий пациенты ретроспективно были разделены на две группы. Первую группу составили 94 пациента (29,2%) с диагностированными в конце периода наблюдения

признаками поражений артерий. Во вторую группу были включены 228 пациентов (70,8%) без изменений артериальной стенки по данным обследования в конце периода наблюдения.

Также в конце исследования проведена оценка неблагоприятного прогноза с целью выявления предикторов его развития. В конце исследования 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.

### **Статистическая обработка данных**

В зависимости от распределения данных для количественных признаков, соответствующих закону нормального распределения, были рассчитаны среднеарифметическое значение ( $M$ )  $\pm$  стандартное отклонение ( $SD$ ); при распределении, отличающемся от нормального, определялась медиана с нижним и верхним квартилем ( $Me$  [LQ; UQ]) или 95%-доверительный интервал (ДИ). Для качественных признаков были рассчитаны абсолютная частота проявления признака, частота проявления признака в процентах (%). Для проверки статистических гипотез о виде распределения были использованы критерии Шапиро – Уилка и Колмогорова-Смирнова. Распределение большинства признаков не соответствовало закону нормального распределения: для статистического анализа количественных признаков использовали критерий Манна-Уитни. Для количественных показателей при нормальном распределении применялся критерий Стьюдента. Для качественных признаков использовался критерий  $\chi^2$ . Статистически значимыми считались различия данных для сравнения двух признаков при  $p < 0,05$ , для сравнения трех признаков 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  $2 \times 2$ , рассчитан  $\chi^2$  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 кандидатов-предикторов развития ПОМ, АКС и неблагоприятного прогноза 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.

Финансирование произведено из собственных средств.

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

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

У пациентов трудоспособного возраста (средний возраст 45 лет) без ССЗ и ПОМ в анамнезе исходно структура факторов сердечно-сосудистого риска характеризуется более высокой частотой 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%), сопоставимой частотой курения (22,8%), более низкой частотой избыточного употребления соли (40,7%), наличием хронического стресса (22,3%), злоупотребления алкоголем (3,3%), высокой частотой гиперурикемии/подагры (33,3%), что определило умеренный риск по шкале SCORE у 83% больных, высокий по шкале SCORE2 – у 55,8%.

Через год наблюдения у пациентов трудоспособного возраста отмечена высокая приверженность лечению и ведению ЗОЖ. Количество пациентов с высокой приверженностью лечению составило 85,2%, с высокой приверженностью ЗОЖ 86,5%. На фоне высокой приверженности лечению и ведению ЗОЖ через год наблюдения отмечено снижение количества курильщиков на 39,6%, уменьшение злоупотребления алкоголем на 31,25%, низкой физической активности на 34,8%, несоблюдения диетических рекомендаций на 48,5%, избыточного употребление соли на 49,6%, количества пациентов с ЧСС более 80 в минуту в покое на 49,5%, уменьшение количества баллов по шкале SCORE до 1,57 [1,25; 2,1] и SCORE2 до 7,71 [5,34; 9,13], уменьшение количества пациентов с высоким риском ССЗ по шкале SCORE на 33,33%, по шкале SCORE2 – на 31,3%. 80,3% пациентов достигли целевого уровня САД и 79,7% ДАД; на 81% снизилось количество пациентов с ожирением; количество мужчин с ОТ более 102 см уменьшилось на 87,5%; количество женщин с ОТ более 88 см – на 71,2%; 70% пациентов достигло целевого уровня ХС ЛПНП, 73,1% - целевого уровня ХС ЛПВП, 71,7% - целевого уровня ТГ.

### Результаты первого субанализа

#### (оценка предикторов развития ассоциированных клинических состояний)

Несмотря на высокую приверженность лечению и ведению ЗОЖ у 16% пациентов трудоспособного возраста без ССЗ и ПОМ в анамнезе в конце периода наблюдения были зарегистрированы АКС и смертельные исходы, структура которых представлена развитием ИБС (73,2%), стабильной стенокардии (57,1%), инфаркта миокарда (14,3%), в том числе проведением чрескожных вмешательств и коронарных шунтирований (8,9%), ОНМК/ТИА (12,5%), ФП/ТП (8,9%), ХСН (8,9%), стенозирующего атеросклероза (7,1%). Из 9 умерших пациентов (2,47%) у 4 зафиксирована сердечно-сосудистая смерть (1,1%), у 5 – несердечно-сосудистая смерть (1,4%). Из 9 умерших пациентов (2,47%) у 4 зафиксирована сердечно-сосудистая смерть (1,1%), у 5 – несердечно-сосудистая смерть (1,4%). Частота смертельных исходов коррелировала с развитием АКС. При этом сердечно-сосудистая смертность зарегистрирована только в группе больных с АКС. Кроме того, среди пациентов была зарегистрирована впервые выявленная коморбидная патология, такая, как СД (9,14%), ХБП (12,86%), нестенозирующий атеросклероз БЦА (55,14%), перенесенная НКВИ (48,29%) и пневмония на фоне COVID-19 инфекции (6,29%). Пациенты в группах в зависимости от наличия АКС статистически значимо отличались по частоте впервые выявленного СД: 32,14% в первой группе против 4,76% во второй группе ( $p<0,001$ ), ХБП: 37,5% в первой группе против 8,16% во второй группе ( $p<0,001$ ), нестенозирующего атеросклероза БЦА: 76,7% в первой группе против 51,02% 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.

Пациенты в группах статистически значимо отличались по возрасту, ИМТ, количеству пациентов с ИМТ  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup> и ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup> с большими значениями в группе пациентов с АКС.

Сравнительная характеристика показателей факторов риска у пациентов по группам в зависимости от АКС представлена в таблице 1.

Таблица 1.

Сравнительная характеристика показателей факторов риска 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)	<i>p</i>
<b>Возраст, лет</b>	<b>57,5 [55,7; 59,3]</b>	<b>50,5 [49,4; 51,7]</b>	<b>&lt;0,001</b>
Пол, м/ж, абс./%	М 40/71,4%; Ж 16/28,6%	М 176/59,9%; Ж 118/40,1%	0,103
<b>ИМТ, кг/м<sup>2</sup></b>	<b>27,12 [25,77; 29,13]</b>	<b>25,61 [23,01; 26,11]</b>	<b>0,033</b>
<b>ИМТ <math>\geq 25</math> кг/м<sup>2</sup>, абс./%</b>	<b>27/48,21%</b>	<b>100/34,01%</b>	<b>0,043</b>
<b>ИМТ <math>\geq 30</math> кг/м<sup>2</sup>, абс./%</b>	<b>13/23,21%</b>	<b>36/12,24%</b>	<b>0,031</b>
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
ДАД, мм рт.ст.	79,91 [76,51; 83,14]	78,20 [74,11; 80,43]	0,729
Пульс, уд. в мин.	67,50 [62,31; 70,52]	66,50 [61,51; 69,31]	0,927
<b>Курение, абс./%</b>	<b>16/28,57%</b>	<b>15/5,10%</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>Курение в прошлом, абс./%</b>	<b>23/41,07%</b>	<b>61/20,75%</b>	<b>0,002</b>
Индекс курения пачка/лет	14,12 [9,87; 15,89]	10,1 [8,74; 13,43]	0,587

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 ( $p = 0,002$ ). По другим факторам риска каких-либо статистически значимых различий выявлено не было.

