

КОМПЛЕКСНЫЙ МАРКЕР ДИАГНОСТИКИ ПОВЫШЕННОЙ ЖЕСТКОСТИ АРТЕРИЙ

В.А. Метельская, Н.В. Гомыранова, Е.Б. Яровая, О.М. Драпкина

*ФГБУ «Национальный медицинский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России
101990, г. Москва, Петроверигский пер., 10, стр. 3*

Одним из основных немодифицируемых факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) считается хронологический возраст человека. Наряду с этим есть основания считать, что детерминантой биологического возраста является физиологическое состояние артериальной стенки, а старение сосудов приводит к старению всего организма и развитию ССЗ. **Цель исследования** — формирование комплексного маркера оценки риска наличия жестких артерий у лиц без клинических проявлений атеросклероза. **Материал и методы.** В исследование включены 202 пациента обоего пола в возрасте 25–75 лет (33,2 % мужчин), прошедших амбулаторное обследование в ФГБУ «Национальный медицинский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России (ранее ГНИЦПМ) в 2013–2015 гг. и, по его результатам, не имевших клинических проявлений заболеваний, связанных с атеросклерозом. Жесткость сосудов определяли по скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) методом аппланационной тонометрии. Артерии при СРПВ >10 м/с считали жесткими, при СРПВ ≤ 10 м/с — эластичными. **Результаты.** На основании анализа логистических регрессионных моделей, включающих широкий спектр параметров, выбраны показатели, отражающие наиболее значимые ассоциации с СРПВ: АД (систолическое АД (САД) / диастолическое АД (ДАД)), индекс массы тела (ИМТ), содержание в плазме крови триглицеридов (ТГ) и С-пептида. С помощью ROC-анализа определены их оптимальные пороговые значения: САД/ДАД $> 120/75$ мм рт. ст.; ИМТ $> 26,3$ кг/м²; содержание ТГ $> 1,0$ ммоль/л; С-пептида $> 1,67$ нг/мл. Проведен анализ сочетаний показателей, которые отличают группы с повышенным хронологическим и биологическим возрастом от лиц младшей группы с эластичными артериями. Сформирована балльная шкала, в которой каждому фактору при превышении порогового значения присвоен 1 балл. Определены аналитические характеристики теста, включающего как минимум два показателя и названного комплексным биомаркером: его чувствительность составила 82,7 %, специфичность — 62,3 %, положительная прогностическая ценность — 71,6 %. **Заключение.** Для оценки вероятности ускоренного биологического старения сосудов сформирован комплексный маркер, позволяющий прогнозировать варианты старения сосудов у конкретного пациента и учитывать их при планировании индивидуальных профилактических мероприятий.

Ключевые слова: возраст хронологический, возраст биологический, жесткость артерий, скорость распространения пульсовой волны, комплексный диагностический маркер.

Согласно общепринятой концепции факторов риска развития заболеваний, в основе которых лежит атеросклероз, одним из основных немодифицируемых факторов считается хронологический возраст человека. Наряду с этим накоплены многочисленные данные, которые дают основание считать, что детерминантой

биологического возраста является физиологическое состояние артериальной стенки, а старение сосудов приводит к старению всего организма и развитию сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [1, 2]. Действительно, с увеличением возраста развиваются структурно-функциональные изменения сосудистой стенки,

Метельская Виктория Алексеевна — д-р биол. наук, проф., г.н.с., рук. отдела изучения биохимических маркеров риска хронических неинфекционных заболеваний, e-mail: vmetelskaya@gnicpm.ru

Гомыранова Наталья Вячеславовна — канд. биол. наук, рук. банка биологического материала, e-mail: nvgomyranova@cardio.ru

Яровая Елена Борисовна — д-р физ.-мат. наук, рук. лаборатории биостатистики, e-mail: yarovaya@mech.math.msu.su

Драпкина Оксана Михайловна — д-р мед. наук, проф., чл.-корр. РАН, директор, e-mail: drapkina@bk.ru

что формирует условия, способствующие началу и/или ускоренному развитию ССЗ.

Процесс старения сосудистой стенки отражает биологическое старение в целом и во многом детерминирует функционирование органов и метаболических систем организма. Характеристикой этого процесса является снижение содержания в стенке артерий эластина и увеличение содержания коллагена и количества перекрестных связей в его молекуле, что, в итоге, приводит к повышению артериальной жесткости. Понимание механизмов этих процессов привело к появлению концепции раннего биологического старения (early vascular ageing syndrome, EVA-синдром), которое наблюдается у пациентов с повышенной для их возраста и пола жесткостью сосудистой стенки [3]. Понятие раннего биологического старения относится к лицам с ускоренным старением, которое обусловлено либо наследственными факторами, либо спецификой взаимодействия с окружающей средой, либо морфологическими изменениями в медиальном слое артерий [3, 4]. В связи с этим понимание патофизиологии сосудистого старения и его последствий, а также оценка терапевтических подходов являются актуальной проблемой, которую необходимо решать с целью трансляции новейших достижений в своевременную профилактику ССЗ и реальную клиническую практику.

