

Носов А. Е., Горбушина О. Ю., Власова Е. М., Алексеев В. Б.

ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», Пермь, Россия

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ПАРАМЕТРОВ ЖЕСТКОСТИ АРТЕРИАЛЬНОЙ СТЕНКИ В ВЫЯВЛЕНИИ ПАЦИЕНТОВ ИЗ ГРУППЫ ОЧЕНЬ ВЫСОКОГО РИСКА

Цель	Изучение вклада показателей жесткости артериальной стенки (сердечно-лодыжечный сосудистый индекс – CAVI, индекс аугментации – AI) в прогностическую вероятность выявления пациентов из группы очень высокого риска (с перенесенным инфарктом миокарда – ИМ).
Материал и методы	В исследование включены 288 мужчин в возрасте от 40 до 60 лет (средний возраст 51,6±6,2 года). Среди обследованных 133 относились к группе очень высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО), так как перенесли ИМ в течение не более 5 лет до включения в исследование, а 155 не имели в анамнезе ССО. На сфигмографе Fukuda denshi VS-1500 VaSera были получены CAVI и AI. Выполнялось построение модели многофакторной логистической регрессии для вероятности отнесения пациента в группу очень высокого риска, а также ROC-анализ.
Результаты	В исследовании продемонстрирована статистически значимая роль CAVI и AI в прогнозировании отнесения пациентов в группу очень высокого риска развития ССО (перенесших ИМ). По результатам ROC-анализа, прогностическая роль CAVI (площадь под кривой AUC=0,70) несколько уступает прогностической роли возраста (AUC=0,75), но превосходит таковую AI (AUC=0,641). Доля изменчивости вероятности отнесения пациентов в группу очень высокого риска от влияния изученных факторов составляет 31%. Общее качество прогностической модели можно оценить как хорошее (AUC=0,77). Рекомендуемые значения точки отсечения при отнесении пациентов к группе очень высокого риска развития ССО для CAVI соответствуют 8,0, а для AI – 0,99.
Заключение	Такие параметры жесткости артериальной стенки, как CAVI и AI, определяют принадлежность пациента к группе очень высокого риска развития ССО (перенесших ИМ) с хорошим качеством прогностической модели.
Ключевые слова	Жесткость артериальной стенки; риск развития сердечно-сосудистых осложнений; сердечно-лодыжечный индекс; индекс аугментации
Для цитирования	Nosov A.E., Gorbushina O.Yu., Vlasova E.M., Alekseev V.B. Prognostic Significance of Arterial Stiffness Parameters in the Identification of very High-Risk Patients. Kardiologiia. 2020;60(10):27–32. [Russian: Носов А.Е., Горбушина О.Ю., Власова Е.М., Алексеев В.Б. Прогностическая значимость параметров жесткости артериальной стенки в выявлении пациентов из группы очень высокого риска. Кардиология. 2020;60(10):27–32]
Автор для переписки	Носов Александр Евгеньевич. E-mail: nosov@fcrisk.ru

Вопросы прогнозирования сердечно-сосудистых осложнений (ССО) занимают одно из центральных мест в современной медицинской науке. Постоянное совершенствование шкал прогноза, включающее социальные факторы и факторы образа жизни, биохимические и инструментальные показатели, позволяет все более точно прогнозировать вероятность неблагоприятного прогноза для пациента. В течение нескольких последних десятилетий большое внимание уделяется изучению свойств сосудистой стенки и ее роли в прогнозировании ССО [1]. Среди множества предложенных к настоящему времени параметров, характеризующих жесткость артериальной стенки (ЖАС), в рекомендации для стратификации риска вошла скорость пульсовой волны на каротидно-фemorальном участке сосудистого русла более 10 м/с и лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ) менее 0,9 [2, 3]. Другие показатели ЖАС про-

