

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 577.121:616.12-008.331

Оценка метаболического бремени в свете концепции сосудистого старения при артериальной гипертензии (исследование трудоспособного населения крупного промышленного центра)

Л. И. Малинова, П. В. Долотовская, Н. В. Фурман,
С. Н. Толстов, В. А. Клочков, Т. П. Денисова
Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Саратовский государственный медицинский университет
имени В. И. Разумовского» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, Саратов, Россия

Контактная информация:
Малинова Лидия Игоревна,
ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ
им. В. И. Разумовского» Минздрава
России,
ул. Большая Казачья, д. 112,
г. Саратов, Россия, 410012.
Тел.: 8 (8452) 27–33–70.
E-mail: malinova.li@staff.sgm.ru

*Статья поступила в редакцию
29.12.22 и принята к печати 16.01.23.*

Резюме

Цель исследования — провести оценку метаболического бремени в свете концепции сосудистого старения при артериальной гипертензии (АГ) на основе обследования трудоспособного населения крупного промышленного центра. **Материалы и методы.** Проведено сплошное нерандомизированное кросс-секционное исследование, субъектом которого являлись работники двух средних предприятий производственно-коммерческой направленности ($n = 547$). Всем обследуемым проводилось формализованное врачебное анкетирование, направленное на выявление кардиоваскулярных факторов риска, симптомов и признаков сердечно-сосудистой патологии, определение уровня артериального давления (АД), сыровоточных уровней общего холестерина, холестерина липопротеинов высокой плотности, холестерина липопротеинов низкой плотности, триглицеридов, глюкозы, креатинина, мочевины, мочевого кислоты. Рассчитывались величины 10-летнего риска фатальных сердечно-сосудистых событий, общего сердечно-сосудистого риска, сосудистого возраста, а также метаболического бремени. **Результаты.** В сформированной выборке величина метаболического бремени варьировала от 0,00 (0,00; 28,57) % у обследованных с пониженным АД (не получающих антигипертензивную терапию) до 42,86 (42,86; 57,14) % у пациентов с АГ 3-й степени. Установлено наличие положительных связей между величиной метаболического бремени, уровнем систолического АД ($R = 0,432$; $p < 0,01$), диастолического АД ($R = 0,360$; $p < 0,01$), 10-летним риском фатальных сердечно-сосудистых событий ($R = 0,777$; $p < 0,01$) и общим сердечно-сосудистым риском ($R = 0,781$; $p < 0,01$). Пациенты с АГ, достигшие целевых значений АД, отличались от лиц с аналогичным уровнем АД более высокими значениями метаболического бремени ($p < 0,05$). **Заключение.** АГ ассоциирована с повышением метаболического бремени, независимо от достигнутого на фоне лечения уровня АД. Оценка метаболического бремени может быть полезна для выявления потенциально неблагоприятных фенотипов АГ.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, сосудистое старение, метаболическое бремя, оценка кардиоваскулярного риска

Для цитирования: Малинова Л. И., Долотовская П. В., Фурман Н. В., Толстов С. Н., Ключков В. А., Денисова Т. П. Оценка метаболического бремени в свете концепции сосудистого старения при артериальной гипертензии (исследование трудоспособного населения крупного промышленного центра). Артериальная гипертензия. 2023;29(1):24–37. doi:10.18705/1607-419X-2023-29-1-24-37

Estimation of metabolic burden within the concept of vascular ageing in hypertension (a study of the able-bodied population of a large industrial center)

L. I. Malinova, P. V. Dolotovskaya, N. V. Furman, S. N. Tolstov, V. A. Klochkov, T. P. Denisova
V. I. Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russia

Corresponding author:

Lidia I. Malinova,
V. I. Razumovsky Saratov State Medical University,
112 Bolshaya Kazachya str., Saratov, 410012 Russia.
Phone: 8 (8452) 27–33–70.
E-mail: malinova.li@staff.sgm.ru

Received 29 December 2022;
accepted 16 January 2023.