Критерием сосудистого (биологического) возраста, как уже было сказано, принято считать жесткость артериальной стенки, а ее показателем — скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) [5–7]. Раннее биологическое старение сопряжено с повышенным сердечно-сосудистым риском, а также ассоциируется с когнитивной дисфункцией и другими признаками хронологического старения человека [8]. Более того, имеются данные о существенном вкладе в формирование жестких артерий и развитие EVA-синдрома и негемодинамических факторов, включая нарушения метаболизма глюкозы и липидов, хроническое воспаление и окислительный стресс [9].

Анализ совокупности данных литературы и результатов проведенных нами сравнительных исследований в группах лиц без клинических проявлений атеросклероза, но различающихся по хронологическому и биологическому возрасту, показал, что, действительно, наряду с увеличением жесткости значимый вклад в формирование возрастных изменений сосудистой стенки вносят нарушения функционирования важнейших метаболических систем организма [9–12]. В частности, нами установлено, что жесткость сосудов у молодых людей (ускоренное, или преждевременное биологическое старение) ассоциируется с повышенным уровнем артериального давления

(АД), избыточной массой тела, атерогенными сдвигами в липидном спектре, нарушениями углеводного обмена в виде повышенной концентрации С-пептида и сниженной чувствительности тканей к инсулину, а также начальными проявлениями хронического воспаления артериальной стенки и склонностью к тромбообразованию. Эластичность сосудистой стенки у лиц старшего возраста сопряжена с низким уровнем триглицеридов (ТГ) и холестерина (ХС) липопротеинов очень низкой плотности и сохраняется несмотря на незначительное увеличение уровня глюкозы и гликированного гемоглобина (HbA1c), а также более выраженное хроническое воспаление и тромбообразование. Жесткость артериальной стенки в старшем возрасте (сочетание хронологического и биологического старения) ассоциируется с проатерогенными изменениями субфракционного спектра апо В-содержащих липопротеинов, гипергликемией, повышенным содержанием HbA1c, С-пептида и, как следствие, развитием инсулинрезистентности. Иными словами, биологический возраст сосудов определяется совокупностью метаболических (биохимических) процессов, протекающих в организме, и физиологическими особенностями функционирования артериальной стенки [11–13].

Эти данные послужили основанием для поиска интегрированной совокупности показателей, которые можно было бы использовать в качестве биомаркеров сосудистого старения. В связи с этим целью работы явилось формирование комплексного маркера оценки риска наличия жестких артерий, включающего данные клинико-инструментального обследования пациента и ключевые циркулирующие параметры, характеризующие состояние метаболизма тех систем, атеротромбогенные изменения в которых вовлечены в процессы сосудистого старения, связанного или не связанного с хронологическим возрастом человека.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование открытое, одномоментное, выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «Национальный медицинский центр терапии и профилактической медицины» (ранее ГНИЦПМ) Минздрава России (№ 06-01/13). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных. В исследование включены 202 пациента обоего пола в возрасте 25–75 лет (68 мужчин и 134 женщины), прошедшие амбулаторное обследование в ФГБУ ГНИЦПМ Минздрава

России в 2013–2015 гг. и, по его результатам, не имевшие клинических проявлений заболеваний, связанных с атеросклерозом, не получавшие регулярной терапии сердечно-сосудистыми препаратами и соответствующие критериям включения и исключения.

Набор пациентов и клинико-инструментальное обследование выполнены в Отделе профилактики возраст-ассоциированных заболеваний ФГБУ ГНИЦПМ Минздрава России. На этапе скрининга проводили сбор анамнестических данных, физикальный осмотр врача, общий анализ крови. При включении в исследование измеряли рост и вес пациентов, рассчитывали индекс массы тела (ИМТ), оценивали статус курения, измеряли АД, частоту сердечных сокращений. Критерии включения и невключения в исследование описаны в работах [14, 15].