ходят активное клиническое тестирование для оценки их прогностической значимости. В 2006 г. в Японии предложен новый показатель ЖАС – сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (CAVI), вычисление которого основано на параметре жесткости бета, который не зависит от уровня артериального давления (АД) на момент измерения с включением в формулу скорости пульсовой волны на кардио-фemorальном отрезке сосудистого русла [4, 5]. Изучение данного показателя позволило установить его статистически значимую связь с воздействием ряда факторов риска (ФР) развития ССО (возраст, артериальная гипертензия – АГ, сахарный диабет, дислипидемия, ожирение, хроническая болезнь почек), так и с развитием осложнений (инфаркт миокарда – ИМ, инсульт) [6]. Индекс аугментации (AI), основанный на контурном анализе сфигмограммы, также интенсивно изучается как прогностический фактор.

Несмотря на большое количество исследований прогностической роли данных показателей, до настоящего времени они не были включены в валидированные системы стратификации риска, что обуславливает актуальность их дальнейшего изучения с целью накопления информации об их связи с риском развития ССО.

Цель исследования

Цель исследования: изучить вклад показателей ЖАС (CAVI и AI) в прогностическую вероятность выявления пациентов из группы очень высокого риска (с перенесенным ИМ).

Материал и методы

Проведено поперечное исследование на базе отделения профессиональной патологии ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения». В исследование были включены 288 человек. Критерии включения в исследование: мужской пол обследованных, возраст от 40 до 60 лет (средний возраст $51,6 \pm 6,2$ года) с наличием, либо отсутствием в анамнезе перенесенного ИМ.

Критерии невключения: ЛПИ менее 0,9, так как наличие гемодинамически значимого стеноза артерий нижних конечностей делает невозможным правильную интерпретацию CAVI; скорость клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73 м².

Среди включенных в исследование 133 человека относились к группе очень высокого риска развития ССО (перенесли ИМ в течение не более 5 лет до включения в исследование), а у 155 ИМ в анамнезе отсутствовал, и, соответственно, эти пациенты не относились к группе очень высокого риска развития ССО. Средний возраст пациентов, перенесших ИМ, составил $54,5 \pm 5,0$ года, а пациентов без ИМ в анамнезе – $49,1 \pm 6,1$ года ($p < 0,001$). АГ была установлена у 89,5% лиц, перенесших ИМ, и у 84,5% не имеющих в анамнезе перенесенного ИМ ($p = 0,22$), сахарный диабет 2-го типа – у 6,8 и 7,7% соответственно ($p = 0,75$), индекс массы тела составлял $28,4 \pm 2,5$ и $27,8 \pm 2,2$ кг/м² соответственно ($p = 0,35$). Большинство пациентов, перенесших ИМ, получали стандартную терапию (ацетилсалициловую кислоту, статины, бета-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента), пациенты с АГ получали комбинированную гипотензивную терапию (в большинстве случаев двумя препаратами).

Показатели ЖАС определяли с использованием сфигмографа Fukuda denshi VS-1500 VaSera (Япония). Для каждого пациента были получены CAVI и AI.

CAVI – показатель жесткости артерий, основанный на параметре жесткости бета, не зависящий от уровня АД на момент измерения. Данный показатель отражает

жесткость сосудов артериального русла от корня аорты до лодыжки и определяется по формуле:

$$CAVI = a (\text{stiffness parameter beta}) + b = a [2 (\rho / \Delta P) \times \ln(Ps/Pd) \times haPWV^2] + b \quad (1), \text{ где}$$

CAVI – сердечно-лодыжечный сосудистый индекс; haPWV – скорость пульсовой волны на сердечно-лодыжечном участке сосудистого русла; Ps – систолическое АД; Pd – диастолическое АД; $\Delta P = Ps - Pd$; ρ – вязкость крови 1,05 г/мл; а и b – константы. AI – отношение давления на пике отраженной волны к давлению на пике ударной волны определяется по формуле:

$$AI = P2/P1 \quad (2), \text{ где}$$

P1 – давление на пике ударной волны; P2 – давление на пике отраженной волны.