Abstract

The objective of the study was to assess the metabolic burden within the concept of vascular ageing in hypertension (HTN) based on the results the able-bodied population study of a large industrial center. **Design and methods.** A continuous non-randomized cross-sectional study was performed, it included the employees of two medium-sized industrial and commercial enterprises ($n = 547$). All subjects underwent a formalized medical questionnaire aimed at identifying cardiovascular risk factors, symptoms and signs of cardiovascular pathology, measuring blood pressure (BP), serum levels of total cholesterol, high-density lipoproteins cholesterol, low-density lipoproteins cholesterol, triglycerides, glucose, creatinine and uric acid. Values for 10-year risk of fatal cardiovascular events, total cardiovascular risk, vascular age, and metabolic burden were calculated. **Results.** In the formed sample, the metabolic burden varied from 0.00 (0.00; 28.57) % in patients with low BP (without antihypertensive medication) to 42,86 (42,86; 57,14) % in patients with the 3rd degree HTN. Positive relationships were found between the magnitude of the metabolic burden, the level of systolic BP ($R = 0,432$; $p < 0,01$), diastolic BP ($R = 0,360$; $p < 0,01$), 10-year risk of fatal cardiovascular events ($R = 0,777$; $p < 0,01$) and total cardiovascular risk ($R = 0,781$; $p < 0,01$). Patients with HTN who achieved target BP differed from those with similar BP levels by higher metabolic burden values ($p < 0,05$). **Conclusions.** HTN is associated with an increase in metabolic burden, regardless of BP level achieved during treatment. Metabolic burden assessment may be useful in identifying potentially unfavorable HTN phenotypes.

Key words: hypertension, vascular ageing, metabolic burden, cardiovascular risk assessment

For citation: Malinova LI, Dolotovskaya PV, Furman NV, Tolstov SN, Klochkov VA, Denisova TP. Estimation of metabolic burden within the concept of vascular ageing in hypertension (a study of the able-bodied population of a large industrial center). Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2023;29(1):24–37. doi:10.18705/1607-419X-2023-29-1-24-37

Введение

Оценка сердечно-сосудистого риска, наряду с определением уровня повышения артериального давления (АД), является важнейшим этапом определения индивидуального прогноза и тактики ведения пациента с артериальной гипертензией (АГ). В настоящее время понятие «сосудистый возраст» достаточно прочно вошло в практику врача-кардиолога, как хороший инструмент объективизации общего сердечно-сосудистого риска для пациента [1]. Действительно, для пациента гораздо понятнее звучит положение о том, что «ваши сосуды старше, чем ваш календарный возраст», нежели «риск развития сердечно-сосудистого заболевания у вас 5%». Однако применение привычных инструментов рискметрии (шкал SCORE) имеет ограничения. Так, отнесение пациента в категорию высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска (ССР) может носить категориальный характер. Например, пациенты со «значимым повышением какого-либо фактора риска» (систолическое АД (САД) > 180 мм рт. ст.) или больные «сахарным диабетом без поражения органов-мишеней при его давности менее 10 лет» относятся к категории высокого ССР, а лица с «установленным сердечно-сосудистым заболеванием атеросклеротического генеза на основании клинических данных или эквивалентных результатов визуализации» — к категории очень высокого ССР [2].

С другой стороны, известно, что биологический возраст индивидуума может подчас существенно различаться с паспортным, при этом процесс старения характеризуется так называемой гетеротопностью, то есть его скорость в различных органах и тканях разная [3, 4]. Таким образом, биологический возраст сосудистой системы индивидуума может различаться с его календарным возрастом. Причем эта разность, исходя из биологической сущности процесса старения, сохраняется независимо от наличия сердечно-сосудистого заболевания.

В 2013 году завершился один из наиболее дорогостоящих проектов (€ 15 907 409,60) в рамках Seventh frame work program — MARK-AGE, посвященный поиску биомаркеров старения человеческого организма. Проблема на сегодняшний день остается далекой от разрешения, но наряду с такими «сложными» маркерами, как степень повреждения (метиляции) ДНК и длина теломер, предложены и изучаются маркеры так называемых гликанового и метаболического возрастов [5–7]. При этом последние имеют определенное преимущество в отношении связи с рисками неблагоприятных исходов, включая сердечно-сосудистые события [7].

Однако при общем сходстве предпосылок, унифицированного подхода к определению и оценке

как метаболического, так и сосудистого возраста на текущий момент не существует. Своеобразной альтернативой этим понятиям можно считать «метаболическое бремя» — термин, широко используемый в биоинжиниринге, под которым, как правило, понимается совокупность (отношение, пропорция) энергетических и пластических компонентов, используемых клеткой для синтетических процессов и их регуляции, определяющая в конечном итоге функциональный статус клетки, совокупности клеток, тканей и так далее [8]. Клиническое осмысление «метаболического бремени», несомненно, не завершено: известны только единичные работы по проблеме [9, 10], практически не затрагивающие при этом АГ. Все вышеперечисленное обусловило цель данного исследования.

Цель исследования — провести оценку метаболического бремени в свете концепции сосудистого старения при АГ на основе обследования трудоспособного населения крупного промышленного центра.