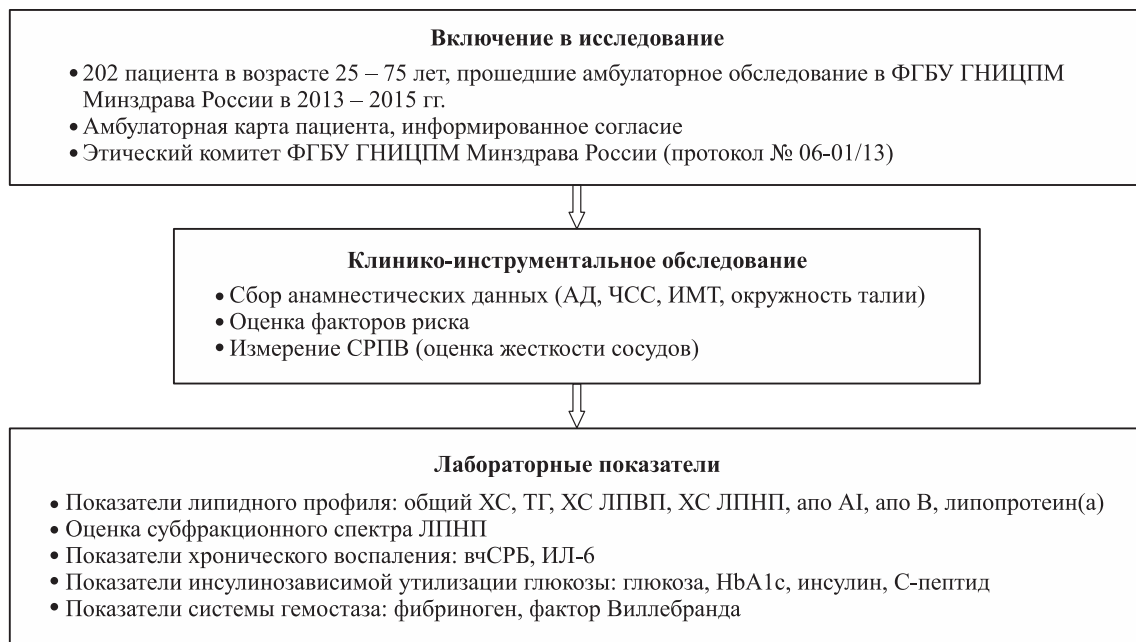
Жесткость сосудов определяли по СРПВ на приборе SphygmoCor (AtCorMedical, Австралия) с помощью метода аппланационной тонометрии [16]. Жесткими считали артерии при СРПВ > 10 м/с, эластичными – при СРПВ ≤ 10 м/с [17]. Концентрацию биохимических показателей, характеризующих спектр липопротеинов плазмы крови (содержание общего ХС, ТГ, ХС липопротеинов высокой (ЛПВП) и низкой (ЛПНП) плотности, липопротеина(а), апопротеинов AI и B), показатели инсулинозависимой утилизации глюкозы (уровень глюкозы, инсулина, С-пептида), а также параметры системы гемостаза и хронического воспаления

(высокочувствительный С-реактивный белок, вчСРБ) определяли с помощью стандартных лабораторных методик на биохимических автоанализаторах («Сапфир» или ARCHITECT i2000sr), используя реактивы фирм «ДиаС» (Германия) или Abbott (США) соответственно.

Для оценки вероятности наличия жестких артерий на основании комплекса биохимических показателей крови применяли логистическую регрессию с определением отношения шансов (ОШ) в однофакторных и многофакторных моделях. Чувствительность и специфичность маркеров определяли при помощи ROC-анализа. Уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Дизайн исследования представлен на рисунке, а основные клинико-антропометрические данные по всей когорте ($n = 202$) приведены в табл. 1. Средний возраст участников составил $48,5 \pm 12,8$ года; мужчин было 33,2%. Более подробно эти данные изложены в работах [11, 14]. Исходя из того, что биологический возраст сосудов соответствует степени жесткости артериальной стенки (молодые сосуды, эластичные – СРПВ ≤ 10 м/с; старые сосуды, жесткие – СРПВ > 10 м/с), сформированы 4 группы обследованных (табл. 2): 1-я – младшие с эластичными сосудами ($n = 56$), 2-я – младшие с жесткими сосудами ($n = 30$), 3-я – старшие с



Дизайн исследования

эластичными сосудами ($n = 39$), 4-я — старшие с жесткими сосудами ($n = 77$).

Проведенный ранее анализ взаимосвязи между хронологическим (годы) и биологическим (СРПВ) возрастом, с одной стороны, и уровнем циркулирующих маркеров функциональной активности различных метаболических систем, с другой [11, 12], позволил заключить, что жесткость артериальной стенки у лиц младшего возраста сопряжена с более атерогенным спектром липопротеинов, чем у людей того же возраста с эластичными сосудами. У лиц старшего возраста эластичность артериальной стенки ассоциируется с меньшим, чем у лиц с жесткими сосудами, содержанием ТГ, но с увеличенным уровнем липопротеина(а). С повышенной жесткостью артериальной стенки в молодом возрасте ассоциируются и нарушения углеводного обмена в виде гипергликемии, большей концентрации С-пептида и индекса инсулинрезистентности НОМА-IR. Увеличение СРПВ независимо от хронологического возраста связано с начальными проявлениями хронического воспаления артериальной стенки и склонностью к тромбообразованию. Кроме того, обнаружена возрастная специфика корреляций СРПВ с метаболическими показателями и факторами риска ССЗ в зависимости от хронологического возраста [13].

