

Козиолова Н. А., Чернявина А. И., Полянская Е. А.

ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А.Вагнера» Минздрава РФ, Пермь, Россия

ПРЕДИКТОРЫ РАЗВИТИЯ АССОЦИИРОВАННЫХ КЛИНИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ У ПАЦИЕНТОВ ТРУДОСПОСОБНОГО ВОЗРАСТА С ФАКТОРАМИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА В УСЛОВИЯХ ВЫСОКОЙ ПРИВЕРЖЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЮ

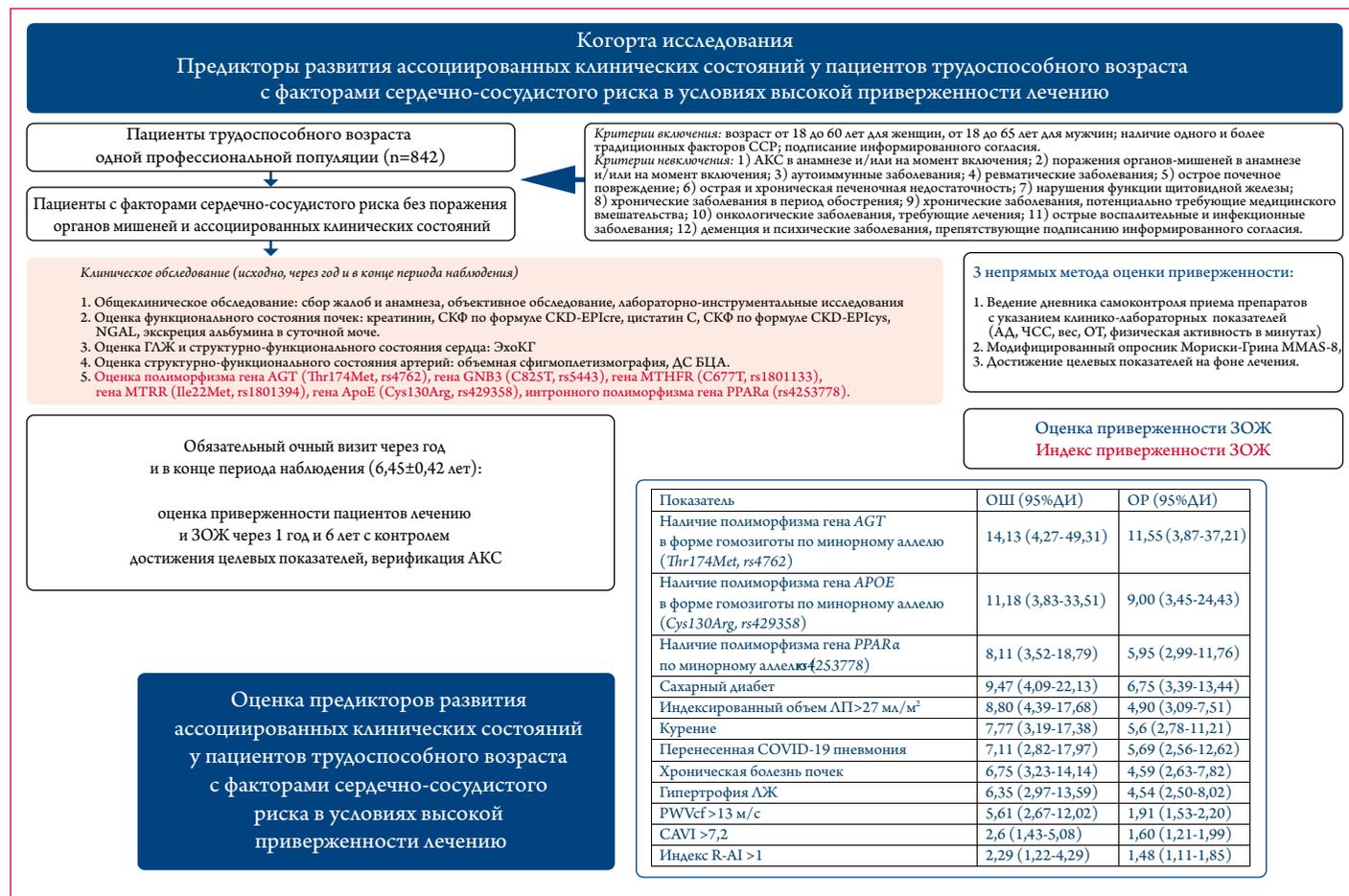
Цель	Определить предикторы развития ассоциированных клинических состояний (АКС) у пациентов трудоспособного возраста с факторами сердечно-сосудистого риска (ССР) в условиях высокой приверженности лечению и здоровому образу жизни (ЗОЖ).
Материал и методы	В исследование было включено 364 пациента с факторами ССР без поражения органов мишеней и АКС в анамнезе. Средний возраст – 42,24±8,08 лет. Пациентам проводилось обследование в соответствии с рекомендациями Российского кардиологического общества (РКО) по артериальной гипертензии и хронической сердечной недостаточности (2020 г.). Период наблюдения составил 6,45±0,42 лет. Завершили исследование 350 пациентов: 9 пациентов умерли в течение периода наблюдения, 5 – потеряны для наблюдения. Пациенты были разделены на две группы в зависимости от развития АКС. Первую группу составили 56 (16%) пациентов с верифицированными АКС, вторую группу – 294 (84%) пациента без АКС.
Результаты	При проведении регрессионного логистического и корреляционного анализов прогностическую значимость в отношении развития АКС подтвердили 12 показателей. Риск развития АКС у курильщиков увеличивался более чем в 7 раз (отношение шансов (ОШ) 7,44, 95% доверительный интервал (ДИ): 3,42–16,21), при развитии сахарного диабета (СД) 2 типа – более чем в 9 раз (ОШ 9,47, 95% ДИ: 4,36–20,59), хронической болезни почек (ХБП) – более чем в 6 раз (ОШ 6,75, 95% ДИ: 3,41–13,37), перенесенной COVID-19 (COronaVIrus Disease 2019) пневмонии – в 7 раз (ОШ 7,11, 95% ДИ: 3,04–16,58), гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) – в 6 раз (ОШ 6,35, 95% ДИ: 3,14–12,83), индексе САVI>7,2 – почти в 3 раза (ОШ 2,69, 95% ДИ: 1,48–4,86), PVWcf (carotid-femoral pulse wave velocity) >13 м/с – более чем в 5 раз (ОШ 5,61, 95% ДИ: 2,79–11,28), индекса R-AI (augmentation index) >1 – более чем в 2 раза (ОШ 2,26, 95% ДИ: 1,3–3,9), а при увеличении индексированного объема левого предсердия (ИОЛП) >27 мл/м ² – более чем в 8 раз (ОШ 8,80, 95% ДИ: 4,61–16,79). При наличии полиморфизмов в форме гомозигот по минорному аллелю гена AGT (<i>Thr174Met</i> , <i>rs4762</i>) риск развития АКС увеличивался в 14 раз (ОШ 14,13, 95% ДИ: 4,69–42,57), гена APOE (<i>Cys130Arg</i> , <i>rs429358</i>) – в 11 раз (ОШ 11,18, 95% ДИ: 4,18–29,93), в интроне гена PPARα (<i>rs4253778</i>) – в 8 раз (ОШ 8,11, 95% ДИ: 3,75–17,53).
Заключение	Развитие АКС у пациентов с высокой приверженностью лечению и ЗОЖ связано с курением, развитием СД 2 типа и ХБП, перенесенной COVID-19 пневмонией, ГЛЖ и увеличением ИОЛП >27 г/м ² , более выраженной артериальной жесткостью, оцененной по повышению индексов САVI >7,2 и R-AI >1, PWVcf >13 м/с; наличием полиморфизма генов AGT, APOE и PPARα в форме гомозигот по минорному аллелю.
Ключевые слова	Предикторы; ассоциированные клинические состояния; сердечно-сосудистый риск; высокая приверженность лечению
Для цитирования	Koziolova N.A., Chernyavina A.I., Polyanskaya E.A. Predictors of the Development of Associated Clinical Conditions in Working-Age Patients With Cardiovascular Risk Factors in Conditions of High Adherence to Treatment. <i>Kardiologiya</i> . 2024;64(1):52–62. [Russian: Козиолова Н.А., Чернявина А.И., Полянская Е.А. Предикторы развития ассоциированных клинических состояний у пациентов трудоспособного возраста с факторами сердечно-сосудистого риска в условиях высокой приверженности лечению. <i>Кардиология</i> . 2024;64(1):52–62].
Автор для переписки	Чернявина Анна Ивановна. E-mail: anna_chernyavina@list.ru