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 различий выявлено не было.

Пациенты в группах статистически значимо отличались по показателям, отражающим фильтрационную функцию почек: среднему уровню сывороточного

креатинина ( $p=0,008$ ); СКФ по формуле СКD-EPI, рассчитанной по уровню креатинина ( $p=0,002$ ); уровню цистатина С ( $p<0,001$ ); СКФ по формуле СКD-EPI, рассчитанной по уровню цистатина С ( $p<0,001$ ). По средним уровням NGAL и экскреции альбумина с мочой группы статистически значимо не отличались (табл.2).

Таблица 2.

Сравнительная характеристика показателей, отражающих функциональное состояние 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)	<i>p</i>
Креатинин сыворотки, мкмоль/л	<b>81,47 [76,51; 86,43]</b>	<b>74,0 [71,73; 77,30]</b>	<b>0,008</b>
СКФ (СКD-EPIcre), мл/мин/1,73м <sup>2</sup>	<b>88,50 [83,90; 94,11]</b>	<b>98,80 [96,04; 101,25]</b>	<b>0,002</b>
Цистатин С, нг/мл	<b>1016,17 [947,60; 1084,74]</b>	<b>883,59 [842,96; 924,21]</b>	<b>&lt;0,001</b>
СКФ (СКD-EPIcys), мл/мин/1,73м <sup>2</sup>	<b>79,3 [72,88; 85,71]</b>	<b>93,59 [88,97; 98,21]</b>	<b>&lt;0,001</b>
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

Проведен анализ полиморфизма генов у пациентов по группам в зависимости от наличия АКС. При оценке генотипов были выявлены следующие данные. Пациенты в группах статистически значимо не отличались по частоте встречаемости полиморфизма гена GNB3, генов MTHF 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 PPAR $\alpha$  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).

Пациенты с диагностированными АКС имели статистически значимо более выраженное поражение артерий, оцененное по таким показателям, как ТИМ сонной артерии, R-PWV, L-PWV, RB-UT, каротидно-фemorальной СПВ, индексу R-AI и индексу САVI (табл.3).

Таблица 3.

Сравнительная 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)	<i>p</i>
<b>ТИМ, мм</b>	<b>1,05 [0,99;1,09]</b>	<b>0,95 [0,93;0,97]</b>	<b>&lt;0,001</b>
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
<b>R-PWV, м/с</b>	<b>14,09 [13,51; 14,67]</b>	<b>12,91 [12,50; 13,11]</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>L-PWV, м/с</b>	<b>13,72 [13,21; 14,16]</b>	<b>12,72 [12,41; 13,02]</b>	<b>&lt;0,001</b>
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
PWV <sub>ao</sub> , м/с	7,92 [7,03; 8,72]	7,27 [6,83; 7,66]	0,132
<b>PWV<sub>cf</sub>, м/с</b>	<b>11,97 [9,96; 12,97]</b>	<b>10,78 [10,32; 11,21]</b>	<b>0,009</b>
<b>R-AI</b>	<b>1,09 [1,04; 1,16]</b>	<b>1 [0,97; 1,02]</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>CAVI</b>	<b>7,99 [7,61; 8,29]</b>	<b>7,25 [7,16; 7,34]</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>RB-UT</b>	<b>186,49 [176,01; 196,92]</b>	<b>170,79 [165,22; 176,31]</b>	<b>0,009</b>
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

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/ЛПТ, 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 ( $p=0,002$ ) (табл.4)

Таблица 4.

Сравнительная характеристика показателей, отражающих 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)	<i>p</i>
<b>ММЛЖ, г</b>	<b>239,51 [221,61; 257,52]</b>	<b>203,92 [195,81; 211,92]</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>ИММЛЖ, г/ЛПТ, г/м<sup>2</sup></b>	<b>115,32 [109,21; 121,40]</b>	<b>102,70 [99,31; 106,10]</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>ИММЛЖ, г/м<sup>2,7</sup></b>	<b>54,31 [51,40; 60,11]</b>	<b>48,21 [45,90; 50,11]</b>	<b>&lt;0,001</b>
ОТС, абс.	0,47±0,05	0,46±0,06	0,559
<b>ГЛЖ, абс./%</b>	<b>19/33,93%</b>	<b>22/7,48%</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>Объем ЛП, мл</b>	<b>48,50 [46,31; 50,43]</b>	<b>42,41 [41,42; 43,93]</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>Объем ЛП/ЛПТ, мл/м<sup>2</sup></b>	<b>28,10 [26,90; 29,31]</b>	<b>24,45 [24,02; 25,03]</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>ДДЛЖ, абс./%</b>	<b>14/25%</b>	<b>42/14,29%</b>	<b>0,046</b>
<b>ФВ ЛЖ (Simpson), %</b>	<b>63,62 [62,21; 65,30]</b>	<b>65,01 [64,02; 66,03]</b>	<b>0,002</b>



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 ( $r=0,47$ ;  $p<0,05$ ), САVI ( $r=0,39$ ;  $p<0,05$ ), 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 СКD-EPIcys ( $r=-0,42$ ;  $p<0,05$ ), Статистически значимых корреляционных взаимосвязей между АКС и другими показателями 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: САVI, 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 САVI была получена точка отсечения 7,2 (AUC=0,69,  $p=0,038$ ). Таким образом, САVI>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. 3).

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).

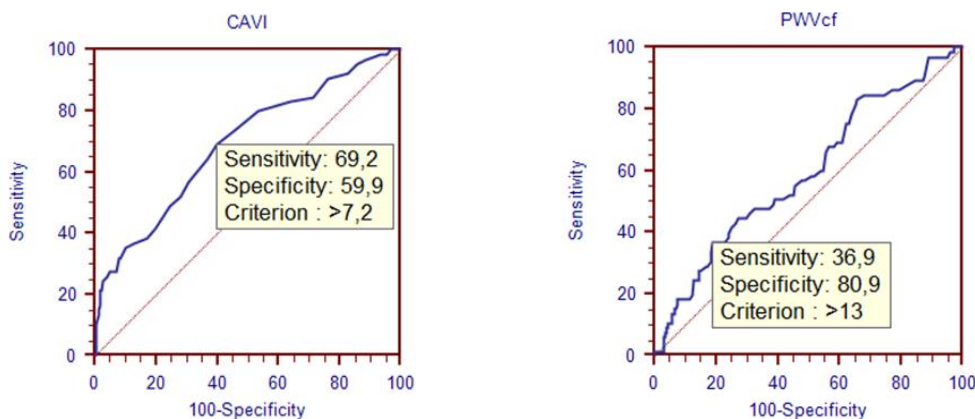


Рис.3-4. ROC-кривые для САVI и PWVcf, как предиктора развития АКС.

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. 5).

При построении ROC-кривой для значений объема ЛП/ППТ была получена точка отсечения 27 мл/м<sup>2</sup> (AUC=0,76,  $p=0,043$ ). Таким образом, объем ЛП/ППТ более 27 мл/м<sup>2</sup> 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.6).