Отбор показателей, позволяющих детерминировать жесткость артериальной стенки у лиц, различающихся по хронологическому возрасту, осуществляли с использованием нескольких подходов: 1) построение ROC-кривых и определение пороговых значений для значимых показателей; 2) проведение однофакторного и многофакторного анализа методом логистической регрессии с определением ОШ наличия жестких сосудов; 3) формирование комплексного маркера.

Построены и проанализированы логистические регрессионные модели, включающие широкий спектр параметров [18]; на основании полученных результатов выбраны показатели, отражающие наиболее значимые ассоциации с СРПВ. Они включали величину АД (САД/ДАД), ИМТ, содержание ТГ и С-пептида. ROC-анализ позволил определить оптимальные пороговые значения для этих показателей. Согласно полученным данным, о наличии жестких артерий (СРПВ >10 м/с) свидетельствуют: повышенный уровень САД — с вероятностью 67,8 % (площадь под кривой (AUC) составила 0,678; 95%-й доверительный интервал (95 % ДИ) 0,605–0,752) и повышенный уровень ДАД — с вероятностью 63,8 % (AUC = 0,638; 95 % ДИ 0,562–0,714). Для САД при равных чувствительности и специфичности (62 %) пороговое зна-

Таблица 1

Клинико-антропометрическая характеристика обследуемой когорты

Показатель	Вся когорта	Младшие (≤ 45 лет), $n = 86$	Старшие (> 45 лет), $n = 116$
Возраст, лет	48,5 $\pm$ 12,8	37 (23–45)	56* (46–76)
Количество мужчин (%)	68 (33,2)	34 (39,5)	34 (29,3)
Количество женщин (%)	134 (66,8)	52 (60,5)	82 (70,7)
СРПВ, м/с	10,5 $\pm$ 2,7	9,2 (5,4–13,7)	11,0* (6,7–22,7)
САД, мм рт. ст.	122,4 $\pm$ 16,7	113 (91–170)	123* (90,6–185)
ДАД, мм рт. ст.	76,5 $\pm$ 10,3	73 (55–100)	78* (55–110)
ИМТ, кг/м ²	27,3 $\pm$ 5,5	25,0 (17,0–40,0)	27,4* (18,0–45,1)

Примечание. Данные по всей когорте представлены в виде среднего арифметического и среднеквадратического отклонения, по группам младших и старших — в виде медианы, минимального и максимального значения; номинальные данные представлены в виде n (%); количественные показатели младшей и старшей групп сравнивали с помощью критерия Манна – Уитни, номинальные — с помощью критерия χ^2 .

* Отличие от величины соответствующего показателя младших статистически значимо при $p < 0,05$.

Таблица 2

Распределение обследованной когорты в зависимости от возраста и СРПВ

Показатель	Группа младшие		Группа старшие	
	с эластичными сосудами	с жесткими сосудами	с эластичными сосудами	с жесткими сосудами
Возраст, лет	35 $\pm$ 6,4	38 $\pm$ 5,7	57 $\pm$ 7,1	58 $\pm$ 8,3
СРПВ, м/с	8,1 $\pm$ 1,16	11,0 $\pm$ 0,92	8,8 $\pm$ 0,92	12,8 $\pm$ 2,43

Таблица 3

Отношение шансов наличия жестких артерий (СРПВ >10 м/с)
в моделях логистической регрессии для всей когорты

Фактор	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОШ (95 % ДИ)	<i>p</i>	ОШ (95 % ДИ)	<i>p</i>
САД > 120 мм рт. ст.	3,50 (1,24–9,89)	0,0161	1,53 (0,28–8,42)	0,617
ДАД > 75 мм рт. ст.	3,17 (1,13–8,90)	0,0255	1,98 (0,33–11,96)	0,447
ИМТ > 26,3 кг/м ²	3,27 (1,16–9,27)	0,0231	0,442 (0,08–2,46)	0,343
Содержание ТГ >1,0 ммоль/л	10,79 (3,39–34,39)	0,000	10,12 (2,04–50,25)	0,004
Содержание С-пептида >1,67 нг/мл	4,53 (1,57–13,11)	0,005	1,77 (0,40–7,88)	0,448

Таблица 4

Распределение пациентов, различающихся по СРПВ
в зависимости от количества баллов для всей когорты

СРПВ	Суммарный балл				
	0	1	2	3	4
≤10 м/с	37,5 %	23,8 %	13,8 %	15,0 %	10,0 %
>10 м/с	8,0 %	9,3 %	20,0 %	33,3 %	29,3 %