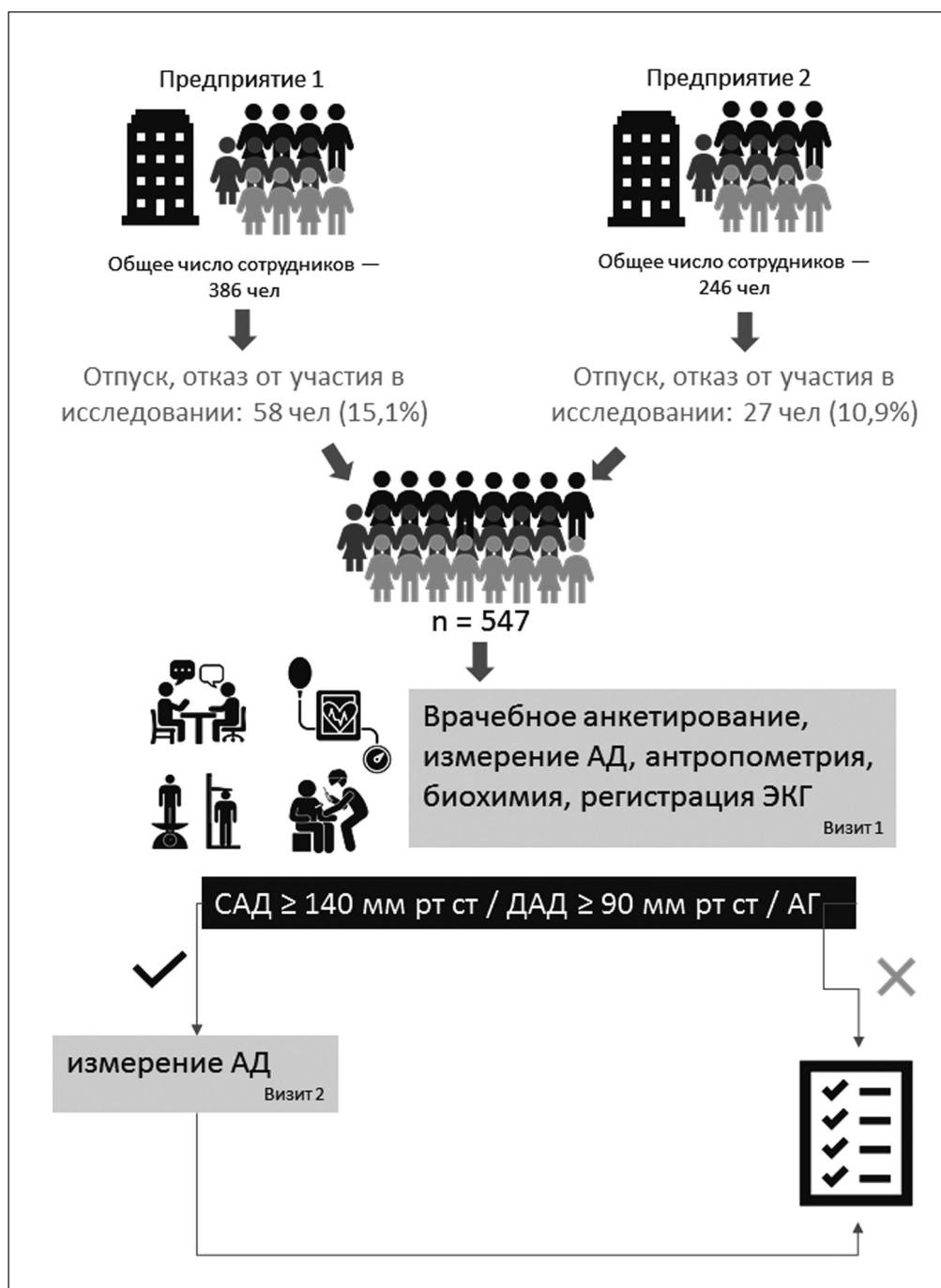
Материалы и методы

Проводилось сплошное нерандомизированное кросс-секционное исследование, субъектом которого являлись работники двух средних предприятий производственно-коммерческой направленности (условия городской агломерации), не подвергавшиеся воздействию регламентированных факторов профессиональной вредности. Критерии не включения: отказ от участия в исследовании, критерии исключения отсутствовали.

Исследование включало в себя формализованное врачебное анкетирование, физикальное обследование и клиничко-лабораторные, инструментальные исследования (рис. 1). Фиксировались медико-демографические данные участника исследования, клинические симптомы и признаки основных форм кардиоваскулярной патологии, а также результаты самооценки состояния здоровья (по 100-балльной системе). Все процедуры исследования были стандартизованы в соответствии с эпидемиологическими методами выявления основных хронических неинфекционных заболеваний и факторов риска [11].