Введение

Несмотря на улучшение в последние годы ранней диагностики заболеваний и повышение доступности эффективной медицинской помощи, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются ведущей причиной смертно-

сти населения [1]. В структуре причин смертности среди трудоспособного населения России основными причинами также являются ССЗ (около 30%), среди них ишемическая болезнь сердца (ИБС) составляет 46%. С учетом того, что трудоспособное население составляет бо-

Центральная иллюстрация. Предикторы развития ассоциированных клинических состояний у пациентов трудоспособного возраста с факторами сердечно-сосудистого риска в условиях высокой приверженности лечению



ССР – сердечно-сосудистый риск, ЭхоКГ – эхокардиография, АКС – ассоциированные клинические состояния, ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ЛП – левое предсердие, АД – артериальное давление, ППТ – площадь поверхности тела, ЧСС – частота сердечных сокращений, ДС БЦА – дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий, ОТ – окружность талии, СД – сахарный диабет, ЗОЖ – здоровый образ жизни, ХБП – хроническая болезнь почек, СКД-EPICre – Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Creatinine-based, СКД-EPICys – Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Cystatin C-based, NGAL – Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов), COVID-19 – COronaVirus Disease 2019 (коронавирусная инфекция 2019 года), AGT – ген ангиотензиногена, GNB – ген, кодирующий бета-3 субъединицу гуанин нуклеотидсвязывающего G-белка, MTHFR – ген метилентетрагидрофолатредуктазы, MTRR – ген метионин-синтазы-редуктазы, ApoE – ген аполипопротеина E, PPARα – ген α-рецептора, активируемого пролифераторами пероксисом, CAVI – cardio-ankle vascular index (кардио-лодыжечный сосудистый индекс), R-AI – augmentation index, PWVcf – carotid-femoral pulse wave velocity (скорость пульсовой волны в каротидно-фemorальном сегменте), MMAS – The Morisky Medication Adherence Scale (Модифицированный опросник приверженности лечению Мориски-Грина).

более 50% населения и обеспечивает наполнение валового национального дохода, одного из основных макроэкономических показателей развития любой страны, изучение проблемы сердечно-сосудистой смертности у данной категории пациентов является особенно актуальной [2].

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. Поэтому одной из главных стратегий решения проблемы смертности от ССЗ является первичная профилактика, направленная на раннее выявление и коррекцию факторов сердечно-сосудистого риска (ССР) [1].

При этом важно, что большинство смертей от ССЗ предотвратимы за счет устранения или коррекции выявленных ФР, как за счет соблюдения здорового образа жизни (ЗОЖ), так и за счет медикаментозных вмешательств [3].

Доказано, что низкая приверженность ЗОЖ и лечению является одной из основных причин неэффективности медицинской помощи и неблагоприятного прогноза [4, 5]. За последние 10 лет динамика достижения целевых показателей артериального давления (АД) и липидного спектра крови среди пациентов трудоспособного возраста остается низкой [6]. Информация о вкладе высокой приверженности лечению в снижение риска развития и прогрессирования ИБС, инфаркта миокарда (ИМ), инсульта, хронической сердечной недостаточности (ХСН),

СД 2 типа в реальной клинической практике, особенно у лиц трудоспособного возраста, отсутствует. Моделью высокой приверженности лечению и компонентам ЗОЖ могут быть рандомизированные клинические исследования, в которых высокая приверженность является обязательным критерием включения, но при их проведении имеются значительные ограничения: определенный вид лечения, особая отобранная популяция, исключение использования ряда препаратов и т.п., что не всегда позволяет использовать полученные в них результаты [7]. 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 ССЗ у лиц трудоспособного возраста с факторами ССР, является крайне актуальной, но практически не изученной задачей кардиологии.

Традиционные ФР ССЗ вместе с показателями образа жизни, взаимодействуя с генетическими особенностями, способны ускорять развитие ССЗ [1, 8, 9]. Однако вклад полиморфизма генов в развитие факторов ССР и АКС при высокой приверженности лечению не ясен. Генетические маркеры не включены ни в одну шкалу оценки ССР.

Цель исследования: определить предикторы развития АКС у пациентов трудоспособного возраста с факторами ССР в условиях высокой приверженности лечению и ЗОЖ при длительном наблюдении.

Материал и методы

Клиническое наблюдательное проспективное когортное исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинкской декларации. Протокол одобрен этическим комитетом. До включения в исследование всеми участниками подписано письменное информированное согласие.

Обследовано 842 лица трудоспособного возраста, работающих в аппарате управления промышленного предприятия с одинаковыми условиями труда без наличия профессиональных вредностей. Выделено 380 пациентов, соответствующих критериям включения и не имеющих критериев исключения.

Критерии включения: возраст от 18 до 60 лет для женщин, от 18 до 65 лет для мужчин; наличие одного и более традиционных факторов ССР; подписание информированного согласия.

Критерии исключения: 1) АКС в анамнезе и/или на момент включения; 2) поражения органов-мишеней (ПОМ) в анамнезе и/или на момент включения; 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.

Оценивались традиционные факторы ССР и 7 компонентов ЗОЖ в соответствии с рекомендациями Всемирной Организации Здравоохранения: отсутствие курения, злоупотребления алкоголем, низкой физической активности, ожирения, избыточного потребления соли, соблюдение диетических рекомендаций, отсутствие АГ или достижение целевых показателей АД.

Среди традиционных и нетрадиционных факторов ССР определяли возраст, наличие отягощенной наследственности, гипергликемии натощак в плазме крови, дислипидемии, гиперурикемии, трудового стресса, перенесенной COVID-19 инфекции в любое время, однонуклеотидные полиморфизмы (single nucleotide polymorphism – SNP) гена *AGT* (*Thr174Met*, *rs4762*), гена *GNB3* (*C825T*, *rs5443*), гена *MTHFR* (*C677T*, *rs1801133*), гена *MTRR* (*Ile22Met*, *rs1801394*), гена *APOE* (*Cys130Arg*, *rs429358*), в интроне гена *PPARα* (*rs4253778*). Определялись следующие генотипы: гомозиготное состояние по мажорному аллелю, гетерозиготное состояние, гомозиготное состояние по минорному аллелю для *AGT* – C/C, C/T, T/T; для гена *GNB3* – C/C, C/T, T/T; для гена *MTHFR* – C/C, C/T, T/T; для гена *MTRR* – A/A, A/G, G/G; для гена *APOE* – T/T, T/C, C/C; для гена *PPARα* – G/G, G/C, C/C соответственно. Для анализа использовали геномную дезоксирибонуклеиновую кислоту, выделенную из венозной крови. Полиморфизм генов изучали с помощью полимеразной цепной реакции в реальном времени на системе «CFX 96 TOUCH» (Bio-Rad Laboratories, США) с использованием готовых наборов праймеров и зондов производства (Thermo Fisher Scientific Applied Biosystems, США). Для выделения ДНК использовали наборы реагентов «К-Сорб» (ООО «Синтол», Россия).