Настоящее исследование выполнено в соответствии с правилами ICHGCP, с соблюдением этических норм, изложенных в Хельсинкской декларации (2008), Национальном стандарте РФ ГОСТ-Р 52379–2005 «Надлежащая клиническая практика». Программа исследования была одобрена этическим комитетом ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» (протокол №105 от 17.06.2019 г.). Все пациенты были информированы о цели проведения исследования, было получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программы SPSS 22.0. Выполняли построение модели многофакторной логистической регрессии, описываемое формулой:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-(b_0 + b_1 x)}} \quad (3), \text{ где}$$

p – вероятность наличия у пациента перенесенного ИМ; x – независимый фактор; b_0, b_1, b_i – коэффициенты многофакторной математической модели.

В модель были включены CAVI, AI и возраст пациента. Точкой отсечения при бинарной классификации (перенесенный ИМ есть/перенесенного ИМ нет) для модели считали вероятность 0,5.

Выполняли построение ROC-кривой (receiver operating characteristic) для каждого тестируемого фактора, а также для массива прогнозной вероятности, определенной с помощью многофакторной логической модели, с целью оценки качества бинарной классификации. Определяли площадь под ROC-кривой (area under the curve – AUC). Качество модели по AUC оценивали следующим образом: 0,9–1,0 – отличное; 0,8–0,9 – очень хорошее; 0,7–0,8 – хорошее; 0,6–0,7 – среднее; 0,5–0,6 – неудовлетворительное.

Корреляционный анализ проводили с использованием критерия Спирмена. При использовании статистических процедур уровнем значимости считали $p < 0,05$.

Таблица 1. Параметры многофакторной логистической регрессионной модели вероятности отнесения пациента к группе очень высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений

Переменные	В	Среднеквадратичная ошибка	Вальд	р	Exp (В)	95% доверительный интервал для Exp (В)	
						нижняя граница	верхняя граница
Возраст	0,129	0,025	26,03	<0,001	1,138	1,083	1,196
CAVI средний	0,348	0,131	7,02	0,008	1,417	1,095	1,833
AI	1,892	0,850	4,95	0,026	6,631	1,253	35,079
Константа	-11,6	1,602	52,87	<0,001	0,000	–	–

CAVI – сердечно-лодыжечный сосудистый индекс; AI – индекс аугментации.

Таблица 2. Результаты ROC-анализа параметров регрессионной модели

Переменная	Площадь под кривой (AUC)	Стандартная ошибка*	р**	Асимптотический 95% доверительный интервал	
				нижняя граница	верхняя граница
CAVI-средняя	0,700	0,031	<0,001	0,640	0,761
AI	0,641	0,032	<0,001	0,578	0,704
Возраст	0,750	0,029	<0,001	0,693	0,806
Прогностическая вероятность	0,777	0,027	<0,001	0,724	0,830

* – в соответствии с непараметрическим предположением; ** – нулевая гипотеза отвергается при значениях площади под кривой, статистически значимо превышающей 0,5. CAVI – сердечно-лодыжечный сосудистый индекс; AI – индекс аугментации.