Физикальное обследование включало в себя определение уровня АД (трехкратное измерение на правой и левой руке) аускультативным методом, подсчет частоты сердечных сокращений и проведения антропометрических измерений (рост, масса тела, окружности талии и бедер). Для описания использовались классификации уровней АД и степеней АГ согласно действующим клиническим рекомендациям [12]. В случае выявления у обследуемого уровня систолического АД более и равного

Рисунок 1. Схема проведения исследования



Примечание: АД — артериальное давление; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; АГ — артериальная гипертензия.

140 мм рт. ст. и/или диастолического АД более или равного 90 мм рт. ст., а также у пациентов, находящихся на медикаментозной антигипертензивной терапии минимум две недели до вовлечения в исследование, проводилось повторное измерение АД на втором визите (мода разницы времени от первого визита составила 2 дня).

При клинико-лабораторном исследовании в «централизованной» лаборатории определяли сывороточные уровни общего холестерина, триглицеридов,

холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), глюкозы, креатинина и мочевой кислоты. Проводилась регистрация ЭКГ покоя в 12 отведениях с последующим кодированием по Миннесотскому коду.

Исходя из полученных данных, рассчитывали индекс массы тела, отношение окружности талии к окружности бедер. Скорость клубочковой фильтрации вычисляли согласно модифицированной формуле CKD-EPI 2021 [13].

Всем участникам рассчитывали 10-летний риск фатальных сердечно-сосудистых событий и общий сердечно-сосудистый риск. 10-летний риск фатальных сердечно-сосудистых событий рассчитывался с использованием модели выживаемости на основе функции Вейбулла

$$(F(x) = 1 - e^{-(\frac{x}{\beta})^\alpha},$$

где β -форма распределения, α -масштаб, $x \geq 0$). Использовались коэффициенты, рассчитанные в проекте SCORE, для популяций с высоким сердечно-сосудистым риском [14, 15]. Общий сердечно-сосудистый риск рассчитывался как линейная функция от 10-летнего риска фатальных сердечно-сосудистых событий [2, 14].

Исходя из индивидуального общего сердечно-сосудистого риска (у лиц со значимым повышением какого-либо фактора риска, наличия сердечно-сосудистого заболевания атеросклеротического генеза и тому подобное отнесение к категории риска осуществлялось по наличию признака), каждому участнику определяли конкретный целевой уровень холестерина ЛПНП [2]. В качестве целевых уровней холестерина ЛПВП были приняты 1,0 ммоль/л для мужчин и 1,2 ммоль/л для женщин соответственно [2]. Оценивалась величина отклонения (повышение/понижение) уровней холестерина ЛПНП и ЛПВП от целевых (%) на момент проведения исследования.

Для расчета сосудистого возраста использовали математический аппарат, изложенный в [16, 17]. Дополнительно оценивали разность между рассчитанным сосудистым и паспортным возрастами участника исследования (отрицательные значения — сосудистый возраст меньше паспортного и наоборот).

Для каждого участника исследования рассчитывался параметр метаболического бремени. Выбор параметров проводился в соответствии с известными маркерами гликемического и метаболического возраста [7], а также, ориентируясь на потенциальное масштабирование использования маркера, опираясь на перечень параметров базового скрининга пациентов с АГ. Исходя из существующей доказательной базы факторов сердечно-сосудистого риска, проводилось ранжирование характеристик гормонально-метаболического статуса участника исследования, как представлено в таблице 1. Для последующей математической и статистической обработки величину «метаболического бремени» для каждого участника исследования выражали в виде процента от максимально возможной суммы баллов и ее отношения к паспортному возрасту. В сформированной выборке валидизация параметра метаболического бремени проводилась относительно общего ССР, при этом пороговое значение расчетного ССР составило 5%, что соответствует высокому/очень высокому риску при категориальном определении.

Характеристика выборки исследования

Всего в исследовании приняли участие 547 человек в возрастном диапазоне от 21 года до 79 лет (51 (40; 58) лет), из них 142 участника (26,0%) были лица мужского пола, 405 (74,0%) — женского. Как среди мужчин, так и среди женщин преобладали представители профессий, склонных к гиподинамии: менеджеры, технологи, операционисты, инженеры, корректоры, редакторы и тому подобное. Лица, занимающиеся тяжелым неквалифицированным трудом (грузчики, катальщики, разнорабочие и тому подобное), были преимущественно муж-

Таблица 1

ПАРАМЕТРЫ ДЛЯ ОЦЕНКИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО БРЕМЕНИ