Все пациенты при включении в исследование прошли обучение по выполнению медикаментозных рекомендаций и соблюдению ЗОЖ. Боязнь потерь в высокой заработной плате и премий при несоблюдении рекомендаций явилась финансовым стимулом высокой приверженности лечению и ЗОЖ.

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

Для контроля выполнения медикаментозных рекомендаций и ЗОЖ, приверженности, достижения целевых

показателей факторов ССР проводились обязательные телефонные контакты один раз в полгода, при необходимости коррекция лечения или по желанию пациента проводились очные визиты, допускались контакты в виде смс-сообщений и писем по электронной почте.

Через год и в конце наблюдения осуществлялись обязательные очные визиты с контролем ведения дневников, достижения целевых показателей факторов ССР и ЗОЖ, оценкой приверженности лечению и ЗОЖ, повторное лабораторно-инструментальное обследование с регистрацией факторов ССР, вновь выявленных ПОМ и АКС: заболевания, такие как острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) по ишемическому и/или геморрагическому типу, транзиторная ишемическая атака (ТИА); ИБС: стабильная стенокардия, ИМ, чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ) или коронарное шунтирование (КШ); фибрилляция предсердий (ФП) и/или трепетание предсердий (ТП); ХСН, в том числе с сохраненной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ); наличие атеросклеротических бляшек при визуализации со стенозом $\geq 50\%$; ХБП со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКД-EPICre < 30 мл/мин/1,73 м² (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Formula) [10]. Развитие ХБП со СКФ более 30 мл/мин/1,73 м² и/или СД 2 типа без ПОМ рассматривали, как вновь выявленную коморбидную патологию.

Период наблюдения составил $6,45 \pm 0,42$ лет.

Для оценки приверженности пациентов лечению были использованы 3 не прямых метода: ведение дневника самоконтроля приема препаратов с указанием клинико-лабораторных показателей (ежедневный контроль в покое АД, частоты сердечных сокращений (ЧСС), измерение веса, окружности талии (ОТ), длительности физической нагрузки в минутах, у некоторых больных контроль глюкозы капиллярной крови натошак утром с помощью глюкометра); модифицированный опросник Мориски–Грина MMAS-8 [11], достижение целевых показателей на фоне лечения. Приверженность ведению ЗОЖ оценивали с помощью индекса приверженности ЗОЖ (ИП-ЗОЖ) [5].

Всем пациентам проводилось измерение АД и суточное мониторирование АД (СМАД) с помощью аппарата «Card (X) plore» («Meditech», Венгрия). Верификация АГ проводилась по рекомендациям РКО по АГ 2020 г. [12].

Структурно-функциональное состояние сердца оценивали с помощью эхокардиографии (ЭхоКГ) с определением ФВЛЖ по методу Симпсона, индексированного объема левого предсердия (ИОЛП), индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), диастолической функции ЛЖ. Гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ)

и диастолическая дисфункция ЛЖ (ДДЛЖ) была верифицирована согласно рекомендациям РКО по АГ и ХСН от 2020 г.

Для оценки функции почек определялись уровень сыровороточного креатинина и цистатина С, производился расчет СКФ по формуле СКД-EPICre и СКД-EPICys [10]. Определяли также уровень липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов (NGAL), и экскрецию альбумина/белка в суточной моче.

Артериальную жесткость оценивали посредством объемной сфигмоплетизмографии на приборе VaSera VS-1000 (Fucuda Denshi, Япония) с определением сердечно-лодыжечно сосудистого индекса (CAVI), скорости пульсовой волны (СПВ) в каротидно-фemorальном сегменте (PWVcf), СПВ в плече-лодыжечном сегменте справа и слева (R-PWV и L-PWV), СПВ в аорте (PWVa), СПВ в сонной артерии (C-PWV) и индекса аугментации (R-AI).

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли при помощи программы STATISTICA 13.5 и MedCalc 11.5.0. Для количественных признаков, соответствующих закону нормального распределения, рассчитывали среднеарифметическое значение (M) \pm стандартное отклонение (SD); при ненормальном распределении – медиану с нижним и верхним квартилями (Me [LQ; UQ]) или 95% ДИ. При сравнении количественных признаков при ненормальном распределении использовали критерий Манна–Уитни, при нормальном распределении – критерий Стьюдента. Для качественных признаков использовался критерий χ^2 . Для изучения взаимосвязи между количественными признаками применяли корреляционный анализ Спирмена, для изучения взаимосвязи между качественными показателями – таблицы сопряженности 2x2, рассчитывали χ^2 с вычислением достигнутого уровня значимости с поправкой Йетса на непрерывность. Для оценки взаимосвязи качественных признаков использовали коэффициент взаимной сопряженности А. А. Чупрова. При $p < 0,05$ различия считали статистически значимыми.

Оценка прогностической значимости факторов риска развития АКС проводилась с помощью многофакторного логистического регрессионного анализа. Для оценки качества логистической регрессии для количественных показателей 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 количественных показателей был получен порог отсечения, оценивались его чувствительность и специфичность. Для всех качественных показателей были рассчитаны отношение шансов (ОШ) и отношение рисков (ОР).

Таблица 1. Показатели приверженности пациентов лечению и здоровому образу жизни в группах сравнения через год и в конце исследования (n=350)

Показатель	Первая группа Пациенты с АКС (n=56)	Вторая группа Пациенты без АКС (n=294)	Р
Высокая приверженность по шкале ММАС-8, абс./% (через год)	48/85,7%	251/85,37%	0,889
Высокая приверженность по шкале ММАС-8, абс./% (в конце исследования)	49/87,5%	253/86,05%	0,774
Высокая приверженность по ИПЗОЖ, абс./% (через год)	47/83,93%	252/85,71%	0,729
Высокая приверженность по ИПЗОЖ, абс./% (в конце исследования)	49/87,5%	256/87,07%	0,931

АКС – ассоциированные клинические состояния, ММАС-8 – 8-вопросная шкала приверженности лечению Мориски–Грина, ИПЗОЖ – индекс приверженности здоровому образу жизни.

Результаты

Завершили исследование 350 пациентов: 9 умерли в течение периода наблюдения и 5 были потеряны для наблюдения. Пациенты, в зависимости от развития АКС, были разделены на 2 группы: первую группу составили 56 (16,0%) пациентов с верифицированными АКС, вторую группу – 294 (84,0%) без АКС.

Исходно пациенты сравниваемых групп статистически значимо не отличались по основным клинико-демографическим характеристикам, структуре факторов ССР, сопутствующей патологии и постоянной медикаментозной терапии, показателям ЭхоКГ, функционального состояния почек и артерий. При этом пациенты с АКС были старше ($p < 0,001$) и чаще курили ($p < 0,001$).

Исходно приверженность пациентов не оценивалась, поскольку у 90,3% больных было выявлено впервые от 1 до 6 факторов сердечно-сосудистого риска, рекомендации по коррекции которых были даны при включении в исследование. Только 6,8% больных АГ принимали эпизодически антигипертензивные препараты и 3,4% – статины. Через год и в течение всего исследования у всех пациентов отмечена высокая приверженность лечению и ведению ЗОЖ без статистически значимых различий между группами (табл. 1).

Структура верифицированных в течение периода наблюдения АКС представлена в таблице 2.