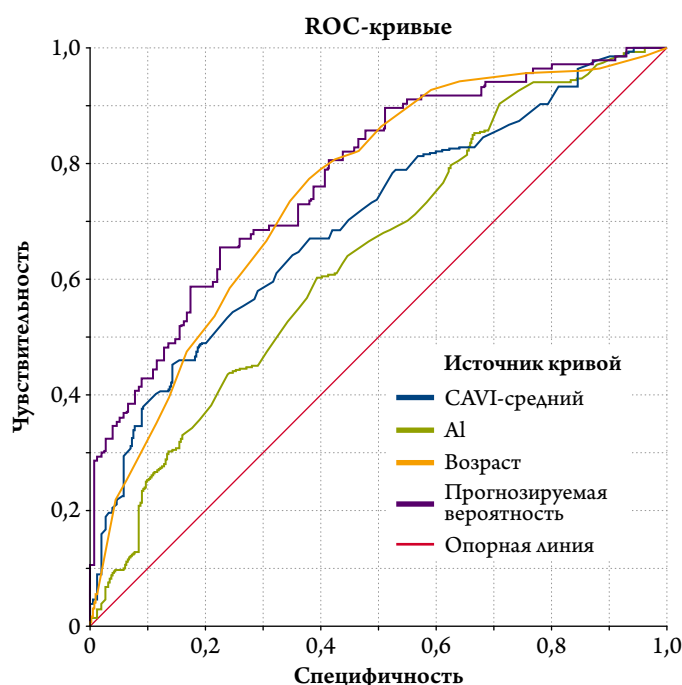
Результаты

На нулевом шаге анализа, когда прогноз основывается только на константе без введения факторов в модель, все пациенты относятся к категории, к которой относились большинство обследованных лиц – «ИМ не было», при этом правильно классифицированы 53,8% случаев. Для факторов, не вошедших в модель на шаге 0 (возраст, CAVI, AI), остаточное значение хи-квадрат составило 66,9 с уровнем $p < 0,0001$, что свидетельствует о статистически значимом улучшении качества модели при их учете. После введения указанных факторов в модель одним блоком (шаг 1) значение хи-квадрат составило 74,6 с уровнем значимости $p < 0,0001$. При оценке функции правдоподобия значение для модели (-2Log likelihood) составило 323,0, а R^2 Найджелкера – 0,31. Проверка согласия Хосмера–Лемешева составила 0,41 (модель хорошо отражает фактические данные).

По результатам применения модели логистической регрессии 70,1% случаев было классифицировано правильно. Модель правильно определяла в 66,9% случаев принадлежность пациентов, перенесших ИМ, к группе очень высокого риска развития ССО (чувствительность), и в 72,9% случаев – принадлежность к группе, не имеющей данной категории риска (специфичность).

Основные коэффициенты регрессионной модели в порядке значимости представлены в табл. 1. Все они статистически значимо увеличивают вероятность принадлежности к группе пациентов, перенесших ИМ (очень высокого риска развития ССО). Наиболее значимым фактором в модели оказался возраст, далее CAVI и наименее значимым – AI.

Проверка коллинеарности показателей, включенных в модель, показала отсутствие корреляций с $r > 0,9$ (наи-

Рисунок 1. Результаты ROC-анализа параметров регрессионной модели

CAVI – сердечно-лодыжечный сосудистый индекс; AI – индекс аугментации.

больший коэффициент корреляции наблюдался между возрастом пациентов и CAVI и равнялся 0,51; $p < 0,01$).

Итоговое уравнение логистической регрессии выглядит следующим образом:

$$p = 1 / 1 + e^{-(-11,6 + 0,129 \times \text{Возраст} + 0,348 \times \text{CAVI}_{\text{средний}} + 1,892 \times \text{AI})} \quad (4).$$

Результаты ROC-анализа представлены в табл. 2 и на рис. 1. Наибольшая AUC, характеризующая прогно-

стическую способность показателя, выявлена для возраста ($AUC=0,750$), для CAVI значение AUC составило 0,70, в то время как для AI – 0,641. Соответственно, качество модели для возраста и CAVI можно охарактеризовать как хорошее, а для AI – как среднее. Включение прогностической вероятности в ROC-анализ позволило для всей модели получить $AUC=0,777$, что характеризует хорошее качество общей модели.

Согласно матрице ROC-анализа при отнесении пациентов в группу очень высокого риска точка отсечения для CAVI 8,0 имела чувствительность 64%, а специфичность – 65%; для CAVI 9,0 – 31 и 93% соответственно. Для AI точка отсечения более 0,99 определяла чувствительность при отнесении к группе очень высокого риска 64%, а специфичность – 55%.