Параметр	Балльная оценка
Холестерин ЛПВП менее 1,0 ммоль/л у мужчин, и 1,2 ммоль/л у женщин	1
Холестерин ЛПНП, превышающий индивидуальный целевой уровень в соответствии с общим сердечно-сосудистым риском, не более 10%	1
Холестерин ЛПНП, превышающий индивидуальный целевой уровень в соответствии с общим сердечно-сосудистым риском, 10–50%	2
Холестерин ЛПНП, превышающий индивидуальный целевой уровень в соответствии с общим сердечно-сосудистым риском, более 50%	3
Тощаковый уровень глюкозы крови более 6,1 ммоль/л	1
Уровень мочевой кислоты более 360 мкмоль/л у женщин и 420 мкмоль/л у мужчин	1
Отношение окружности талии к окружности бедер более 0,8 у женщин и 0,9 у мужчин	1
Максимальное количество баллов	7

Примечание: ЛПВП — липопротеины высокой плотности; ЛПНП — липопротеины низкой плотности.

Таблица 2

**ХАРАКТЕРИСТИКА СФОРМИРОВАННОЙ ВЫБОРКИ ТРУДОСПОСОБНОГО НАСЕЛЕНИЯ,
ПРИНЯВШЕГО УЧАСТИЕ В ИССЛЕДОВАНИИ В ЗАВИСИМОСТИ
ОТ УРОВНЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ НА МОМЕНТ ОБСЛЕДОВАНИЯ**

Характеристика		Нормотензия	Повышенное АД	Уровень p
Возраст, годы		48 (34; 55)	55 (49; 62)	0,000
ИМТ, кг/м ²		26,12 (23,12; 29,32)	30,07 (26,78; 34,05)	0,000
ОТ/ОБ, у.е.		0,83 (0,77; 0,89)	0,88 (0,83; 0,94)	0,000
Пол	Мужской пол, %	20,6	35,4	0,087
	Женский пол, %	79,4	64,6	0,274
АО, %		34,2	55,2	0,044
Уровень АД	Пониженное АД, %	5,7	0,0	—
	Оптимальное АД, %	37,2	0,0	—
	Нормальное АД, %	36,4	0,0	—
	Повышенное нормальное АД, %	20,6	0,0	—
	АГ, %	0,0	100,0	—
Степень АГ	АГ 1-я степень, %	0,0	61,6	—
	АГ 2-я степень, %	0,0	27,8	—
	АГ 3-я степень, %	0,0	10,6	—
Курение в настоящий момент, %		12,0	18,2	0,048
Инсульт в анамнезе, %		1,4	3,1	0,005
ИМ в анамнезе, %		1,2	6,1	0,003
Стенокардия напряжения, %		7,0	15,3	0,005
Нарушение сердечного ритма, %		19,4	26,2	0,008
СД, %		3,5	8,2	0,049

Примечание: АД — артериальное давление; ИМТ — индекс массы тела; ОТ — окружность талии; ОБ — окружность бедер; АО — абдоминальное ожирение; АГ — артериальная гипертензия; ИМ — инфаркт миокарда; СД — сахарный диабет.

ского пола (36/142; 25,4%). Клиническая характеристика участников исследования представлена в таблице 2. Распространенность АГ после анализа всей предоставленной медицинской документации и физикального обследования составила 49,9%. Из них целевой уровень АД на момент исследования был достигнут 28,6%. Наиболее частым режимом антигипертензивной терапии была монотерапия ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ). Пациентов с АГ, которым были рекомендованы только модификации образа жизни, в сформированной выборке не было.

Исследование проводилось в соответствии с этическими положениями Хельсинкской декларации и Национальным стандартом Российской Федерации «Надлежащая клиническая практика Good Clinical Practice (GCP)» (ГОСТ Р 52379–2005). Протокол исследования был одобрен на заседании локального этического комитета, все участники дали информированное добровольное согласие на участие в нем.

Методы статистической обработки

Индивидуальные данные обследуемого в виде качественных и количественных признаков ослеплялись и регистрировались согласно протоколу исследования. Статистический анализ проводился с использованием пакетов SPSS; EXCEL Microsoft Office профессиональный плюс 2010, версия 14.0.6112.5000. При описании количественных признаков использовали медиану и поквартильный разброс (LQ, нижний квартиль; UQ, верхний квартиль). Для описания ранговых переменных использовались частоты.