Кроме того, у пациентов была зарегистрирована впервые выявленная коморбидная патология, такая как СД 2 типа (9,2%), ХБП (12,9%), перенесенная COVID-19 инфекция (48,3%) и пневмония на фоне COVID-19 (6,3%). Пациенты в группах сравнения статистически значимо отличались по частоте впервые выявленных СД:

Таблица 2. Ассоциированные клинические состояния, выявленные в течение периода наблюдения (n=56)

Нозологическая форма	Частота развития
ОНМК, абс./%	5/8,93%
ТИА, абс./%	2/3,57%
ИБС, абс./%	41/73,21%
Стабильная стенокардия, абс./%	32/57,14%
Инфаркт миокарда, абс./%	8/14,29%
ЧКВ, абс./%	2/3,57%
Коронарное шунтирование, абс./%	3/5,36%
Фибрилляция/трепетание предсердий, абс./%	5/8,93%
Хроническая сердечная недостаточность, абс./%	5/8,93%
Стенозирующий атеросклероз периферических артерий, абс./%	4/7,14%

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ТИА – транзиторная ишемическая атака, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.

Таблица 3. Клинико-демографические характеристики пациентов в группах сравнения в конце исследования (n=350)

Показатель	Первая группа Пациенты с АКС (n=56)	Вторая группа Пациенты без АКС (n=294)	Р
Возраст, лет	57,5 [55,7; 59,3]	50,5 [49,4; 51,7]	<0,001
Пол, м/ж, абс./%	М 40/71,4%; Ж 16/28,6%	М 176/59,9%; Ж 118/40,1%	0,103
ИМТ, кг/м ²	27,12 [25,77; 29,13]	25,61 [23,01; 26,11]	0,033
ОТ у женщин, см	89,3 [87,68; 92,87]	88,22 [85,96; 91,31]	0,884
ОТ у мужчин, см	92,35 [87,39; 102,79]	90,72 [87,1; 101,10]	0,889
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
Курение, абс./%	16/28,57%	15/5,10%	<0,001
Индекс курения, пачка/лет	14,12 [9,87; 15,89]	10,1 [8,74; 13,43]	0,587

АКС – ассоциированные клинические состояния, ИМТ – индекс массы тела, ОТ – окружность талии, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление.

32,1% против 4,8% ($p < 0,001$), ХБП: 37,5% против 8,2% ($p < 0,001$). Кроме того, пациенты первой группы чаще переносили COVID-19 пневмонию ($p < 0,001$).

Сравнительная характеристика клинико-демографических показателей по группам в конце исследования представлена в таблице 3.

Таблица 4. Показатели функционального состояния почек у пациентов в группах сравнения в конце исследования (n=350)

Показатель	Первая группа. Пациенты с АКС (n=56)	Вторая группа. Пациенты без АКС (n=294)	p
Креатинин сыворотки, мкмоль/л	81,47 [76,51; 86,43]	74,0 [71,73; 77,30]	0,008
СКФ (СКД-ЕПІсre), мл/мин/1,73 м ²	88,50 [83,90; 94,11]	98,80 [96,04; 101,25]	0,002
Цистатин С, нг/мл	1016,17 [947,60; 1084,74]	883,59 [842,96; 924,21]	<0,001
СКФ (СКД-ЕПІсус), мл/мин/1,73 м ²	79,3 [72,88; 85,71]	93,59 [88,97; 98,21]	<0,001
NGAL, пг/мл	1,73 [1,37; 2,08]	1,42 [1,22; 1,63]	0,155
Экскреция альбумина с мочой, мг/сут.	15,5 [9,94; 20,07]	14,3 [8,49; 19,59]	0,064

АКС – ассоциированные клинические состояния, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, СКД-ЕПІсre – Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Creatinine-based, СКД-ЕПІсус – Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Cystatin C-based, NGAL – Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов).

Таблица 5. Полиморфизм генов в группах сравнения (n=350)

Полиморфизм гена	Первая группа. Пациенты с АКС (n=56)	Вторая группа. Пациенты без АКС (n=294)	p
Гомозиготное состояние по минорному аллелю, ген <i>AGT</i> (<i>Thr174Met</i> , <i>rs4762</i>) генотип T/T, абс./%	11/19,64%	5/1,7%	<0,001
Гомозиготное состояние по минорному аллелю, ген <i>ApoE</i> (<i>Cys130Arg</i> , <i>rs429358</i>) генотип C/C, абс./%	12/21,43%	7/2,38%	<0,001
Гомозиготное состояние по мажорному аллелю, ген <i>PPARα</i> (<i>rs4253778</i>) генотип G/G, абс./%	33/58,93%	219/74,49%	0,018
Гомозиготное состояние по минорному аллелю, ген <i>PPARα</i> (<i>rs4253778</i>) генотип C/C, абс./%	17/30,36%	15/5,1%	<0,001

АКС – ассоциированные клинические состояния, *AGT* – ген ангиотензиногена, *APOE* – ген аполипопротеина E, *PPARα* – ген α-рецептора, активируемого пролифераторами пероксисом.

В конце периода наблюдения отмечены значимые различия между группами по возрасту (p<0,001), индексу массы тела (ИМТ) (p=0,033) и частоте курения (p<0,001). Пациенты с АКС статистически значимо чаще принимали антитромбоцитарные препараты и ан-

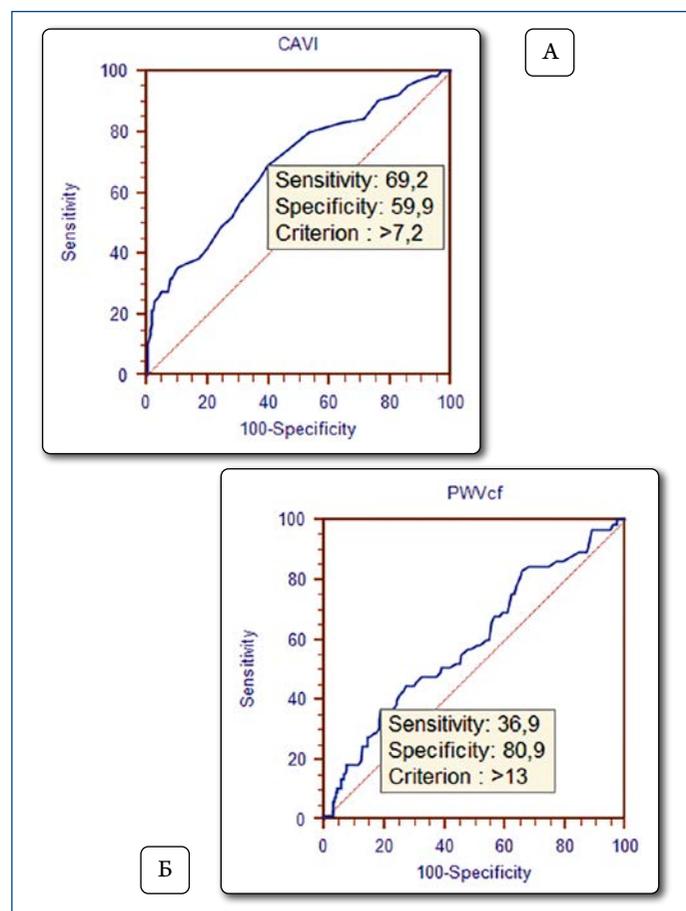
тикоагулянты, β-адреноблокаторы и сахароснижающую терапию.

Пациенты с АКС имели более высокие значения креатинина (p=0,008) и СКФ по формуле СКД-ЕПІсre (p=0,002), цистатина С (p<0,001) и СКФ по формуле СКД-ЕПІсус (p<0,001) (табл. 4).

Пациенты в группах сравнения значимо не отличались по частоте встречаемости полиморфизмов генов *GNB3*, *MTHF* и *MTRR*, *AGT* и *APOE* в гетерозиготной форме и в форме гомозигот по мажорному аллелю. Среди пациентов с АКС выявлена большая частота генотипа T/T гена *AGT* (p<0,001), генотипа C/C гена *ApoE* (p<0,001), генотипа *PPARα* с большей частотой встречаемости гомозиготы по минорному аллелю и меньшей частотой встречаемости гомозиготы по мажорному аллелю в группе пациентов с АКС (p<0,001 и p=0,018 соответственно) (табл. 5).