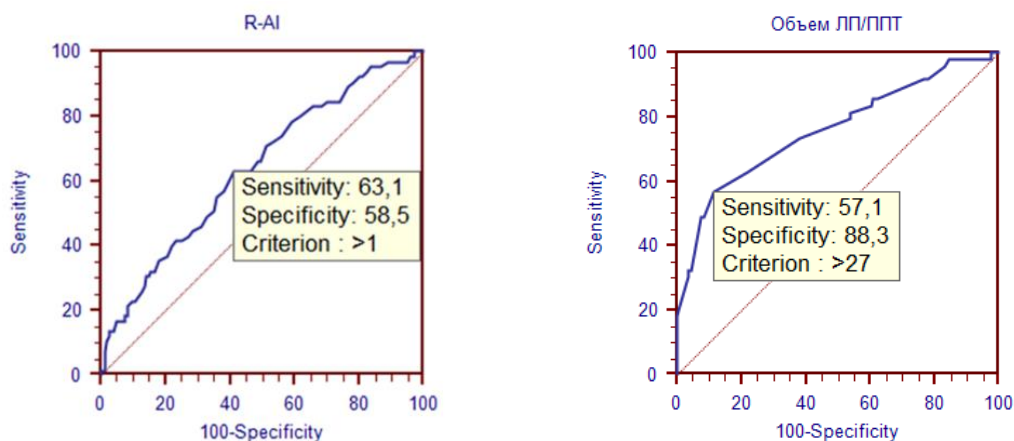


Рис. 5-6. ROC-кривая для индекса R-AI и индексированного объема ЛП, как предикторов развития АКС

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 Т/Т ( $r=0,31$ ;  $p<0,05$ ), полиморфизмом гена ApoE - генотипом С/С ( $r=0,31$ ;  $p<0,05$ ), полиморфизмом гена PPAR $\alpha$  - генотипом С/С ( $r=0,32$ ;  $p<0,05$ ). По остальным качественным показателям статистически значимых корреляционных взаимосвязей выявлено не было.

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

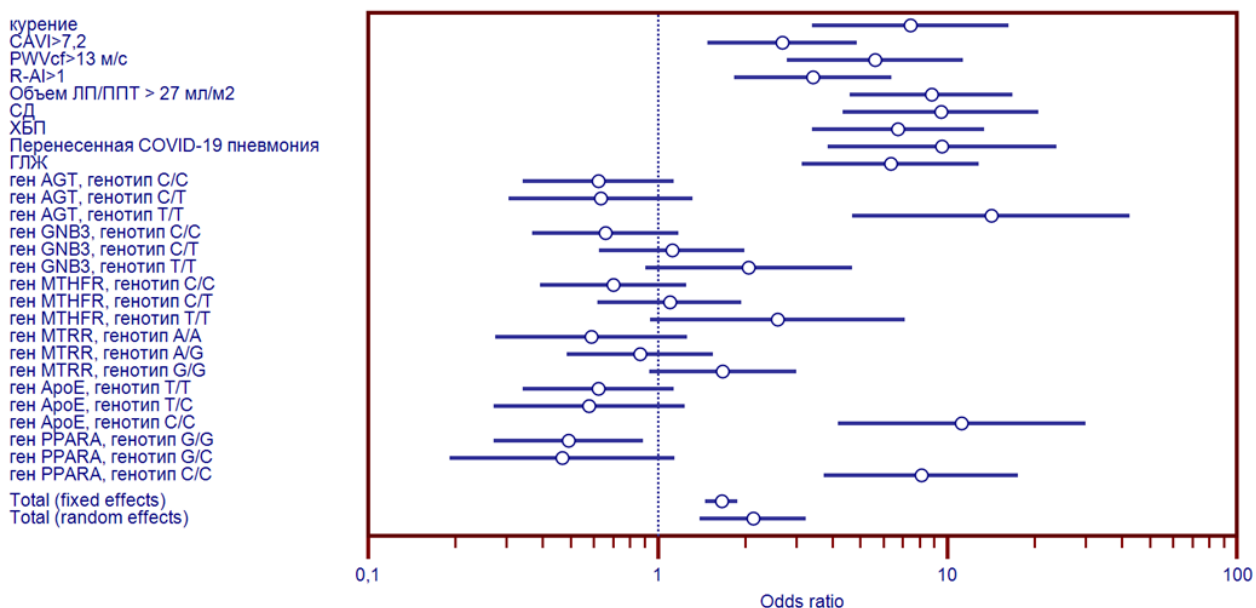


Рис. 7. Значимость предикторов развития АКС у пациентов при высокой приверженности лечению и ЗОЖ ( $p=0,002$ ).

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 COVID-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 САVI 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 в 6 раз (ОШ=6,35, 95%ДИ=3,14-12,83), а при увеличении индексированного объема >27 мл/м<sup>2</sup> – 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 PPAR $\alpha$  в форме патологической гомозиготы (генотип С/С) – в 8 раз (ОШ=8,11, 95%ДИ=3,75-17,53).

### **Результаты второго субанализа (оценка предикторов развития ГЛЖ)**

При сравнительном анализе между группами статистически значимые различия были получены по 8 количественным клинико-anamnestическим и лабораторно-инструментальным показателям, рассматриваемым как кандидаты-предикторы развития ГЛЖ. При проведении логистического регрессионного анализа прогностическую значимость показали только 3 количественных показателя: возраст, САVI и NGAL. AUC для всех предикторов составила 0,88 (p=0,042), общая диагностическая эффективность составила 75,51 % (p<0,05).

При построении ROC-кривой для значений возраста была получена точка отсечения 52 года (AUC=0,76, p=0,028). Таким образом, возраст старше 52 лет может служить предиктором развития ГЛЖ у пациентов с высокой приверженностью к лечению и коррекции факторов риска. Чувствительность 81%, специфичность 59,3% (p <0,05) (рис.8).

При построении ROC-кривой для значений САVI1 была получена точка отсечения 7,3 (AUC=0,64, p=0,033). Таким образом, САVI>7,3 может служить предиктором развития

ГЛЖ у пациентов с высокой приверженностью к лечению и коррекции факторов риска. Чувствительность 64,3%, специфичность 65,0% ( $p < 0,05$ ) (рис.9).

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 к лечению и коррекции факторов риска. Чувствительность 61,3%, специфичность 83,6% ( $p < 0,05$ ) (рис. 10).

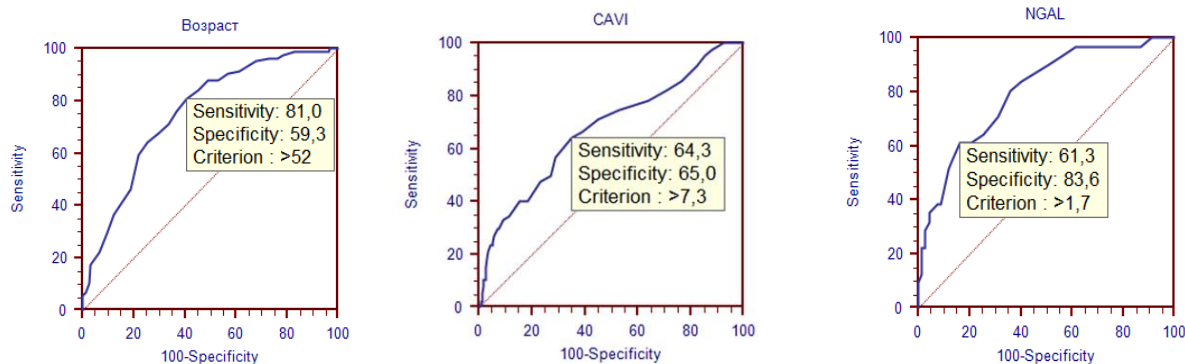


Рис.8,9,10. ROC-кривая для возраста, индекса CAVI и NGAL, как предикторов развития ГЛЖ.