Обсуждение

В настоящее время актуальным вопросом в кардиологии является поиск неинвазивных показателей, которые характеризовали бы достаточно точно прогноз у пациентов из групп риска различных категорий. Эластические свойства сосудистой стенки зависят от множества ФР, воздействующих на нее, поэтому ЖАС приближенно можно рассматривать как интегральный результат всех повреждающих воздействий на стенку артерии [7]. Считается, что показатели, характеризующие ЖАС (в том числе скорость пульсовой волны в различных сосудистых сегментах), имеют различную прогностическую значимость, требующую статистического обоснования отдельно для каждого показателя жесткости. Сердечно-лодыжечный индекс CAVI, разработанный японскими учеными и реализованный в сфигмометре VaSera VS-1500N, позволяет в режиме скрининга получить ряд показателей, характеризующих состояние артериального русла (CAVI, AI, ЛПИ), для проведения последующих диагностических и профилактических мероприятий [7, 8]. Основной массив данных по прогностическому значению CAVI получен для азиатской популяции, но в настоящее время ведутся работы по апробации метода в России [9, 10]. В Японии в исследовании, включавшем более 32 тыс. человек, установлено, что лица с сердечно-сосудистыми заболеваниями имеют более высокие значения CAVI, чем здоровые [11]. В обзоре V.V. S. Bonarjee приводятся данные о том, что CAVI статистически значимо коррелирует с выраженностью коронарного атеросклероза по данным коронарографии и существенно выше у лиц со стенокардией [8]. Н.Е. Park и соавт. [12], используя компьютерную томографию, подтвердили ассоциацию CAVI с индексом коронарного кальция и степенью атеросклеротического стеноза коронарных артерий (КА). Японскими исследователями выявлена положительная корреляция CAVI с количеством пораженных атероскле-

ротическим процессом КА [13]. Сходные данные представлены в обзоре С.С. Трифионовой и соавт. [10], согласно которым CAVI более 9 с чувствительностью 75% и специфичностью 93% прогнозировал наличие гемодинамически значимых стенозов КА. По данным обзора А. Tanaka и соавт. [14], CAVI более 7,41 может свидетельствовать о развивающемся коронарном атеросклерозе, более 8 – о наличии стеноза КА.

Исследования, касающиеся прогностического значения CAVI в отношении тяжелых ССО (ИМ, инсульт), малочисленны и проведены преимущественно на азиатской популяции [15–17].

В исследовании N. Satoh-Asahara и соавт. [17] у пациентов с ожирением показано, что CAVI является значимым фактором, ассоциированным с частотой развития ССО. В многофакторной регрессионной модели Кокса отношение рисков (ОР) на единицу увеличения CAVI составило 1,44 (95% доверительный интервал – ДИ от 1,02 до 2,02; $p=0,037$) [17]. М. Gohbara и соавт. [15] указывают, что CAVI более 8,325 является независимым ФР развития ССО (ОР 18; $p=0,005$) и ишемического инсульта (ОР 9,37; $p=0,034$) после перенесенного острого коронарного синдрома.

S.-L. Chung и соавт. [18] приводят данные о статистически значимых различиях по отношению шансов (ОШ) развития ССО у больных сахарным диабетом 2-го типа при $CAVI \leq 9$ и >9 (ОШ 1,18; $p=0,049$).

Исследование К. Otsuka и соавт. [19] показало, что отсутствие снижения CAVI на фоне лечения в течение 6 мес статистически значимо увеличивает вероятность развития ССО ($p<0,001$).