чение составило 120 мм рт. ст., для ДАД (чувствительность и специфичность равны 59 %) – 75 мм рт. ст. Увеличение ИМТ с вероятностью 69,1 % (AUC = 0,691; 95 % ДИ 0,616–0,766) ассоциируется с СРПВ >10 м/с. При равенстве чувствительности и специфичности (64 %) пороговое значение для ИМТ составило 26,3 кг/м². Повышенный уровень ТГ с вероятностью 72,8 % (AUC = 0,728; 95 % ДИ 0,657–0,799) сопряжен с СРПВ >10 м/с. При равных чувствительности и специфичности (71,5 %) пороговое значение для ТГ составило 1,0 ммоль/л. И, наконец, увеличение содержания С-пептида с вероятностью 71,3 % (AUC = 0,713; 95 % ДИ 0,632–0,793) свидетельствует о наличии жестких артерий. При равных чувствительности и специфичности (67 %) пороговое значение для С-пептида оказалось равным 1,67 нг/мл.

Таким образом, в результате ROC-анализа определены пороговые значения тех показателей, которые детерминируют риск наличия повышенной артериальной жесткости. Это позволило оценить вклад каждого показателя (независимой переменной) в детерминацию риска наличия жестких артерий (однофакторная модель) и определить, какие показатели вносят совокупный вклад в величину такого риска (многофакторная модель). По данным однофакторного анализа (табл. 3) вероятность наличия жестких

артерий статистически значимо ассоциируется с повышенным АД, наличием избыточной массы тела, мягкой гипертриглицеридемией и увеличением концентрации С-пептида. При многофакторном анализе значимость сохранилась только для уровня ТГ >1,0 ммоль/л – вероятность иметь СРПВ >10 м/с в 10 раз выше, чем при более низком содержании ТГ.

На следующем этапе проведен анализ сочетаний показателей, которые в той или иной степени отличают группы с повышенным хронологическим и биологическим возрастом сосудов от лиц младшей группы с эластичными артериями. С этой целью сформирована балльная шкала, в которой каждому фактору при превышении уровня порогового значения (вычисленного с помощью ROC-анализа) присвоен 1 балл: АД (САД > 120 и/или ДАД > 75 мм рт. ст.); ИМТ > 26,3 кг/м²; концентрация в плазме крови ТГ > 1,0 ммоль/л; содержание в плазме крови С-пептида > 1,67 нг/мл. В противном случае фактору присваивали 0 баллов.

Согласно приведенным в табл. 4 результатам сочетание двух и более факторов свидетельствует о повышенном риске наличия жестких артерий. С помощью ROC-анализа определены аналитические характеристики теста, включающего как минимум 2 показателя и названного комплексным биомаркером (КМ): его чувствительность составила 82,7 %, специфичность – 62,3 %, положительная прогностическая ценность оказалась равной 71,6 %.

ОБСУЖДЕНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания продолжают лидировать в качестве причины смерти и потери трудоспособности во всем мире [19, 20]. Именно поэтому не теряет актуальности необ-

ходимость разработки, внедрения и использования адекватных неинвазивных диагностических тестов для выявления ССЗ, стратификации риска их развития, своевременной профилактики и лечения [21, 22].

Еще несколько лет назад возраст-ассоциированные структурные и функциональные нарушения артерий считали нормальным, естественным проявлением хронологического старения, однако с появлением сведений о том, что эти нарушения усиливаются при сочетании с уже имеющимся у пациента ССЗ или их факторами риска, данная концепция претерпела изменения [23–25]. В настоящее время жесткость артериальной стенки рассматривают в качестве промежуточной кардиоваскулярной конечной точки. Действительно, жесткость сосудистой стенки является независимым маркером риска ССЗ и отражает несоответствие между хронологическим и биологическим возрастом крупных магистральных артерий с точки зрения появления более высокого сердечно-сосудистого риска по сравнению с процессом нормального сосудистого старения, которое реализуется на несколько лет позже [26]. Очевидно, назрела необходимость разработки инструментов или маркеров, которые бы позволили идентифицировать пациентов высокого риска увеличения жесткости артериальной стенки до появления клинически значимых осложнений.

Настоящее исследование предпринято с целью поиска ответа на два важнейших вопроса: 1) нарушения каких метаболических путей связаны с повышенной СРПВ, т.е. преждевременным старением сосудов у людей моложе 45 лет; 2) какие особенности функционирования метаболических систем способствуют сохранению эластичности сосудов ($\text{СРПВ} \leq 10$ м/с) у людей старшей возрастной группы (46 лет и старше). Иными словами, планировалось изучить, связаны ли биохимические маркеры атерогенных нарушений (дислипидемия, инсулинрезистентность, хроническое воспаление и повышенная склонность к тромбообразованию) с биологическим (структурно-функциональным) возрастом сосудов и хронологическим возрастом человека в когорте лиц без клинических проявлений атеросклероза, а также выяснить возможность использования их сочетаний (комплексов) в качестве биомаркеров сосудистого старения.