При анализе качественных показателей прогностическую значимость показали 6 показателей: возраст старше 52 лет, индекс  $CAVI > 7,3$ , уровень  $NGAL > 1,7$  нг/мл, наличие ДДЛЖ, полиморфизм генов AGT в гетерозиготной форме и гена GNB3 в виде патологической гомозиготы (рис. 11).

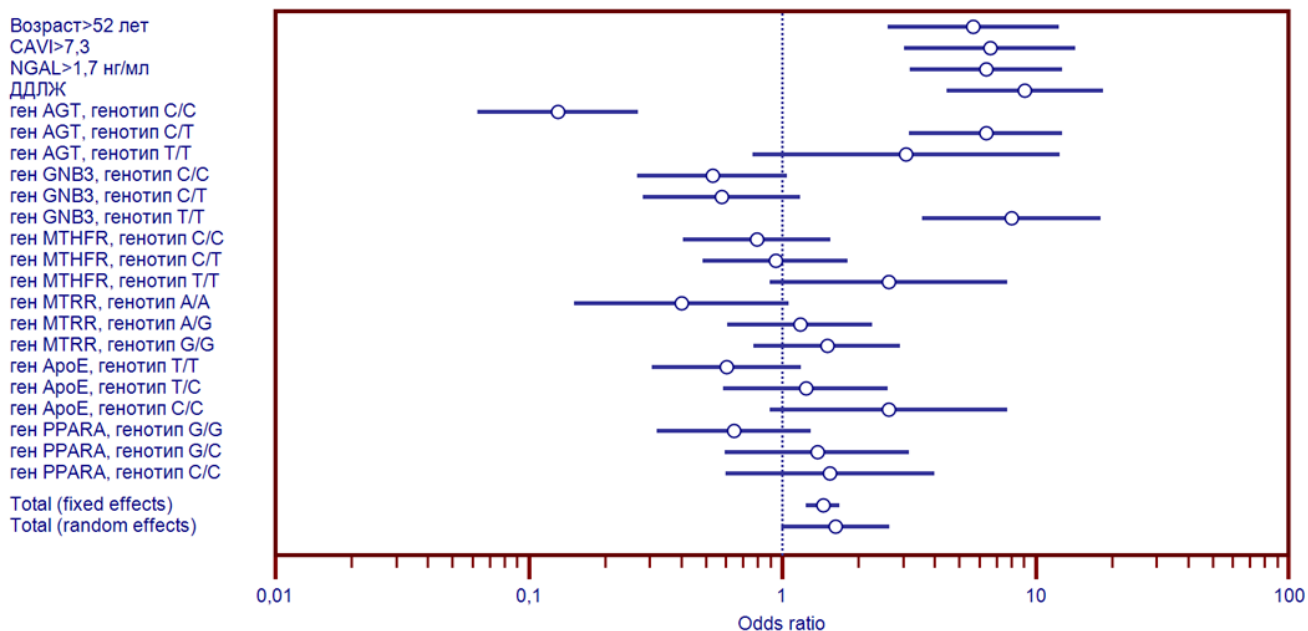


Рис.11. Структура предикторов развития ГЛЖ у пациентов при высокой приверженности к лечению ( $p < 0,001$ ).

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 САVI 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).

### Результаты третьего субанализа (оценка предикторов развития ХБП)

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: САVI, 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 САVI была получена точка отсечения 7,2 (AUC=0,80, p=0,042). Таким образом, САVI>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.12).

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.13).

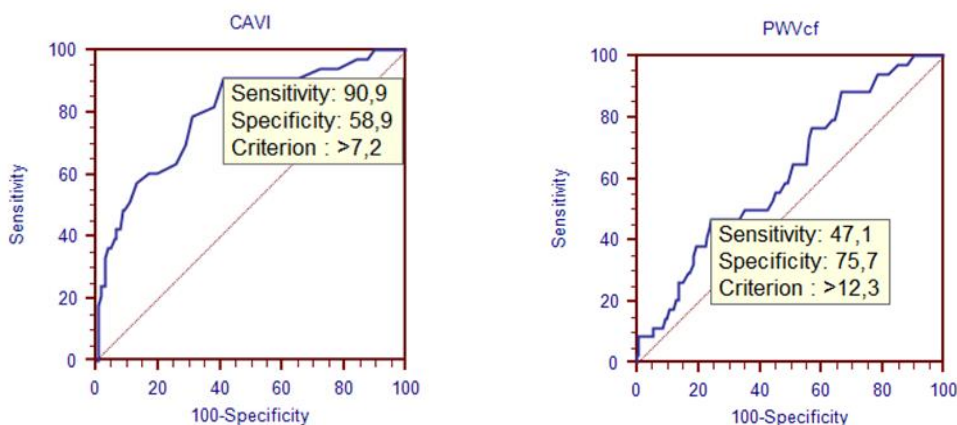


Рис.12-13. ROC-кривая для САVI и PWVcf, как предикторов развития ХБП.

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.14).

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. 15).

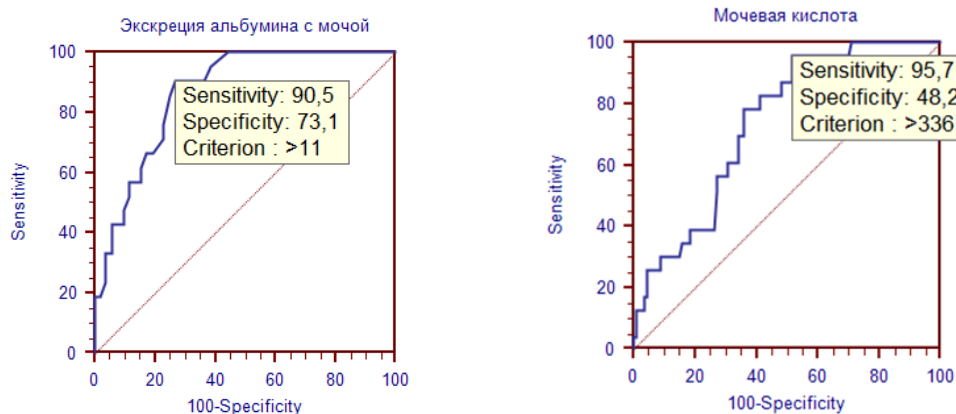


Рис. 14-15. ROC-кривая для экскреции альбумина с мочой и мочевой кислоты, как предиктора развития ХБП.

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 САVI 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. 16).