Мета-анализ К. Matsushita и соавт. [20], включавший 9 проспективных (5214 человек) и 17 перекрестных (7309 человек) исследований среди пациентов азиатского региона, показал неоднозначную прогностическую роль CAVI. Стандартизованное ОР развития ССО при приращении CAVI на 1 стандартное отклонение составило 1,2 (95% ДИ от 1,05 до 1,36; $p=0,006$). При сравнении CAVI у лиц, перенесших ССО и без таковых, средняя разница по CAVI составила 1,28 (95% ДИ от 0,86 до 1,70; $p<0,001$). Данный систематический обзор продемонстрировал умеренную ассоциацию между CAVI и частотой развития ССО, а связь CAVI с общей смертностью в приведенных исследованиях не прослеживалась [20]. В большинстве научных публикаций для азиатской популяции приводятся данные о рекомендуемых точках отсечения значений CAVI в отношении развития ССО: норма – менее 8; пограничный уровень – ≥ 8 и <9 ; патологический уровень – ≥ 9 [14, 21]. В работе К. Kabutoya и К. Kario [22] показаны соотношения CAVI и скорости пульсовой волны на плечелодыжечном участке сосудистого русла ($baPWV$), которая ранее была исследована в ка-

честве ФР развития ССО с нормальным значением менее 14 м/с. Значение baPWV 14 м/с соответствовало, согласно регрессионному уравнению CAVI, 8,303, а baPWV 18 м/с – CAVI 9,059 [22, 23]. Большинство авторов, приводя данные о CAVI, рекомендуют получить дополнительные данные о роли данного показателя в европейской популяции, так как вероятно наличие различий с данными, полученными на жителях азиатского региона.

Увеличение ЖАС приводит к раннему возврату отраженной пульсовой волны, что повышает давление в проксимальном артериальном русле и находит свое отражение в увеличении AI. Данный индекс представляет собой отличную от скоростных показателей (скорость пульсовой волны, CAVI) характеристику ЖАС, полученную путем анализа контура пульсовой волны [24, 25]. В популяционных исследованиях увеличение AI ассоциировалось с увеличением общей смертности и частоты развития ССО у пациентов с АГ, ишемической болезнью сердца и терминальной стадией хронической болезни почек [24, 26]. Е. Patvardhan и соавт. [27] в своем исследовании показали, что AI статистически значимо выше у пациентов, имевших более 5 ФР развития ССО (по сравнению с имеющими менее 3 ФР), и у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ишемическая болезнь сердца, ИМ со стенозом КА более 50%). Показатель AI, по данным ROC-анализа, в этом исследовании продемонстрировал среднюю прогностическую способность в отношении сердечно-сосудистой патологии (AUC=0,604) [27].

В нашей работе продемонстрирована статистически значимая роль CAVI в прогнозировании отнесения пациентов в группу очень высокого риска развития ССО (перенесших ИМ). Увеличение ОШ отнесения пациен-

та в данную группу при увеличении CAVI на единицу составляет 1,417, что хорошо согласуется с данными литературы. По результатам ROC-анализа, прогностическая роль CAVI (AUC=0,70) несколько уступает прогностической роли возраста (AUC=0,75), но превосходит прогностическую роль AI (AUC=0,641). Параметры чувствительности и специфичности для принятых, согласно данным литературы, точек разделения для CAVI, при отнесении пациентов в группу очень высокого риска развития ССО составили 64 и 65% соответственно для CAVI=8 и 31 и 93% – для CAVI=9. При AI более 0,99 с чувствительностью 64% и специфичностью 55% пациент может быть отнесен в группу высокого риска развития ССО.

Выводы

1. Такие показатели жесткости артериальной стенки, как CAVI и AI, у мужчин в возрасте 40–60 лет являются статистически значимыми независимыми маркерами очень высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений.
2. Доля изменчивости вероятности отнесения пациентов в группу очень высокого риска от влияния изученных факторов составляет 31%, а общее качество прогностической модели оценивается как хорошее.
3. Рекомендуемые значения точки отсечения при отнесении пациентов к группе очень высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений для CAVI соответствуют 8,0, а для AI – 0,99.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 20.06.20