Для ответа на вопрос о вкладе основных традиционных факторов риска ССЗ, ряда биохимических показателей крови и их комбинаций в детерминацию вероятности повышенной скорости пульсовой волны были проанализированы математические модели, а также сформирован комплексный маркер (КМ), позволяю-

щий оценивать состояние сосудистой стенки до проведения клинко-инструментальных исследований; с помощью ROC-анализа определены пороговые значения факторов, входящих в КМ. Установлено, что сочетание двух и более показателей, составляющих КМ, уровень которых выше соответствующих пороговых значений, свидетельствует о повышенной жесткости артериальной стенки с довольно высокой чувствительностью (82,7 %) и вполне удовлетворительной специфичностью (62,3 %); правильность прогноза достигает 71,6 %. Предложенный КМ, включающий контроль САД, ДАД, ИМТ, уровня ТГ и С-пептида, целесообразно использовать при прогнозировании вариантов старения сосудов у конкретного пациента для учета обнаруженных нарушений при планировании индивидуальных профилактических мероприятий.

Обращает на себя внимание, что из широкого спектра исследуемых клинических и биохимических показателей в состав КМ вошли простейшие параметры, доступные для рутинного определения; исключение составляет лишь С-пептид (фрагмент молекулы проинсулина, предшественника инсулина) [27], который не входит в число стандартно определяемых в лаборатории показателей. В то же время измерение концентрации С-пептида в плазме крови обладает рядом преимуществ по сравнению с определением содержания инсулина: так, период полураспада С-пептида больше, чем инсулина, поэтому его уровень можно считать более стабильным индикатором секреции инсулина. Стоит отметить и возможность расчета индекса инсулинрезистентности, используя содержание С-пептида; при этом, как было показано, показатели НОМА-IR и НОМА-СР хорошо коррелируют между собой [28]. Обоснованием включения С-пептида в КМ могут служить и данные литературы о том, что к факторам, связанным с повышенной жесткостью сосудов, наряду с гиперхолестеринемией, дисфункцией эндотелия и инсулинрезистентностью относят и повышенный уровень С-пептида [29].

Анализируя синдром раннего сосудистого старения, способы его диагностики, многообещающими можно считать и новейшие данные о противоположном фенотипе синдрома раннего сосудистого старения, а именно, о так называемом здоровом сосудистом старении (healthy vascular aging, HVA) или даже супернормальном сосудистом старении (super normal vascular aging, SUPERNOVA) [22]. Кстати, по-видимому, именно такой фенотип обнаружен в настоящей работе у лиц старше 45 лет с эластичными сосудами. Таким образом, изучение и понимание защитных механизмов, обеспечивающих замед-