Пациенты с диагностированными АКС имели статистически значимо более выраженное изменение артерий

Рисунок 1. ROC-кривые для CAVI (А) и PWVcf (Б), как предикторов развития АКС



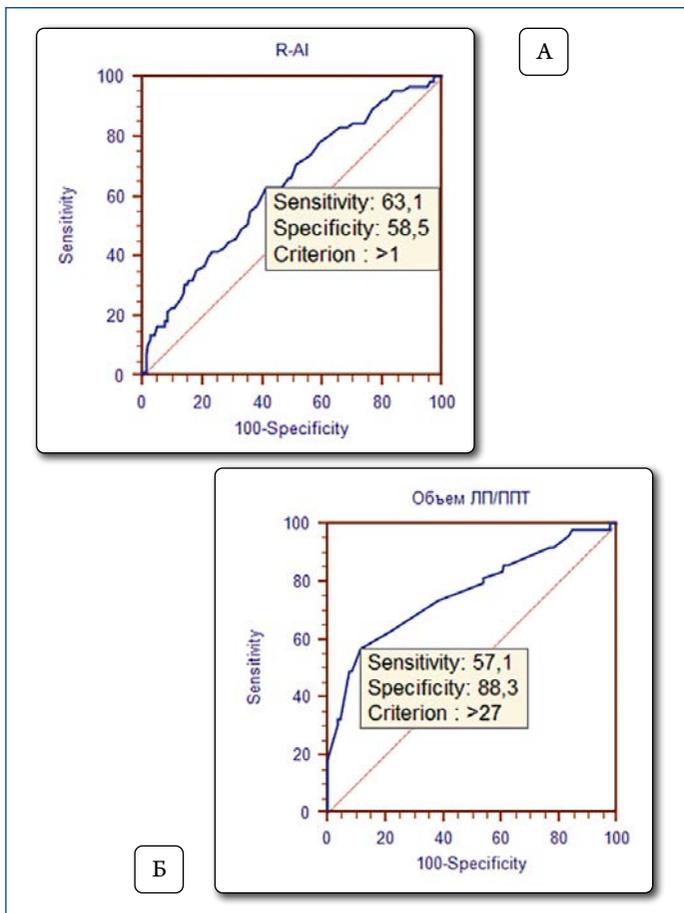
Sensitivity – чувствительность, specificity – специфичность, criterion – точка отсечения, ROC – Receiver Operating Characteristic – операционная характеристика приемника, CAVI – сердечно-лодыжечно-сосудистый индекс, PWVcf – скорость пульсовой волны в каротидно-фemorальном сегменте, АКС – ассоциированные клинические состояния.

и сердца, оцененное по таким показателям, как R-PWV, L-PWV, PWVcf, индексам R-AI и CAVI, ИММЛЖ, ИОЛП, ФВЛЖ, наличием ГЛЖ и ДДЛЖ (табл. 6).

При проведении корреляционного анализа выявлены прямые умеренной силы взаимосвязи между наличием АКС и ИМТ ($r=0,36$; $p<0,05$), уровнем креатинина ($r=0,32$; $p<0,05$), уровнем цистатина С ($r=0,47$; $p<0,05$), CAVI ($r=0,39$; $p<0,05$), PWVcf ($r=0,33$; $p<0,05$), индексом R-AI ($r=0,32$; $p<0,05$), ФВ ($r=0,35$; $p<0,05$), ИОЛП ($r=0,33$; $p<0,05$). Также выявлена обратная умеренной силы взаимосвязь между наличием АКС и СКФ по формуле СКД-EPICys ($r=-0,42$; $p<0,05$).

Среди 9 количественных показателей, которые продемонстрировали взаимосвязь с развитием АКС и рассматривались как кандидаты-предикторы их возникновения, при построении ROC-кривой прогностическую значимость показали только 4 показателя: CAVI, PWVcf, R-AI, ИОЛП. Для значений CAVI была получена точка отсечения 7,2 (AUC=0,69, $p=0,038$). CAVI>7,2 может служить предик-

Рисунок 2. ROC-кривая для R-AI (А) и ИОЛП (Б), как предикторов развития АКС



ЛП – левое предсердие, ППТ – площадь поверхности тела, Sensitivity – чувствительность, specificity – специфичность, criterion – точка отсечения, ROC – Receiver Operating Characteristic – операционная характеристика приемника, R-AI – индекс аугментации, ИОЛП – индексированный объем левого предсердия, АКС – ассоциированные клинические состояния.

Таблица 6. Показатели структурно-функционального состояния артерий и сердца в группах сравнения в конце исследования (n=350)

Показатель	Первая группа. Пациенты с АКС (n=56)	Вторая группа. Пациенты без АКС (n=294)	P
R-PWV, м/с	14,09 [13,51; 14,67]	12,91 [12,50; 13,11]	<0,001
L-PWV, м/с	13,72 [13,21; 14,16]	12,72 [12,41; 13,02]	<0,001
C-PWV, м/с	5,41 [4,48; 6,31]	5,70 [5,28; 6,11]	0,234
PWVao, м/с	7,92 [7,03; 8,72]	7,27 [6,83; 7,66]	0,132
PWVcf, м/с	11,97 [9,96; 12,97]	10,78 [10,32; 11,21]	0,009
R-AI	1,09 [1,04; 1,16]	1 [0,97; 1,02]	<0,001
CAVI	7,99 [7,61; 8,29]	7,25 [7,16; 7,34]	<0,001
ИММЛЖ, г/ППТ, г/м ²	115,32 [109,21; 121,40]	102,70 [99,31; 106,10]	<0,001
ИММЛЖ, г/м ^{2,7}	54,31 [51,40; 60,11]	48,21 [45,90; 50,11]	<0,001
ГЛЖ, абс./%	19/33,93%	22/7,48%	<0,001
Объем ЛП, мл	48,50 [46,31; 50,43]	42,41 [41,42; 43,93]	<0,001
ИОЛП, мл/м ²	28,10 [26,90; 29,31]	24,45 [24,02; 25,03]	<0,001
ДДЛЖ, абс./%	14/25%	42/14,29%	0,046
ФВЛЖ (Simpson), %	63,62 [62,21; 65,30]	65,01 [64,02; 66,03]	0,002

АКС – ассоциированные клинические состояния, R/L-PWV – right/left pulse wave velocity – скорость распространения пульсовой волны в плече-лодыжечном сегменте справа и слева, C-PWV – carotid pulse wave velocity – скорость распространения пульсовой волны сонной артерии, PWVao – aorta pulse wave velocity – скорость пульсовой волны в аорте, PWVcf – carotid-femoral pulse wave velocity – скорость пульсовой волны в каротидно-фemorальном сегменте, R-AI – индекс аугментации CAVI – cardio-ankle vascular index – сердечно – лодыжечно-сосудистый индекс, ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, ППТ – площадь поверхности тела, ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка, ЛП – левое предсердие, ИОЛП – индексированный объем левого предсердия, ДДЛЖ – диастолическая дисфункция левого желудочка, ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка.

ктором развития АКС у пациентов с высокой приверженностью лечению и ЗОЖ. Чувствительность 69,2%, специфичность 59,9% ($p < 0,05$) (рис. 1 А). При построении ROC-кривой для значений PWVcf была получена точка отсечения 13 м/с (AUC=0,60, $p=0,039$). PWVcf >13 м/с может служить предиктором развития АКС при высокой приверженности лечению и ЗОЖ. Чувствительность 36,9%, специфичность 80,9% ($p < 0,05$) (рис. 1 Б).

При построении ROC-кривой для значений индекса аугментации R-AI была получена точка отсечения 1 (AUC=0,64, $p=0,038$). Индекс R-AI >1 может служить предиктором развития АКС у пациентов с высокой приверженностью лечению и ЗОЖ. Чувствительность 63,1%, специфичность 58,5% ($p < 0,05$) (рис. 2 А).