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019;140(11):e596–646. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000678
2. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*. 2018;39(33):3021–104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339
3. Chazova I.E., Zhernakova Yu.V. Clinical guidelines Diagnosis and treatment of arterial hypertension. *Systemic Hypertension*. 2019;16(1):6–31. [Russian: Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертонии. Системные гипертензии. 2019;16(1):6–31]. DOI: 10.26442/2075082X.2019.1.190179
4. Shirai K, Utino J, Otsuka K, Takata M. A Novel Blood Pressure-independent Arterial Wall Stiffness Parameter; Cardio-Ankle Vascular Index (CAVI). *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*. 2006;13(2):101–7. DOI: 10.5551/jat.13.101
5. Namba T, Masaki N, Takase B, Adachi T. Arterial Stiffness Assessed by Cardio-Ankle Vascular Index. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20(15):3664. DOI: 10.3390/ijms20153664
6. Shirai K, Hiruta N, Song M, Kurosu T, Suzuki J, Tomaru T et al. Cardio-Ankle Vascular Index (CAVI) as a Novel Indicator of Arterial Stiffness: Theory, Evidence and Perspectives. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*. 2011;18(11):924–38. DOI: 10.5551/jat.7716
7. Vasyuk Yu.A., Ivanova S.V., Shkolnik E.L., Kotovskaya Yu.V., Milyagin V.A., Oleynikov V.E. et al. Consensus of Russian experts on the evaluation of arterial stiffness in clinical practice. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2016;15(2):4–19. [Russian: Васюк Ю.А., Иванова С.В., Школьник Е.Л., Котовская Ю.В., Милиагин В.А., Олейников В.Э. и др. Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2016;15(2):4–19]. DOI: 10.15829/1728-8800-2016-2-4-19
8. Bonarjee VVS. Arterial Stiffness: A Prognostic Marker in Coronary Heart Disease. *Available Methods and Clinical Application*. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2018;5:64. DOI: 10.3389/fcvm.2018.00064
9. Urazalina S.J., Musagalieva A.T., Usaeva G.R., Berkinbaev S.F. Analysis of Relationship Between Parameters of Arterial Stiffness and Lipid Profile in Patients With Metabolic Syndrome. *Kardiologiya*. 2018;58(10):19–26. [Russian: Уразалина С.Ж., Мусагалиева А.Т., Усаева Г.Р., Беркинбаев С.Ф. Сравнительный анализ взаимосвязи параметров жесткости артериальной стенки с показа-