ленное биологическое старение по сравнению с хронологическим, становится мощным потенциалом для поиска и апробации простых надежных инструментов, позволяющих обнаруживать на доклинической стадии метаболические нарушения, которые, возможно, предшествуют развитию жесткости артериальной стенки, а также для разработки новых мишеней как общего антиатерогенного воздействия, так и специфической антивозрастной терапии, зависящих или не зависящих от хронологического возраста.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lim M.A. Arterial compliance in the elderly: its effect on blood pressure measurement and cardiovascular outcomes // Clin. Geriatr. Med. 2009. Vol. 25. P. 191–205. doi: 10.1016/j.cger.2009.01.001
2. Vlachopoulos C., Aznaouridis K., Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis // J. Am. Coll. Cardiol. 2010. Vol. 55, N 13. P. 1318–1327. doi: 10.1016/j.jacc.2009.10.061
3. Nilsson P.M. Early vascular aging syndrome: background and proposed definitions // Clin. Invest. 2011. Vol. 1, N 11. P. 1523–1531. doi: 10.4155/CLI.11.141
4. Cunha P.G., Boutouyrie P., Nilsson P.M., Laurent S. Early vascular ageing (EVA): Definitions and clinical applicability // Curr. Hypertens. Rev. 2017. Vol. 13, N 1. P. 8–15. doi: 10.2174/1573402113666170413094319
5. Reneman R.S., Meinders J.M., Hoeks A.P.G. Non-invasive ultrasound in arterial wall dynamics in humans: what have we learned and what remains to be solved // Eur. Heart J. 2005. Vol. 26. P. 960–966. doi:10.1093/eurheartj/ehi177
6. Gujral D.M., Shah B.N., Chahal N.S., Bhattacharyya S., Senior R., Harrington K.J., Nutting C.M. Arterial Stiffness as a Biomarker of Radiation-Induced Carotid Atherosclerosis // Angiology. 2016. Vol. 67, N 3. P. 266–271. doi: 10.1177/0003319715589520
7. Meyer M.L., Tanaka H., Palta P., Cheng S., Gouskova N., Aguilar D. Correlates of segmental pulse wave velocity in older adults: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study // Am. J. Hypertens. 2016. Vol. 29, N 1. P. 114–122. doi: 10.1093/ajh/hpv079
8. Nilsson P.M., Boutouyrie P., Cunha P., Kotsis V., Narkiewicz K., Parati G., Rietzschel E., Scuteri A., Laurent S. Early vascular ageing in translation: from laboratory investigations to clinical applications in cardiovascular prevention // J. Hypertens. 2013. Vol. 31, N 1. P. 1517–1526. doi: 10.1097/HJH.0b013e328361e4bd
9. Cameron J.D., Cruickshank J.K. Glucose, insulin, diabetes and mechanisms of arterial dysfunction // Clin. Experim. Pharmacol. Physiol. 2007. Vol. 34. P. 677–682. doi: 10.1111/j.1440-1681.2007.04659.x
10. Urbina E.M., Gao Z., Khoury P.R., Martin L.J., Dolan L.M. Insulin resistance and arterial stiffness in healthy adolescents and young adults // Diabetologia. 2012. Vol. 55, N 3. P. 625–631. https://doi.org/10.1007/s00125-011-2412-1
11. Гомыранова Н.В., Метельская В.А., Ткачева О.Н., Озерова И.Н., Перова Н.В., Стражеско И.Д. Биохимические маркеры атерогенных нарушений в системе липопротеидов: связь с биологическим и хронологическим старением сосудов // Атеросклероз и дислипидемии. 2014. № 4. С. 14–19.
12. Гомыранова Н.В., Метельская В.А., Ткачева О.Н., Озерова И.Н., Перова Н.В., Александрович О.В. Исследование взаимосвязи показателей жесткости артерий с биохимическими факторами атеротромбоза у лиц разного возраста // Кардиоваскуляр. терапия и профилактика. 2015. Т. 14, № 3. С. 65–69. doi: 10.15829/1728-8800-2015-3-65-69
13. Гомыранова Н.В., Перова Н.В., Александрович О.В., Евстафьева О.Л., Метельская В.А. Корреляты скорости распространения пульсовой волны с факторами риска атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета // Профилактикт. медицина. 2017. Т. 20, № 3. С. 28–33. doi: 10.17116/profmed201720328-33
14. Стражеско И.Д., Ткачева О.Н., Акашева Д.У., Дудинская Е.Н., Агальцов М.В., Кругликова А.С., Браилова Н.В., Пыхтина В.С., Плохова Е.В., Шарашкина Н.В., Исайкина О.Ю., Выгодин В.А., Бойцов С.А. Взаимосвязь между различными структурно-функциональными характеристиками состояния артериальной стенки и традиционными факторами кардиоваскулярного риска у здоровых людей разного возраста. Часть I // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2016. Т. 12, № 2. С. 118–128. doi: 10.20996/1819-6446-2016-12-2-118-128
15. Стражеско И.Д., Ткачева О.Н., Акашева Д.У., Дудинская Е.Н., Агальцов М.В., Кругликова А.С., Браилова Н.В., Пыхтина В.С., Плохова Е.В., Шарашкина Н.В., Исайкина О.Ю., Выгодин В.А., Бойцов С.А. Взаимосвязь между различными структурно-функциональными характеристиками состояния артериальной стенки и традиционными факторами кардиоваскулярного риска у здоровых людей разного возраста. Часть II // Там же. С. 244–252. doi: 10.20996/1819-6446-2016-12-3-244-252
16. Милиагин В.А., Комиссаров В.Б. Современные методы определения жесткости сосудов // Артериальная гипертензия. 2010. Т. 16, № 2. С. 134–143. https://doi.org/10.18705/1607-419X-2010-2-
17. Van Bortel L.M., Laurent S., Boutouyrie P., Chowienczyk P., Cruickshank J.K., de Backer T., Filipovsky J., Huybrechts S., Mattace-Raso F.U., Protogerou A.D., Schillaci G., Segers P., Vermeersch S., Weber T. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity // J. Hypertens. 2012. Vol. 30, N 3. P. 445–448. doi: 10.1097/HJH.0b013e32834fa8b0
18. Гомыранова Н.В. Изучение взаимосвязи биохимических маркеров атерогенных нарушений с биологическим и хронологическим старением сосудов: автореф. дис. ... канд. биол. наук. М., 2018. 25 с.
19. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Демографические тенденции в Российской Федерации: вклад болезней системы кровообращения // Кардиоваскуляр. терапия и профилактика. 2015. Т. 11, № 1. С. 5–10.
20. Шальнова С.А., Драпкина О.М. Тренды смертности от болезней системы кровообращения и злокачественных новообразований у российских