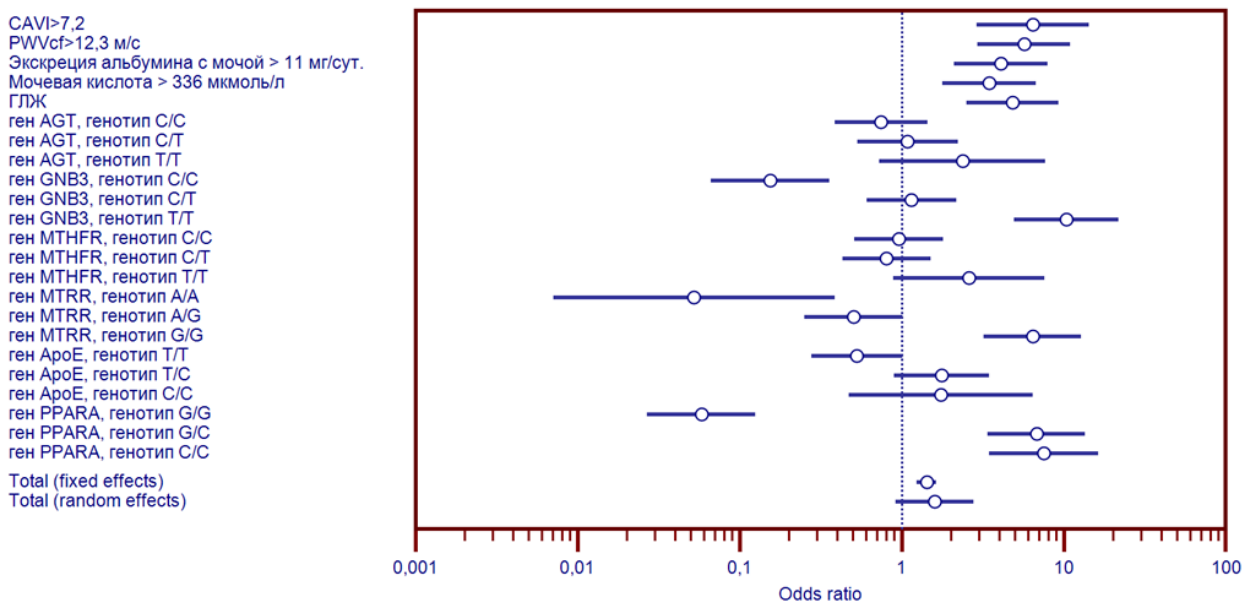


Рис. 16. Значимость предикторов развития ХБП у пациентов при высокой приверженности лечению и ЗОЖ (p<0,001).



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 САVI 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 Т/Т) - 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 PPAR $\alpha$  в форме патологической гомозиготы (генотип С/С) – почти в 8 раз (ОШ=7,47, 95%ДИ=3,21-17,37), а при наличии полиморфизма гена PPAR $\alpha$  в гетерозиготной форме (генотип G/С) – в 6 раз (ОШ=6,78, 95%ДИ=3,21-14,34).

### **Результаты четвертого субанализа**

#### **(оценка предикторов развития субклинического поражения артерий)**

При сравнительном анализе между группами статистически значимые различия были получены по 4 количественным клинико-anamнестическим 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, САVI 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. 17).

При построении ROC-кривой для значений САVI была получена точка отсечения 7,1 (AUC=0,60, p=0,033). Таким образом, САVI>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) (p <0,05) (рис. 18).

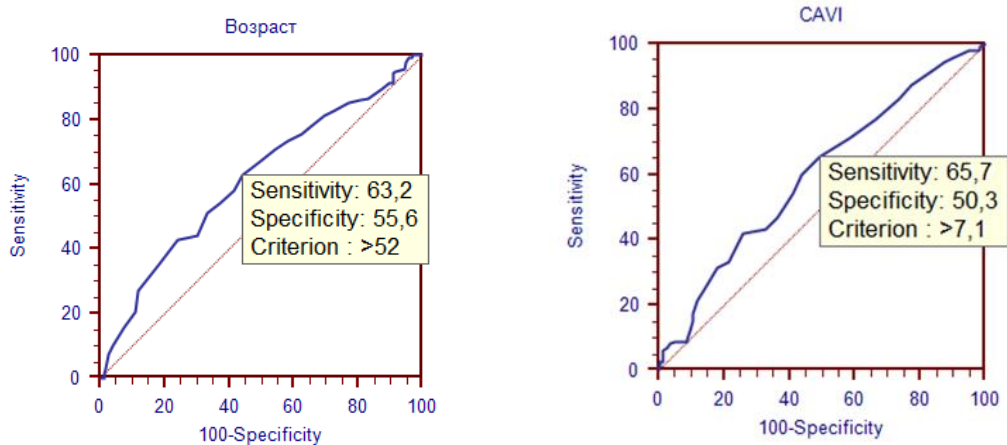


Рис.17-18. ROC-кривая для возраста и CAVI, как предикторов развития субклинического поражения артерий.

При построении ROC-кривой для значений PWV<sub>ao</sub> была получена точка отсечения 7 м/с (AUC=0,85, p=0,022). Таким образом, PWV<sub>ao</sub> 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. 19).

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.20).

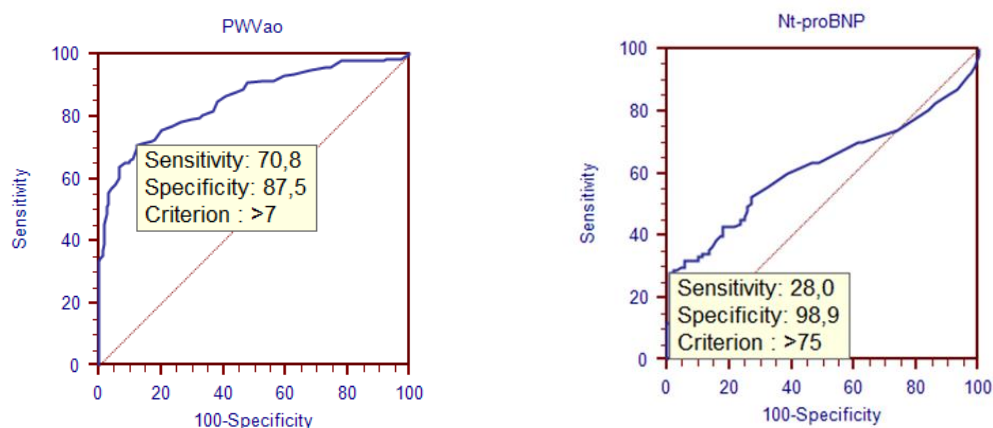


Рис.19-20. ROC-кривая для PWV<sub>ao</sub> и NT-proBNP, как предикторов развития субклинического поражения артерий.

Таким образом, при анализе качественных показателей прогностическую значимость подтвердили 6 показателей: возраст старше 52 лет, индекс CAVI более 7,1, PWV<sub>ao</sub> более 7 м/с, уровень NTproBNP более 75 пг/мл, присутствие полиморфизмов генов MTRR в патологической гомозиготной форме и гена PPAR $\alpha$  в виде патологической гомозиготы (рис.21).