При построении ROC-кривой для значений ИОЛП была получена точка отсечения 27 мл/м² (AUC=0,76,

$p=0,043$). ИОЛП >27 мл/м² может служить предиктором развития АКС. Чувствительность 57,1%, специфичность 88,3% ($p < 0,05$) (рис. 2 Б).

При оценке взаимосвязи качественных признаков были получены прямые умеренной силы взаимосвязи между наличием АКС и ГЛЖ ($K=0,30$; $p < 0,05$), СД 2 типа ($K=0,35$; $p < 0,05$), ХБП ($K=0,32$; $p < 0,05$), перенесенной COVID-19 пневмонии ($K=0,30$; $p < 0,05$), полиморфизмом гена *AGT* в форме гомозиготы по минорному аллелю ($K=0,31$; $p < 0,05$), полиморфизмом гена *ApoE* в форме гомозиготы по минорному аллелю ($K=0,31$; $p < 0,05$), интронным полиморфизмом гена *PPARα* в форме гомозиготы по минорному аллелю ($K=0,32$; $p < 0,05$).

При проведении логистического регрессионного анализа в условиях высокой приверженности лечению и ЗОЖ для риска развития АКС прогностическую значимость подтвердили 12 качественных показателей: курение, индекс *CAVI* $>7,2$, *PWVcf* >13 м/с, индекс *R-AI* >1 , ИОЛП >27 мл/м², наличие ГЛЖ, СД 2 типа и ХБП, перенесенная COVID-19 пневмония и полиморфизм генов *AGT*, *ApoE* и *PPARα* в гомозиготной форме (табл.7).

Обсуждение

Идея создания модели высокой приверженности лечению и ЗОЖ у лиц трудоспособного возраста возникла по двум соображениям. С одной стороны, в клинических исследованиях, которые представляют собой модель высокой приверженности определенному виду лечения в определенной популяции больных, даже несмотря на эти ограничения, доказано снижение не только риска развития ИМ, инсульта, ХСН, но и общей и сердечно-сосудистой смертности [13, 14]. С другой стороны, в некоторых популяциях трудоспособного населения, задействованных в работе ряда промышленных объектов, работодателями уже созданы условия для соблюдения ЗОЖ и коррекции факторов ССР, которые косвенно связаны с боязнью снижения стабильно высокой заработной платы, лишения или уменьшения премий и даже увольнений при неприверженности ЗОЖ и лечению, что в некоторых случаях уже определено контрактом. Известно, что финансовые стимулы играют важную роль в повышении приверженности лечению [15].

В исследовании был проведен генетический скрининг, поскольку в последние годы продемонстрировано большое значение генетических полиморфизмов в развитии ССЗ [16]. В нашем исследовании именно полиморфизмы в форме гомозигот по минорному аллелю показали максимальный вклад в развитие АКС при высокой приверженности ЗОЖ и лечению. В систематическом обзоре о генетических предикторах атеросклероза подтверждено, что атеросклероз имеет значительную наследственную составляющую, исследования в области

Таблица 7. Показатели отношения шансов и отношения рисков для предикторов, связанных с развитием ассоциированных клинических состояний

Показатель	ОШ (95%ДИ)	ОР (95%ДИ)
Наличие полиморфизма гена <i>AGT</i> в форме гомозиготы по минорному аллелю <i>AGT</i> (<i>Thr174Met</i> , <i>rs4762</i>)	14,13 (4,27-49,31)	11,55 (3,87-37,21)
Наличие полиморфизма гена <i>APOE</i> в форме гомозиготы по минорному аллелю (<i>Cys130Arg</i> , <i>rs429358</i>)	11,18 (3,83-33,51)	9,00 (3,45-24,43)
Наличие полиморфизма гена <i>PPARα</i> по минорному аллелю (<i>rs4253778</i>)	8,11 (3,52-18,79)	5,95 (2,99-11,76)
Сахарный диабет	9,47 (4,09-22,13)	6,75 (3,39-13,44)
ИОЛП >27 мл/м ²	8,80 (4,39-17,68)	4,90 (3,09-7,51)
Курение	7,77 (3,19-17,38)	5,6 (2,78-11,21)
Перенесенная COVID-19 пневмония	7,11 (2,82-17,97)	5,69 (2,56-12,62)
Хроническая болезнь почек	6,75 (3,23-14,14)	4,59 (2,63-7,82)
Гипертрофия ЛЖ	6,35 (2,97-13,59)	4,54 (2,50-8,02)
<i>PWVcf</i> >13 м/с	5,61 (2,67-12,02)	1,91 (1,53-2,20)
<i>CAVI</i> $>7,2$	2,6 (1,43-5,08)	1,60 (1,21-1,99)
Индекс <i>R-AI</i> >1	2,29 (1,22-4,29)	1,48 (1,11-1,85)

AGT – ген ангиотензиногена, *APOE* – ген аполипопротеина Е, *PPARα* – ген α-рецептора, активируемого пролифераторами пероксисом, ИОЛП – индексированный объем левого предсердия, ЛЖ – левый желудочек, *PWVcf* – carotid-femoral pulse wave velocity – скорость пульсовой волны в каротидно-фemorальном сегменте, *CAVI* – cardio-ankle vascular index – сердечно-лодыжечный сосудистый индекс, *R-AI* – индекс аугментации.

генетики ССЗ продолжают, но сомнения часто перевешивают определенности [17]. Большое количество полученных доказательств позволяет определить 5 потенциально важных путей, на выявление которых могут быть специально нацелены генетические исследования: метаболизм липопротеинов, воспаление, ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС), функции тромбоцитов, свертывание крови и фибринолиз. Изученные однонуклеотидные полиморфизмы генов *AGT*, *GNB3*, *MTHFR*, *MTRR*, *APOE*, *PPARα*, ассоциированные с развитием и прогрессированием АГ, дислипидемии, СД 2 типа, ГЛЖ, ХБП, атеросклероза, ИБС встречались в нашем исследовании у 14,2% лиц трудоспособного возраста, что в среднем соответствует имеющимся данным. Распространенность изученных нами полиморфизмов генов в европейской популяции достаточно высока. Так, полиморфизм *AGT*, Т-аллель встречается до 41%, ген *GNB3*, Т-аллель – до 31%, ген *MTHFR*, аллель С – в 10%, ген *MTRR*, G-аллель – до 54%, ген *APOE*, аллель E2 – 11%, E4 – 17%, ген *PPARα* – 12% [18–22].

Многие исследования показали, что важную роль в метаболизме липидов играет *APOE*. Именно полиморфизм

этого гена может быть ассоциирован с более высокими уровнями общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности и триглицеридов, что, в свою очередь, увеличивает риск развития ССЗ [23]. Кроме того, имеются сведения о том, что полиморфизм гена *APOE* может быть ассоциирован с повышением уровня С-реактивного протеина [24]. Следовательно, определенный «генетический статус» способствует развитию ССЗ за счет субклинического неспецифического воспаления. В связи с этим полиморфизм гена *APOE* можно рассматривать, как один из маркеров развития ССЗ, что и было получено в нашем исследовании.

Известно, что α -рецепторы, активируемые пролифератором пероксисом, при развитии ССЗ оказывают противовоспалительный эффект, главным образом за счет ингибирования провоспалительных сигнальных путей и улучшения липидного профиля. Более того, ген *PPAR α* также модулирует активность эндотелиальной синтазы оксида азота и перезагружает РААС для регуляции сосудистого тонуса [25]. Таким образом, ген *PPAR α* связан с регуляцией воспаления и окислительного стресса, поэтому его полиморфизм в форме гомозиготы по минорному аллелю ассоциирован с развитием эндотелиальной дисфункции и дислипидемии, и соответственно, с развитием атеросклероза и ССЗ [22]. В связи с этим полиморфизм данного гена можно рассматривать в качестве предиктора развития АКС.