«Достаточность» объема выборки исследования оценивалась исходя из мощности исследования (1-β) — 80% и уровня значимости (α) — 5%. Минимальная клинически значимая разность (d) была принята за 15% для основных биохимических параметров. Проверка нормальности распределения производилась методом Колмогорова–Смирнова. Проверка статистических гипотез осуществлялась с использованием U-критерия Манна–Уитни (для 2 вы-

борок). Проводился однофакторный дисперсионный анализ Краскелла–Уоллиса, при необходимости с последующим попарным сравнением. Критический уровень значимости попарных сравнений (p^*) рассчитывался исходя из вероятности ошибки первого типа в 5 % и количества сравнений. Корреляционный анализ с оценкой коэффициента ранговой корреляции осуществляли методом Спирмена. Для оценки качества бинарной классификации проводился ROC-анализ с оценкой индекса Джини и общего качества построенной модели (OMQ).

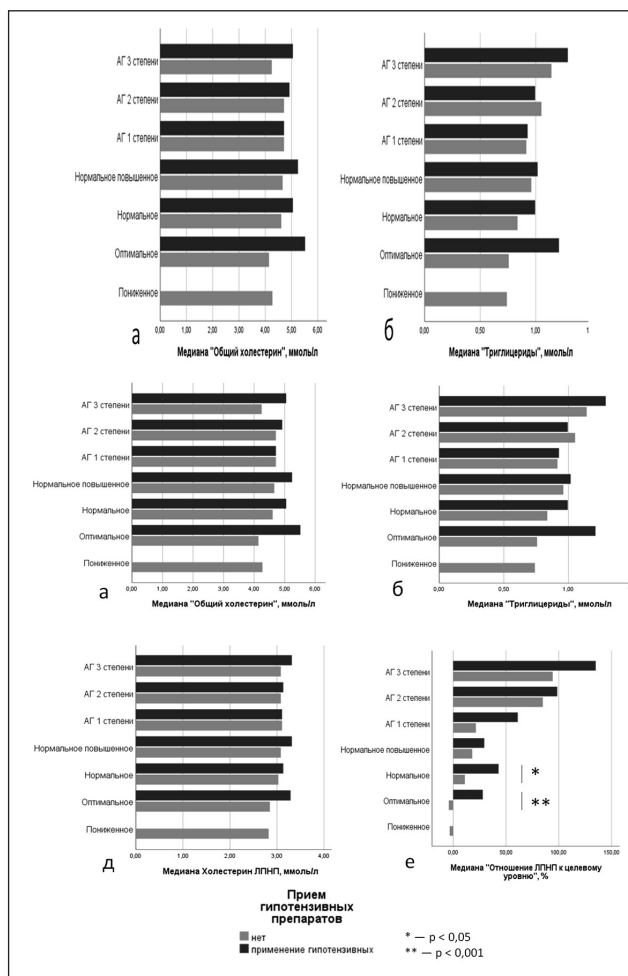
Результаты

Сформированная выборка данного исследования характеризовалась преобладанием лиц женского пола, что определялось сложившимися гендерными стереотипами: традиционно сотрудники бухгалтерии, кадрового, экономического и юридических отделов предприятий являются женщинами. Частота АГ в данном исследовании несущественно различалась с данными, полученными в общепопуляционных эпидемиологических исследованиях. Также сопоставимыми с результатами эпидемиологических исследований стала доля лиц с АГ, не принимающих никаких антигипертензивных лекарственных препаратов [18].

Сопоставление основных метаболических характеристик в зависимости от уровня достигнутого на момент исследования АД представлено в таблице 3. Нами не было выявлено существенных различий относительно уровней общего холестерина, холестерина ЛПВП, глюкозы, креатинина и, соответственно, скорости клубочковой фильтрации. Особый интерес вызвала подгруппа пациентов с АГ, достигших целевого уровня АД (соответственно, оптимальное и нормальное АД на фоне приема антигипертензивной терапии): характеризовавшиеся более высокими по отношению к целевому уровню значениями холестерина ЛПНП и более низкими по отношению к целевому уровню значениями холестерина ЛПВП (рис. 2). Также прослеживалась тенденция к повышению уровней глюкозы и мочевой кислоты у пациентов с АГ, достигших целевого уровня АД по сравнению с лицами с нормальным уровнем АД (рис. 3).

Сосудистый возраст, равно как и разница сосудистого и паспортного возраста, наряду с рассчитанными величинами метаболического бремени, обнаружили прямую сильную связь с уровнем АД среди обследованного населения трудоспособного возраста (табл. 4). Самооценка здоровья не различалась в изучаемых подгруппах сформированной выборки (табл. 4). При этом параметр метаболического бремени характеризовался резким (почти

Рисунок 2. Параметры липидного обмена у пациентов с различными достигнутыми уровнями артериального давления в зависимости от проведения антигипертензивной терапии



Примечание: а — общий холестерин; б — триглицериды; в — холестерин липопротеинов высокой плотности; г — отношение холестерина липопротеинов высокой плотности к индивидуальному целевому уровню; д — холестерин липопротеинов низкой плотности; е — отношение холестерина липопротеинов низкой плотности к индивидуальному целевому уровню; АГ — артериальная гипертензия; ЛПВП — липопротеины высокой плотности; ЛПНП — липопротеины низкой плотности.