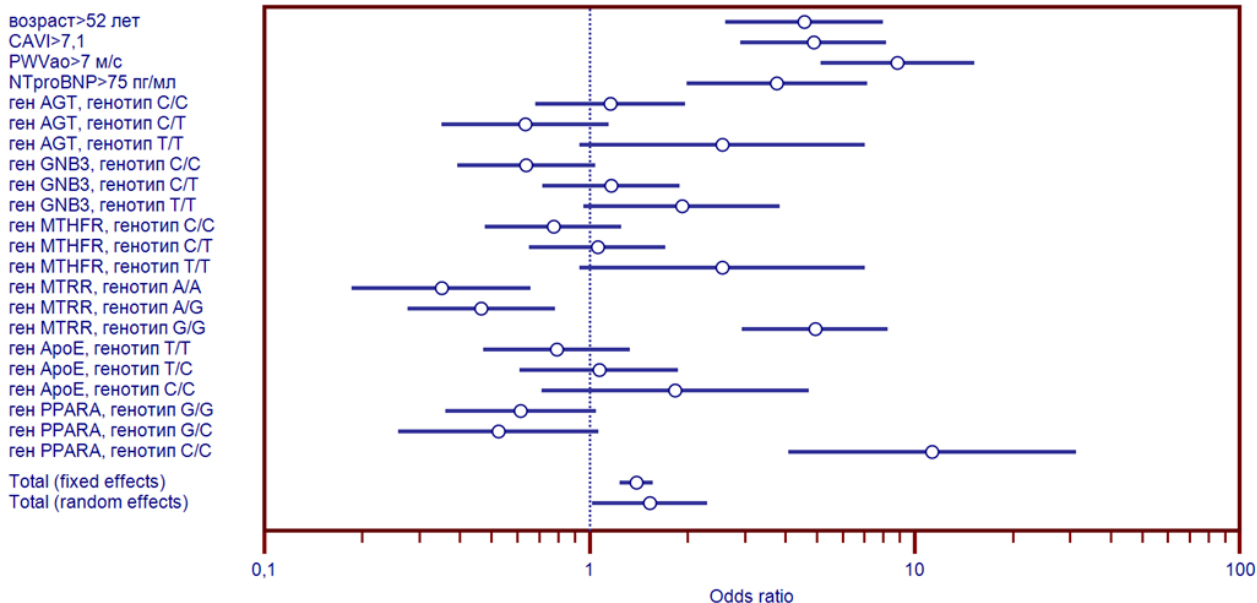


Рис.21. Структура предикторов развития поражения артерий у пациентов при высокой приверженности к лечению ( $p < 0,001$ ).

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).

### Оценка предикторов неблагоприятного прогноза

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 представлена в таблице 5.

Таблица 5.

Структура наступивших прогнозируемых событий (n=35)

Прогнозируемое событие	Частота развития
Общая смертность, абс./%	9/24,71%
Сердечно-сосудистая смертность, абс./%	4/11,43%
Несердечно-сосудистая смертность, абс./%	5/14,29%
Госпитализации по поводу ОКС, абс./%	14/40%
Госпитализации по поводу реваскуляризации коронарных артерий, абс./%	3/8,57%
Госпитализации по поводу ухудшения ХСН, абс./%	2/5,71%
Госпитализации по поводу ФП/ТП, абс./%	4/11,43%
Госпитализации по поводу ОНМК и ТИА, абс./%	7/20%

Сравнительная характеристика показателей факторов риска представлена в таблице 6.

Таблица 6.

Сравнительная характеристика факторов риска в зависимости от прогноза (n=364)

Показатель	Первая группа Пациенты с неблагоприятным прогнозом (n=35)	Вторая группа Пациенты с благоприятным прогнозом (n=329)	<i>p</i>
<b>Возраст, лет</b>	<b>54,71 [52,11; 57,32]</b>	<b>51,12 [50,17; 52,07]</b>	<b>0,033</b>
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 <sup>2</sup>	26,76 [24,11; 29,59]	25,97 [23,16; 27,23]	0,878
ИМТ ≥ 25 кг/м <sup>2</sup> , абс./%	17/48,57%	110/33,43%	0,075
ИМТ ≥ 30 кг/м <sup>2</sup> , 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
ДАД, мм рт.ст.	79,96 [76,43; 83,25]	78,22 [74,21; 80,95]	0,865
Пульс, уд. в мин.	67,9±5,70	66,81±6,07	0,896
<b>Курение, абс./%</b>	<b>13/37,14%</b>	<b>18/5,47%</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>Курение в прошлом, абс./%</b>	<b>15/42,86%</b>	<b>70/21,28%</b>	<b>0,005</b>

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>25 кг/м<sup>2</sup> и с ИМТ >30 кг/м<sup>2</sup>, 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.

Пациенты в группах в зависимости от прогноза также 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.

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 пациенты в группах статистически значимо не отличались.

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 пациенты в группах статистически значимо не отличались.

Характеристика показателей функционального состояния почек представлена в таблице 7.

Таблица 7.

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)	<i>p</i>
<b>Креатинин сыворотки, мкмоль/л</b>	<b>84,48 [76,51; 92,45]</b>	<b>74,70 [72,55; 76,84]</b>	<b>0,010</b>

СКФ (СКD-EPIcre), мл/мин/1,73м <sup>2</sup>	89,54 [82,42; 96,65]	97,23 [94,77; 99,69]	0,058
<b>Цистатин С, нг/мл</b>	<b>1069,63</b> <b>[952,13; 1187,74]</b>	<b>903,63</b> <b>[866,39; 940,87]</b>	<b>0,007</b>
СКФ (СКD-EPIcys), мл/мин/1,73м <sup>2</sup>	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 СКD-EPI, рассчитанной по уровню цистатина С ( $p=0,011$ ). По СКФ по формуле СКD-EPI, рассчитанной по уровню креатинина; уровню NGAL, отражающем тубулоинтерстициальную функцию почек, и уровню экскреции альбумина с мочой группы статистически значимо не отличались.

Проведен анализ полиморфизма генов у пациентов по группам в зависимости от прогноза. При оценке генотипов были выявлены следующие данные. 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 T/T) 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 PPAR $\alpha$  в патологической гомозиготной форме. Частота встречаемости патологического генотипа C/C 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.

Пациенты с неблагоприятным прогнозом имели статистически значимо более выраженное изменение структуры артериальной стенки, оцененное по таким показателям, как ТИМ сонной артерии и PWV<sub>ао</sub>. При этом другим показателям различий выявлено не было.

Характеристика показателей представлена в таблице 8.

Таблица 8.

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)	<i>p</i>
<b>ТЗСЛЖ, см</b>	<b>1,20 [1,13; 1,27]</b>	<b>1,09 [1,07; 1,10]</b>	<b>0,003</b>

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

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 СКD-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.22).

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. 23).