Одним из самых трудных факторов контроля ЗОЖ у участников нашего исследования оказался отказ от курения, и доля курящих в группе больных, у которых развилось АКС, была статистически значимо большей, чем у больных без АКС. Действительно, даже среди больных среднего возраста с ССЗ в анамнезе, участвующих в программах кардиореабилитации, как было показано в мета-анализе 18 наблюдательных исследований, лишь 53% бросили курить [26]. Но отказ от курения – это независимый предиктор улучшения прогноза в первичной профилактике ССЗ. Так, по данным наблюдательного Фрамингемского исследования за 26,4 лет наблюдения отказ от курения в течение 5 лет был связан со снижением относительного риска (ОР) развития ССЗ на 39% (95% ДИ: 0,49–0,76), но ОР ССЗ в сравнении с никогда не курящими лицами был выше на 25% (95% ДИ: 0,98–1,60) и оставался высоким еще в течение 15 лет после прекращения курения [27].

Несмотря на высокую приверженность лечению к концу периода наблюдения у каждого третьего больного в группе с АКС развился СД 2 типа (32,1%), который увеличивал риск развития АКС более чем в 9 раз. В мета-анализе 7 РКИ ($n=4090$) было показано, что высокая приверженность рекомендациям ЗОЖ даже у лиц с нарушением толерантности к глюкозе может снизить ОР раз-

вития СД 2 типа на 47% (95% ДИ: 0,41–0,67) [28]. Но частота его возникновения все равно остается высокой и составляет 60,3% в течение 1–6 лет наблюдения за счет сохранения, вероятно, других дополнительных факторов ССР, таких как гиперурикемия, увеличение концентрации лептина и снижения адипонектина, генетически обусловленного ожирения и некоторых полиморфизмов генов *ACE*, *APOA-I*, *APOE*, адипонектина и других [29].

В нашем исследовании при увеличении ИОЛП в диапазоне нормальных значений (>27 мл/м²) шанс развития АКС увеличивался более чем в 8 раз. Мы предполагаем, что это связано не столько с размером ЛП, сколько с формированием предсердной кардиомиопатии, которая характеризуется нарушениями в органе на функциональном уровне, а на ранних этапах – на уровне молекулярных изменений в клетках предсердий [30].

В исследовании не было получено взаимосвязи между перенесенной COVID-19 инфекцией с риском развития АКС, но перенесенная COVID-19 пневмония более чем в 7 раз увеличивала риск развития АКС. Сегодня это уже хорошо доказанная взаимосвязь, в том числе у лиц молодого и среднего возраста, даже с низким и умеренным ССР [31].

Взаимосвязь ГЛЖ, ХБП и артериальной жесткости с развитием АКС хорошо известна, а в нашем исследовании было показано, что она сохраняется и при высокой приверженности лечению и ЗОЖ. У леченных больных АГ не только при развитии ГЛЖ, но и при отсутствии ее регрессирования на фоне антигипертензивной терапии сохраняется высокий риск сердечно-сосудистой смерти и событий, связанных с госпитализацией по поводу ХСН, как представлено в наблюдательном исследовании Kim H. M. et al. [32].

Ortiz A. и соавт. был показан вклад ХБП в развитие ССЗ и необходимость включения диагностики ХБП в оценку ССР [33].

В качестве сосудистых предикторов развития АКС в нашем исследовании были показаны *PWVcf*, индекс *SAVI* и индекс аугментации, которые хорошо известны, но не изучались при высокой приверженности лечению [34]. В мета-анализе Zhong Q. и соавт. было показано, что увеличение *PWVcf* на 1 м/с было взаимосвязано с высоким ОР сердечно-сосудистых событий и смертей, а также подтверждено, что прогностическое значение *PWVcf* было выше у пациентов с более высоким ССР [35].

Ограничения проведенного исследования: не изучалась взаимосвязь риска развития АКС с показателями системы коллагенообразования, изменение которых могут быть одним из важнейших механизмов развития ССЗ на ранних этапах. Кроме того, мы не учитывали фенотипы АГ, что также требует дальнейшего изучения и обсуждения.

Заключение

Создание модели высокой приверженности лечению и ЗОЖ у лиц трудоспособного возраста без ПОМ и АКС в анамнезе при длительном наблюдении показало, что предикторами, обеспечивающими максимальный риск развития АКС, следует считать полиморфизм генов *AGT*, *APOE* и *PPARα* в форме гомозигот по митохондриальному аллелю, а также курение, СД 2 типа, ХБП, перенесенная COVID-19 пневмония, развитие ГЛЖ в сочетании с увеличением ИОЛП >27 г/м² и артериально-

го ремоделирования с увеличением индекса САВИ $>7,2$, R-AI >1 , PWVcf >13 м/с.

Финансирование

Финансирование произведено из собственных средств авторов работы.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 19.09.2023