в два раза) скачком у пациентов с АГ. Важным фактом следует считать столь же выраженные различия величины метаболического бремени у пациентов с АГ, достигших целевого уровня АД на фоне антигипертензивной терапии (рис. 4).

При проведении корреляционного анализа в сформированной выборке установлено наличие положительных связей между величиной метаболического бремени и уровнем САД ($R = 0,432$; $p < 0,01$), диастолического АД (ДАД) ($R = 0,360$; $p < 0,01$), сосудистым возрастом ($R = 0,764$; $p < 0,01$), 10-летним риском фатальных сердечно-сосудистых событий ($R = 0,777$; $p < 0,01$) и общим сердечно-сосудистым риском ($R = 0,781$; $p < 0,01$). При про-

Таблица 3

**СООПоставление биохимических параметров в зависимости от достигнутого уровня артериального давления
в сформированной выборке трудоспособного населения**

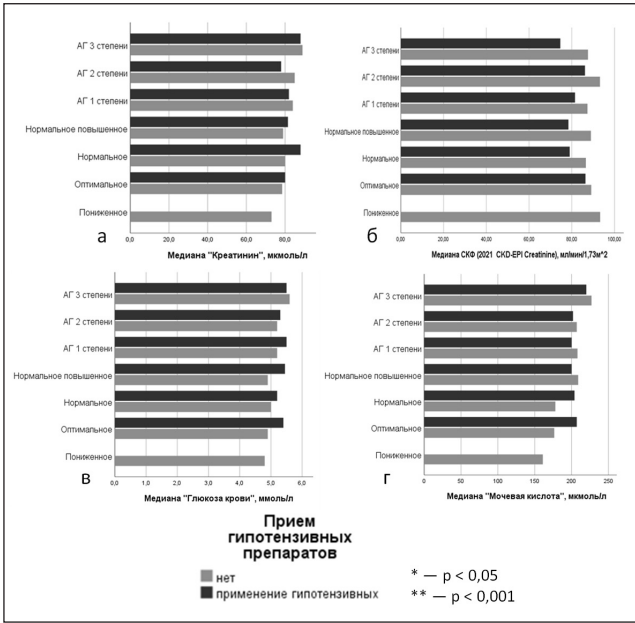
Параметр	Уровень АД и степень АГ							Результаты проверки статистических гипотез	
	Пониженное АД (n = 20; код «1»)	Оптимальное АД (n = 130; код «2»)	Нормальное АД (n = 127; код «3»)	Нормальное повышенное АД (n = 72; код «4»)	АГ 1-й степени (n = 122; код «5»)	АГ 2-й степени (n = 55; код «6»)	АГ 3-й степени (n = 21; код «7»)	Критерий Крас-келла-Уоллиса, p	Попарные сравнения (p < 0,002)
Общий холестерин, ммоль/л	4,3 (3,9; 4,9)	4,3 (3,6; 5,1)	4,6 (3,9; 5,3)	4,8 (4,1; 5,5)	4,7 (3,9; 5,1)	4,9 (3,9; 5,4)	4,7 (3,9; 5,6)	0,019	2 vs 4;
Триглицериды, ммоль/л	0,75 (0,70; 0,86)	0,77 (0,69; 1,12)	0,86 (0,76; 1,11)	0,99 (0,78; 1,27)	0,92 (0,77; 1,18)	1,02 (0,76; 1,46)	1,20 (0,99; 1,43)	< 0,001	1 vs 7; 2 vs 7;
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	1,35 (1,24; 1,42)	1,31 (1,22; 1,45)	1,27 (1,20; 1,35)	1,27 (1,19; 1,35)	1,26 (1,19; 1,35)	1,30 (1,22; 1,35)	1,20 (1,19; 1,33)	0,004	2 vs 5;
Отношение ЛПВП к целевому уровню, %	16,55 (3,60; 24,32)	12,23 (3,60; 27,34)	5,76 (1,44; 18,71)	10,08 (1,44; 24,32)	7,92 (1,44; 21,73)	16,55 (5,76; 29,50)	10,72 (1,44; 19,14)	0,244	–
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	2,87 (2,59; 3,16)	2,87 (2,59; 3,15)	3,08 (2,86; 3,22)	3,11 (2,87; 3,37)	3,11 (3,00; 3,37)	3,11 (2,87; 3,68)	3,29 (2,98; 3,37)	< 0,001	2 vs 4; 2 vs 5; 2 vs 6; 2 vs 7;
Отношение ЛПНП к целевому уровню, %	–3,31 (–12,80; 10,57)	1,01 (–13,67; 20,70)	16,55 (–0,38; 66,41)	20,53 (1,01; 72,67)	30,50 (16,55; 110,90)	97,95 (20,04; 118,30)	104,43 (29,50; 136,80)	< 0,001	1 vs 5; 1 vs 6; 1 vs 7; 2 vs 3; 2 vs 4; 2 vs 5; 2 vs 6; 2 vs 7; 3 vs 5; 3 vs 6; 3 vs 7; 4 vs 7
Глюкоза крови, ммоль/л	4,9 (4,4; 5,5)	5,0 (4,5; 5,6)	5,0 (4,6; 5,7)	5,0 (4,7; 5,8)	5,3 (4,8; 5,8)	5,3 (4,7; 5,7)	5,5 (4,7; 6,2)	0,020	2 vs 6
Креатинин, мкмоль/л	74,0 (67,0; 85,0)	78,5 (72,0; 84,5)	82,5 (74,0; 92,0)	79,0 (75,0; 86,0)	82,0 (75,0; 92,0)	84,0 (73,0; 96,0)	88,0 (79,5; 92,5)	0,001	1 vs 7;
СКФ, мл/мин/1,73м ²	94,02 (74,48; 116,68)	90,16 (78,63; 102,38)	83,29 (69,10; 96,54)	85,18 (74,74; 95,39)	84,56 (71,94; 97,42)	89,50 (76,44; 100,41)	83,39 (73,72; 96,16)	0,008	2 vs 5;