- телями липидного состава крови у пациентов с метаболическим синдромом. Кардиология. 2018;58(10):19-26]. DOI: 10.18087/cardio.2018.10.10181
10. Trifonova S.S., Gaisenok O.V., Sidorenko B.A. Application of methods of assessment of vascular stiffness in clinical practice: the possibility of cardio-ankle vascular index. *Kardiologiya*. 2015;55(4):61-6. [Russian: Трифонова С.С., Гайсенко О.В., Сидоренко Б.А. Применение методов оценки жесткости сосудистой стенки в клинической практике: возможности сердечно-лодыжечного сосудистого индекса. Кардиология. 2015;55(4):61-6]
11. Namekata T, Suzuki K, Ishizuka N, Shirai K. Establishing baseline criteria of cardio-ankle vascular index as a new indicator of arteriosclerosis: a cross-sectional study. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2011;11(1):51. DOI: 10.1186/1471-2261-11-51
12. Park HE, Choi S-Y, Kim MK, Oh B-H. Cardio-ankle vascular index reflects coronary atherosclerosis in patients with abnormal glucose metabolism: Assessment with 256 slice multi-detector computed tomography. *Journal of Cardiology*. 2012;60(5):372-6. DOI: 10.1016/j.jcc.2012.07.005
13. Nakamura K, Tomaru T, Yamamura S, Miyashita Y, Shirai K, Noike H. Cardio-Ankle Vascular Index is a Candidate Predictor of Coronary Atherosclerosis. *Circulation Journal*. 2007;72(4):598-604. DOI: 10.1253/circj.72.598
14. Tanaka A, Tomiyama H, Maruhashi T, Matsuzawa Y, Miyoshi T, Kabutoya T et al. Physiological Diagnostic Criteria for Vascular Failure. *Hypertension*. 2018;72(5):1060-71. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11554
15. Gohbara M, Iwahashi N, Sano Y, Akiyama E, Maejima N, Tsukahara K et al. Clinical Impact of the Cardio-Ankle Vascular Index for Predicting Cardiovascular Events After Acute Coronary Syndrome. *Circulation Journal*. 2016;80(6):1420-6. DOI: 10.1253/circj.CJ-15-1257
16. Sato Y, Nagayama D, Saiki A, Watanabe R, Watanabe Y, Imamura H et al. Cardio-Ankle Vascular Index is Independently Associated with Future Cardiovascular Events in Outpatients with Metabolic Disorders. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*. 2016;23(5):596-605. DOI: 10.5551/jat.31385
17. Satoh-Asahara N, Kotani K, Yamakage H, Yamada T, Araki R, Okajima T et al. Cardio-ankle vascular index predicts for the incidence of cardiovascular events in obese patients: A multicenter prospective cohort study (Japan Obesity and Metabolic Syndrome Study: JOMS). *Atherosclerosis*. 2015;242(2):461-8. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.08.003
18. Chung S-L, Yang C-C, Chen C-C, Hsu Y-C, Lei M-H. Coronary Artery Calcium Score Compared with Cardio-Ankle Vascular Index in the Prediction of Cardiovascular Events in Asymptomatic Patients with Type 2 Diabetes. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*. 2015;22(12):1255-65. DOI: 10.5551/jat.29926
19. Otsuka K, Fukuda S, Shimada K, Suzuki K, Nakanishi K, Yoshiyama M et al. Serial assessment of arterial stiffness by cardio-ankle vascular index for prediction of future cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Hypertension Research*. 2014;37(11):1014-20. DOI: 10.1038/hr.2014.116
20. 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
21. Tanaka A, Tomiyama H, Maruhashi T, Matsuzawa Y, Miyoshi T, Kabutoya T et al. Official Announcement of Physiological Diagnostic Criteria for Vascular Failure from the Japanese Society for Vascular Failure. *Vascular Failure*. 2018;2(2):59-60. DOI: 10.30548/vascfail.2.2_59
22. Kabutoya T, Kario K. Comparative Assessment of Cutoffs for the Cardio-Ankle Vascular Index and Brachial-Ankle Pulse Wave Velocity in a Nationwide Registry: A Cardiovascular Prognostic Coupling Study. *Pulse*. 2018;6(3-4):131-6. DOI: 10.1159/000489604
23. Ohkuma T, Tomiyama H, Ninomiya T, Kario K, Hoshida S, Kita Y et al. Proposed Cutoff Value of Brachial-Ankle Pulse Wave Velocity for the Management of Hypertension. *Circulation Journal*. 2017;81(10):1540-2. DOI: 10.1253/circj.CJ-17-0636
24. Chirinos JA, Kips JG, Jacobs DR, Brumback L, Duprez DA, Kronmal R et al. Arterial Wave Reflections and Incident Cardiovascular Events and Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60(21):2170-7. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.07.054
25. Townsend RR. Arterial Stiffness: Recommendations and Standardization. *Pulse*. 2016;4(1):3-7. DOI: 10.1159/000448454
26. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *European Heart Journal*. 2006;27(21):2588-605. DOI: 10.1093/eurheartj/ehl254
27. Patvardhan E, Heffernan KS, Ruan J, Hession M, Warner P, Karas RH et al. Augmentation Index Derived from Peripheral Arterial Tonometry Correlates with Cardiovascular Risk Factors. *Cardiology Research and Practice*. 2011;2011:1-6. DOI: 10.4061/2011/253758