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Boytsov S.A., Pogosova N.V., Ansheles A.A., Badtieva V.A., Balakhonova T.V., Barbarash O.L. et al. Cardiovascular prevention 2022. Russian national guidelines. Russian Journal of Cardiology. 2023;28(5):119–249. [Russian: Бойцов С.А., Погосова Н.В., Аншелес А.А., Бадтиева В.А., Балахонова Т.В., Барбараш О.Л. и др. Кардиоваскулярная профилактика 2022. Российские национальные рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2023;28(5):119–249]. DOI: 10.15829/1560-4071-2023-5452
- Kapelyushnikov R.I. The Phenomenon of Population Aging: Major Economic Effects. Economic Policy. 2019;14(2):8–63. [Russian: Капелюшников Р.И. Феномен старения населения: экономические эффекты. Экономическая политика. 2019;14(2):8–63]. DOI: 10.18288/1994-5124-2019-2-8-63
- Khavjou O, Phelps D, Leib A. Projections of cardiovascular disease prevalence and costs: 2015–2035. American Heart Association. 2016. Av. at: http://www.heart.org/idc/groups/ahaec-public/@wcm/@global/documents/downloadable/ucm_491130.pdf.
- Chowdhury R, Khan H, Heydon E, Shroufi A, Fahimi S, Moore C et al. Adherence to cardiovascular therapy: a meta-analysis of prevalence and clinical consequences. European Heart Journal. 2013;34(38):2940–8. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz295
- Shalnova S.A., Balanova Yu.A., Deev A.D., Kontsevaya A.V., Imaeva A.E., Kapustina A.V. et al. Integrated assessment of adherence to a healthy lifestyle as a way of monitoring the effectiveness of preventive measures. Prevention Medicine. 2018;21(4):65–72. [Russian: Шальнова С.А., Баланова Ю.А., Деев А.Д., Концевая А.В., Имаева А.Э., Капустина А.В. и др. Интегральная оценка приверженности здоровому образу жизни как способ мониторинга эффективности профилактических мер. Профилактическая медицина. 2018;21(4):65–72]. DOI: 10.17116/profmed201821465
- Boytsov S.A., Drapkina O.M., Shlyakhto E.V., Konradi A.O., Balanova Yu.A., Zhernakova Yu.V. et al. Epidemiology of Cardiovascular Diseases and their Risk Factors in Regions of Russian Federation (ESSE-RF) study. Ten years later. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2021;20(5):143–52. [Russian: Бойцов С.А., Драпкина О.М., Шляхто Е.В., Конради А.О., Баланова Ю.А., Жернакова Ю.В. и др. Исследование ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации). Десять лет спустя. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(5):143–52]. DOI: 10.15829/1728-8800-2021-3007
- Horne R, Clatworthy J, Hankins M, On behalf of the ASCOT Investigators. High adherence and concordance within a clinical trial of antihypertensives. Chronic Illness. 2010;6(4):243–51. DOI: 10.1177/1742395310369018
- Micheu MM, Scarlatescu AI, Tautu OF, Dorobantu M. Molecular markers in arterial hypertension. Journal of Hypertension Research. 2016;2(2):52–60. [Av. at: <http://hypertens.org/contents/pdfs/jhr-201606-020202.pdf>]
- Warren HR, Evangelou E, Cabrera CP, Gao H, Ren M, Mifsud B et al. Genome-wide association analysis identifies novel blood pressure loci and offers biological insights into cardiovascular risk. Nature Genetics. 2017;49(3):403–15. DOI: 10.1038/ng.3768
- Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, Feldman HI et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. Annals of Internal Medicine. 2009;150(9):604–12. DOI: 10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006
- Morisky DE, Ang A, Krousel-Wood M, Ward HJ. Predictive Validity of a Medication Adherence Measure in an Outpatient Setting. The Journal of Clinical Hypertension. 2008;10(5):348–54. DOI: 10.1111/j.1751-7176.2008.07572.x
- Kobalava Zh.D., Konradi A.O., Nedogoda S.V., Shlyakhto E.V., Arutyunov G.P., Baranova E.I. et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(3):149–218. [Russian: Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Баранова Е.И. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):149–218]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786
- Gupta A, Mackay J, Whitehouse A, Godet T, Collier T, Pocock S et al. Long-term mortality after blood pressure-lowering and lipid-lowering treatment in patients with hypertension in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT) Legacy study: 16-year follow-up results of a randomised factorial trial. The Lancet. 2018;392(10153):1127–37. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31776-8
- Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou F-F et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. New England Journal of Medicine. 2020;383(15):1436–46. DOI: 10.1056/NEJMoa2024816
- Anderson LJ, Nuckols TK, Coles C, Le MM, Schnipper JL, Shane R et al. A systematic overview of systematic reviews evaluating medication adherence interventions. American Journal of Health-System Pharmacy. 2020;77(2):138–47. DOI: 10.1093/ajhp/zxz284
- Yun H, Noh NI, Lee EY. Genetic risk scores used in cardiovascular disease prediction models: a systematic review. Reviews in Cardiovascular Medicine. 2022;23(1):8. DOI: 10.31083/j.rcm2301008
- Montagnana M, Danese E, Lippi G. Genetic risk factors of atherothrombosis. Polish Archives of Internal Medicine. 2014;124(9):474–82. DOI: 10.20452/pamw.2409
- Gogu AE, Jianu DC, Dumitrascu V, Ples H, Stroe AZ, Docu Axelerad D et al. MTHFR Gene Polymorphisms and Cardiovascular Risk Factors, Clinical-Imagistic Features and Outcome in Cerebral Venous Sinus Thrombosis. Brain Sciences. 2020;11(1):23. DOI: 10.3390/brainsci11010023
- Khalil YA, Rabès J-P, Boileau C, Varret M. APOE gene variants in primary dyslipidemia. Atherosclerosis. 2021;328:11–22. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2021.05.007
- Mopidevi B, Kaw MK, Sivankutty I, Jain S, Perla SK, Kumar A.A. polymorphism in intron I of the human angiotensinogen gene (*hAGT*) affects binding by HNF3 and *hAGT* expression and increases blood pressure in mice. Journal of Biological Chemistry. 2019;294(31):11829–39. DOI: 10.1074/jbc.RA119.007715

21. Rong S-L, Zheng J-Z, Wang X-L, Zhang C-Y, Su J, Li B. Association of G-protein $\beta 3$ subunit C825T polymorphism with essential hypertension: evidence from 63 729 subjects. *Journal of Human Hypertension*. 2017;31(8):511–4. DOI: 10.1038/jhh.2017.31
22. Ruscica M, Busnelli M, Runfola E, Corsini A, Sirtori CR. Impact of PPAR-Alpha Polymorphisms – The Case of Metabolic Disorders and Atherosclerosis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20(18):4378. DOI: 10.3390/ijms20184378
23. Zhen J, Huang X, Van Halm-Lutterodt N, Dong S, Ma W, Xiao R et al. ApoE rs429358 and rs7412 Polymorphism and Gender Differences of Serum Lipid Profile and Cognition in Aging Chinese Population. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2017;9:248. DOI: 10.3389/fnagi.2017.00248
24. Wu S, Hsu L-A, Teng M-S, Lin J-F, Chou H-H, Lee M-C et al. Interactive effects of C-reactive protein levels on the association between APOE variants and triglyceride levels in a Taiwanese population. *Lipids in Health and Disease*. 2016;15(1):94. DOI: 10.1186/s12944-016-0262-z
25. Gu S-J, Guo Z-R, Zhou Z-Y, Hu X-S, Wu M. PPAR α and PPAR γ Polymorphisms as risk factors for Dyslipidemia in a Chinese han population. *Lipids in Health and Disease*. 2014;13(1):23. DOI: 10.1186/1476-511X-13-23
26. Sadeghi M, Shabib G, Masoumi G, Amerizadeh A, Shahabi J, Heidari R et al. A Systematic Review and Meta-analysis on the Prevalence of Smoking Cessation in Cardiovascular Patients After Participating in Cardiac Rehabilitation. *Current Problems in Cardiology*. 2021;46(3):100719. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2020.100719
27. Duncan MS, Freiberg MS, Greevy RA, Kundu S, Vasan RS, Tindle HA. Association of Smoking Cessation With Subsequent Risk of Cardiovascular Disease. *JAMA*. 2019;322(7):642–50. DOI: 10.1001/jama.2019.10298
28. Uusitupa M, Khan TA, Viguiliouk E, Kahleova H, Rivellese AA, Hermansen K et al. Prevention of Type 2 Diabetes by Lifestyle Changes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2019;11(11):2611. DOI: 10.3390/nu11112611
29. Khodaeian M, Enayati S, Tabatabaei-Malazy O, Amoli MM. Association between Genetic Variants and Diabetes Mellitus in Iranian Populations: A Systematic Review of Observational Studies. *Journal of Diabetes Research*. 2015;2015:585917. DOI: 10.1155/2015/585917
30. Goette A, Lendeckel U. Atrial Cardiomyopathy: Pathophysiology and Clinical Consequences. *Cells*. 2021;10(10):2605. DOI: 10.3390/cells10102605
31. Khatib R, Glowacki N, Lauffenburger JC, Reddy A, Dennert K, Triscari D. Association Between the 10-Year ASCVD Risk Score and COVID-19 Complications Among Healthy Adults (Analysis from the National Cohort COVID Collaborative). *The American Journal of Cardiology*. 2023;202:201–7. DOI: 10.1016/j.amjcard.2023.05.012
32. Kim EJ, Park CG, Park JS, Suh SY, Choi CU, Kim JW et al. Relationship between blood pressure parameters and pulse wave velocity in normotensive and hypertensive subjects: invasive study. *Journal of Human Hypertension*. 2007;21(2):141–8. DOI: 10.1038/sj.jhh.1002120
33. Ortiz A, Wanner C, Gansevoort R, ERA Council, Ortiz A, Wanner C et al. Chronic kidney disease as cardiovascular risk factor in routine clinical practice: a position statement by the Council of the European Renal Association. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2022;29(17):2211–5. DOI: 10.1093/eurjpc/zwac186
34. Matsushita K, Ding N, Kim ED, Budoff M, Chirinos JA, Fernhall B et al. Cardio-ankle vascular index and cardiovascular disease: Systematic review and meta-analysis of prospective and cross-sectional studies. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2019;21(1):16–24. DOI: 10.1111/jch.13425
35. Zhong Q, Hu M-J, Cui Y-J, Liang L, Zhou M-M, Yang Y-W et al. Carotid–Femoral Pulse Wave Velocity in the Prediction of Cardiovascular Events and Mortality: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Angiology*. 2018;69(7):617–29. DOI: 10.1177/0003319717742544