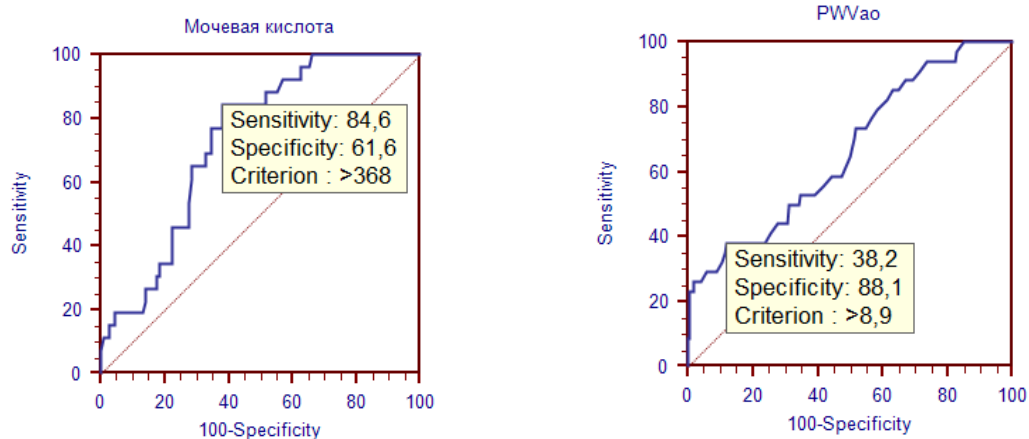


Рис.22-23. ROC-кривая для уровня мочевой кислоты и PWVao, как предикторов неблагоприятного прогноза.

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. 24).

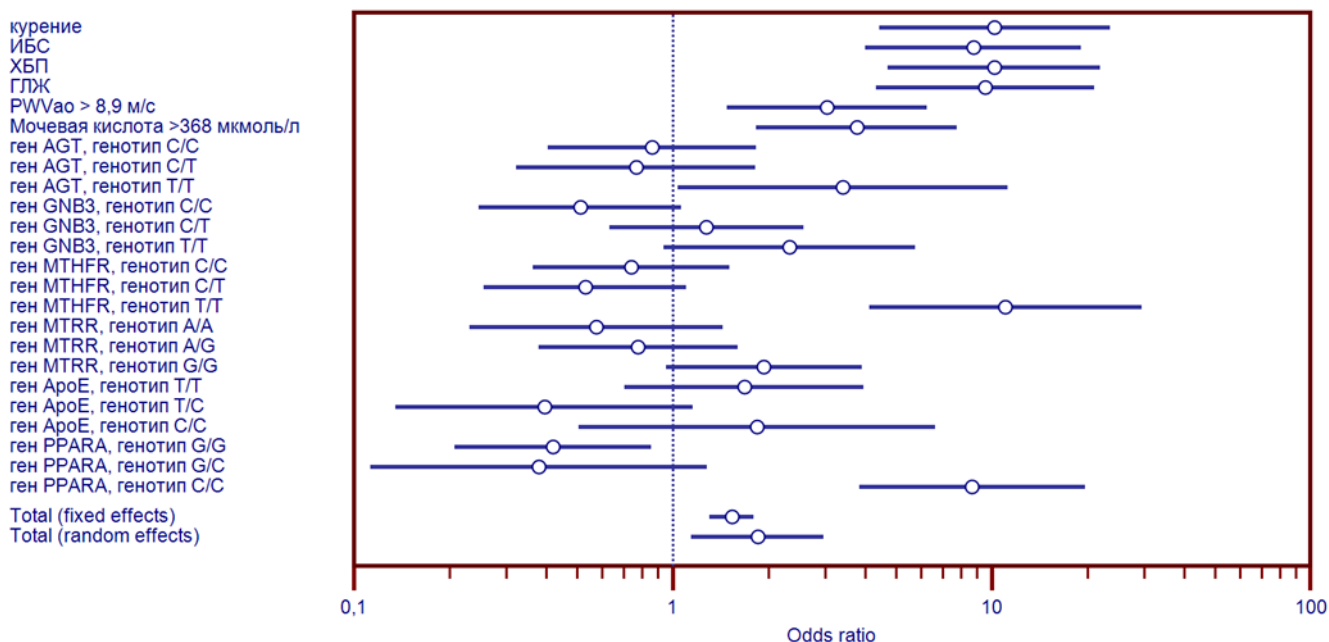


Рис. 24. Значимость предикторов неблагоприятного прогноза у пациентов при высокой приверженности лечению ( $p < 0,001$ ).

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 PWV<sub>ао</sub> 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 Т/Т) - шанс развития неблагоприятного прогноза увеличивался в 11 раз (ОШ=11,04, 95%ДИ=4,12-29,58), а при наличии PPAR $\alpha$  в форме патологической гомозиготы (генотип С/С) – более, чем в 8 раз (ОШ=8,67, 95%ДИ=3,83-19,59).

### 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%, гиподинамией – 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 PPAR $\alpha$  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<sup>2</sup> и наличии полиморфизма гена PPAR $\alpha$  в форме патологической гомозиготы (генотип С/С) – в 8 раз; при наличии полиморфизма гена AGT в форме патологической гомозиготы (генотип Т/Т) – 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 PPAR $\alpha$  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 PPAR $\alpha$  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 PPAR $\alpha$  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, PPAR $\alpha$ ), 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 РАБОТ ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

*Список работ, опубликованных в журналах, рекомендуемых ВАК Министерства образования и науки РФ*

1. **Чернявина, А.И.** Предикторы развития маскированной ночной артериальной гипертензии у леченых пациентов низкого и умеренного сердечно-сосудистого риска / **А.И. Чернявина, Н.М. Сюзева** // Артериальная гипертензия. – 2022. – № 28 (4). – С. 376-385.

2. **Чернявина, А.И.** Артериальная гипертензия и бессимптомная гиперурикемия: алгоритм диагностики и ведения больных / **А.И. Чернявина, Н.А. Козиолова** // Артериальная гипертензия. – 2022. – №28 (4). – С. 316-327.

3. **Чернявина, А.И.** Риск развития хронической сердечной недостаточности в зависимости от состояния фильтрационной функции почек у больных неосложненной гипертонической болезнью / **А.И. Чернявина, Козиолова Н.А.** // Российский кардиологический журнал. – 2022. – №27 (2). – С. 36-43.

4. **Чернявина, А.И.** Риск развития маскированной артериальной гипертензии в

зависимости от артериальной жесткости у пациентов с факторами сердечно-сосудистого риска: пилотное одномоментное скрининговое обсервационное исследование / Н.А. Козиолова, **А.И. Чернявина** // Кубанский медицинский журнал. – 2021. – №28 (4). – С. 41-52.

5. **Чернявина, А.И.** Вклад полиморфизма генов AGT, GNB3, MTHFR, MTRR, ApoE, PPAR $\alpha$  в развитие маскированной артериальной гипертензии у пациентов низкого и умеренного сердечно-сосудистого риска / Н.А. Козиолова, **А.И. Чернявина** // Альманах клинической медицины. – 2021. – №49 (2). – С. 142-148.

6. **Чернявина, А.И.** Риск развития хронической сердечной недостаточности в зависимости от структуры и субклинического поражения органов-мишеней у больных гипертонической болезнью / Н.А. Козиолова, **А.И. Чернявина** // Российский кардиологический журнал. – 2021. – №26 (1). – С. 58-64.

7. **Чернявина, А.И.** Риск развития хронической сердечной недостаточности у больных гипертонической болезнью в зависимости от истинной жесткости артерий / **А.И. Чернявина**, Н.А. Козиолова // Сибирский медицинский журнал. – 2020. – №35 (2). – С. 98-105.