- мужчин и женщин 2000–2016 гг. // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2019. Т. 15, № 1. С. 77–83. doi: 10.20996/1819-6446-2019-15-1-77-83
21. **Fuster V.** Global burden of cardiovascular disease: time to implement feasible strategies and to monitor results // J. Am. Coll. Cardiol. 2014. Vol. 64. P. 520–522. doi: 10.1016/j.jacc.2014.06.1151
22. **Nilsson P.M.** Early vascular ageing in hypertension // Front. Cardiovasc. Med. 2020. Vol. 7. P. 6. doi: 10.3389/fcvm.2020.00006
23. **Cavalcante J.L., Lima J.A., Redheuil A., Al-Mallah M.H.** Aortic stiffness: current understanding and future directions // J. Am. Coll. Cardiol. 2011. Vol. 57. P. 1511–1522. doi: 10.1016/j.jacc.2010.12.017
24. **Palombo C., Kozakova M.** Arterial stiffness, atherosclerosis and cardiovascular risk: pathophysiologic mechanisms and emerging clinical indications // Vasc. Pharmacol. 2016. Vol. 77. P. 1–7. doi: 10.1016/j.vph.2015.11.083
25. **Hwang I.-C., Jin K.N., Kim H.-L., Kim Y.N., Im M.S., Lim W.H., Seo J.B., Kim S.H., Zo J.H., Kim M.A.** Additional prognostic value of brachial-ankle pulse wave velocity to coronary computed tomography angiography in patients with suspected coronary artery disease // Atherosclerosis. 2018. Vol. 268. P. 127–137. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.11.026
26. **Nilsson P.M.** Early vascular ageing as a new model to understand hypertension and arterial disease // Cardiovasc. Endocrinol. Metab. 2016. Vol. 5, N 4. P. 133–136. doi: 10.1097/XCE.0000000000000099
27. **Usarek M., Bryla J.** Pleiotropic action of proinsulin C-peptide // Postepy Hig. Med. Dosw. 2012. Vol. 66. P. 135–145. doi: 10.5604/17322693.986169
28. **Li X., Zhou Z.G., Qi H.Y., Chen X.Y., Huang G.** Replacement of insulin by fasting C-peptide in modified homeostasis model assessment to evaluate insulin resistance and islet β cell function // J. Central. South Univers. 2004. Vol. 29, N 4. P. 419–423. doi: 10.1007/s11595-004-0000-0
29. **Seifalian A.M., Filippatos T.D., Joshi J., Mikhailidis D.P.** Obesity and arterial compliance alterations // Curr. Vasc. Pharmacol. 2010. Vol. 8, N 2. P. 155–168. doi: 10.2174/157016110790886956

A NEW COMPLEX MARKER FOR ELEVATED ARTERIAL STIFFNESS ESTIMATION

V.A. Metelskaya, N.V. Gomyranova, E.B. Yarovaya, O.M. Drapkina

National Medical Research Center of Therapy and Preventive Medicine
101990, Moscow, Petroverigsky lane, 10, bldg. 3

Age is one of the well known strongest risk factors of cardiovascular diseases (CVD). At the same time, vessel age or arterial wall stiffness is one of the major determinants of so called biological age. Aim of the study was basing on the earlier obtained data to create a new complex marker for non-invasive estimation of elevated arterial stiffness. **Material and methods.** Totally 202 subjects (33.2 % men) aged 25–75, who according to ambulatory check-up at the National Research center for Preventive Medicine were free of atherosclerosis-related diseases, were included into the study. Pulse wave velocity (PWV) > 10 m/s was used as a measure of arterial stiffness. Blood biochemical parameters were measured by standard methods. **Results.** Preliminary analysis of mathematical models including various biochemical markers and clinical parameters allowed us to select the most significant variables associated with PWV: blood pressure (both systolic and diastolic, SBP and DBP, respectively), body mass index (BMI), triglyceride (TG), and C-peptide content. ROC-analysis gave their optimal cut-off points: SBP/DBP $> 120/75$ mm Hg; BMI > 26.3 kg/m²; blood plasma TG content > 1.0 mmol/l; C-peptide content > 1.67 ng/ml. These variables were combined as a complex marker (CM). A special score was generated: if any of these parameters exceeded the threshold value, it was assigned 1 point. It turned out that the combination of at least two variables indicates an elevated arterial stiffness. Analytical characteristics of CM were determined. **Conclusion.** To estimate the probability to have elevated arterial stiffness, indicating on accelerated biological ageing, a new biomarker was created with the sensitivity of 82.7 %, specificity – 62.3 %, and correct prognosis of 71.6 %.

Keywords: chronological age, biological age, arterial stiffness, pulse wave velocity, complex diagnostic marker.

Статья поступила 10 марта 2020 г.
Принята к печати 17 марта 2020 г.