8. **Чернявина, А.И.** Взаимосвязь гипертрофии левого желудочка с нарушениями фильтрационной и тубулоинтерстициальной функций почек у пациентов с гипертонической болезнью / **А.И. Чернявина**, Н.А. Козиолова // Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски. – 2020. – №4 (1). – С. 861-866.

9. **Чернявина, А.И.** Взаимосвязь полиморфизма генов с риском развития хронической сердечной недостаточности у больных гипертонической болезнью при высокой приверженности к лечению / Н.А. Козиолова, **А.И. Чернявина** // Российский кардиологический журнал. – 2020. – №25 (3). – С. 82-88.

10. **Чернявина, А.И.** Состояние клубочкового и тубулоинтерстициального аппарата почек в зависимости от уровня натрийуретического пептида у больных гипертонической болезнью / **А.И. Чернявина** // Российский кардиологический журнал. – 2020. – №25 (3). – С. 17-22.

11. **Чернявина, А.И.** Характеристика течения хронической сердечной недостаточности и состояния органов-мишеней у больных кардиоренальным синдромом. / И.И. Колегова, **А.И. Чернявина**, Н.А. Козиолова // Российский кардиологический журнал. – 2018. – №1 (153). – С. 21-26.

12. **Чернявина, А.И.** Вклад полиморфизма генов сердечно-сосудистого риска в развитие артериального ремоделирования в зависимости от наличия артериальной гипертензии / **А.И. Чернявина**, М.В. Суровцева // Российский кардиологический журнал. – 2018. – № 1 (153). – С. 43-50.

13. **Чернявина, А.И.** Структурно-функциональное ремоделирование миокарда левого желудочка у больных со стабильной стенокардией и артериальной гипертензией в зависимости от выраженности гипертрофии левого желудочка / М.В. Суровцева, Н.А. Козиолова, **А.И. Чернявина**, И.М. Шатунова // Кардиосоматика. – 2013. – № 3 (4). – С. 5-10.

14. **Чернявина, А.И.** Анализ маркеров повышенного риска внезапной сердечной смерти у больных стабильной стенокардией и артериальной гипертензией в зависимости от выраженности гипертрофии левого желудочка / М.В. Суровцева, Н.А. Козиолова, **А.И.**

**Чернявина, И.М. Шатунова** // Российский кардиологический журнал. – 2012. – № 5 (97). – С. 52-57.

15. **Чернявина, А.И.** Вариабельность ритма сердца и артериального давления у больных ИБС и артериальной гипертензией в зависимости от выраженности гипертрофии левого желудочка / М.В. Суровцева, Н.А. Козиолова, М.А. Ельцова, **А.И. Чернявина, И.М. Шатунова** // Здоровье семьи-21 век: электронное периодическое издание. – 2012. – № 3.

16. **Чернявина, А.И.** Клинико-патогенетические особенности больных стабильной стенокардией и артериальной гипертензией в зависимости от выраженности гипертрофии левого желудочка / М.В. Суровцева, Н.А. Козиолова, М.А. Ельцова, **А.И. Чернявина** // Здоровье семьи-21 век: электронное периодическое издание. – 2012. – № 2.

*Список работ, опубликованных по теме диссертации в международных изданиях, входящих в реферативные базы данных и системы цитирования*

17. **Chernyavina, A.** Interconnection between tubular renal dysfunction and genes polymorphism in patients with arterial hypertension / N. Koziolova; **A. Chernyavina** // Journal of Hypertension. – 2021. – Vol. 39. – e262.

18. **Chernyavina, A.** Relationship of arterial stiffness and renal dysfunction in patients with hypertensive disease with a high addition to treatment / N. Koziolova; **A. Chernyavina** // Journal of Hypertension. – 2021. – Vol. 39. – e311.

19. **Chernyavina, A.** Contribution of genes polymorphism to left ventricle hypertrophy in high compliance patients with arterial hypertension / N. Koziolova **A. Chernyavina** // Journal of Hypertension. – 2019. – Vol. 37. – e215.

20. **Chernyavina, A.** Arterial wall remodeling and a risk of left ventricle hypertrophy in high compliance patients with arterial hypertension arterial wall remodeling and a risk of left ventricle hypertrophy in high compliance patients with arterial hypertension / N. Koziolova, **A. Chernyavina** // Journal of Hypertension, 2019. – Vol. 37. – e149.

21. **Chernyavina, A.** Interconnection between CAVI and kidney filtration function / N. Koziolova, **A. Chernyavina** // Journal of Atherosclerosis. – 2018. – Vol. 275. – e192.

22. **Chernyavina, A.** Interconnection between renal filtration function and gene polymorphism in patients with arterial hypertension / N. Koziolova, **A. Chernyavina** // Journal of hypertension. – 2017. – Vol.35, e-Suppl 2. – e334.

23. **Chernyavina, A.** Interconnection between CAVI-1 and genetic markers in patients with high cardiovascular risk / N. Koziolova, **A. Chernyavina** // Atherosclerosis. – 2017. – Vol. 253. – e279.

24. **Chernyavina, A.** Subclinical carotid and cerebral atherosclerosis screening in working-age population: Efficacy of different investigational method / N. Koziolova, **A. Chernyavina** // Atherosclerosis. – 2016. – Vol. 252. – e194.

25. **Chernyavina, A.** Efficacy of screening of subclinical aortal atherosclerosis in working-age population depending on investigational methods / N. Koziolova, **A. Chernyavina** // Atherosclerosis. – 2016. – Vol. 252. – e193–e194.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АГ – артериальная гипертензия  
АКС – ассоциированные клинические состояния  
ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка  
ДДЛЖ – диастолическая дисфункция левого желудочка  
ДИ – доверительный интервал  
ЗОЖ – здоровый образ жизни  
ИПЗОЖ – индекс приверженности здоровому образу жизни  
ЛЖ – левый желудочек  
ЛП – левое предсердие  
ЛПИ – лодыжечно-плечевой индекс  
НКВИ – новая коронавирусная инфекция  
ОР – относительный риск  
ОТ – окружность талии  
ОТС – относительная толщина стенок  
ОХС – общий холестерин  
ОШ – отношение шансов  
ПОМ – поражение органов мишеней  
СКФ – скорость клубочковой фильтрации  
СПВ – скорость пульсовой волны  
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания  
ССР – сердечно-сосудистый риск  
ФР – факторы риска  
ХБП – хроническая болезнь почек  
ХС – холестерин  
ХСН – хроническая сердечная недостаточность  
AI – augmentation index (индекс аугментации)  
AGT — ген ангиотензиногена  
ApoE – ген аполипопротеина E  
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  
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)

PPAR $\alpha$  (PPARA) – ген  $\alpha$ -рецептора, активируемого пролифераторами пероксисом

PWV<sub>ao</sub> – aorta pulse wave velocity (скорость пульсовой волны в аорте)

PWV<sub>cf</sub> – carotid-femoral pulse wave velocity (скорость пульсовой волны в каротидно-фemorальном сегменте)

R-AI – индекс аугментации (показатель плечевой плетизмограммы)

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

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