Продолжение таблицы 3

Параметр	Уровень АД и степень АГ						Результаты проверки статистических гипотез		
	Пониженное АД (n = 20; код «1»)	Оптимальное АД (n = 130; код «2»)	Нормальное АД (n = 127; код «3»)	Нормальное повышенное АД (n = 72; код «4»)	АГ 1-й степени (n = 122; код «5»)	АГ 2-й степени (n = 55; код «6»)	АГ 3-й степени (n = 21; код «7»)	Критерий Крас-келла-Уоллиса, р	Попарные сравнения (p < 0,002)
Мочевая кислота, мкмоль/л	165 (139; 180)	180 (159; 207)	185 (158; 219)	207 (182; 247)	200 (178; 251)	202 (177; 230)	222 (192; 271)	< 0,001	1 vs 4; 1 vs 5; 1 vs 6; 1 vs 7; 2 vs 4; 2 vs 5; 2 vs 6; 2 vs 7; 3 vs 7;

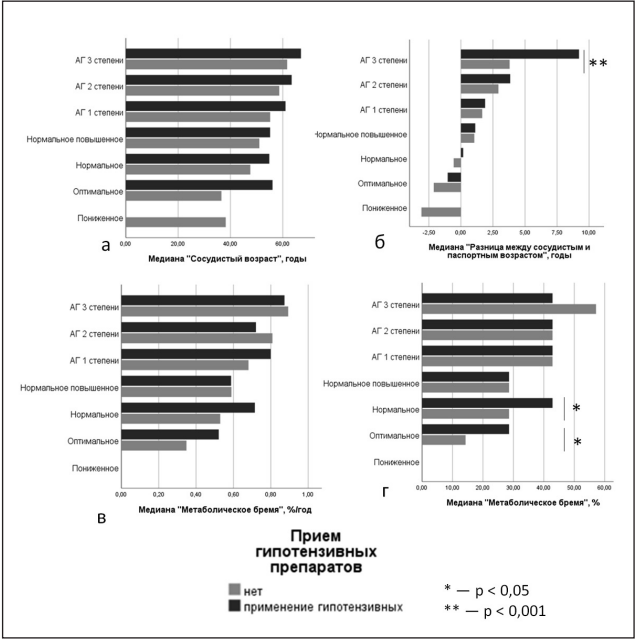
Примечание: АД — артериальное давление; АГ — артериальная гипертензия; ЛПВП — липопротеины высокой плотности; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

Рисунок 3. Метаболические параметры у пациентов с различными достигнутыми уровнями артериального давления в зависимости от проведения антигипертензивной терапии



Примечание: а — креатинин, б — скорость клубочковой фильтрации; в — глюкоза; г — мочевая кислота; АГ — артериальная гипертензия.

Рисунок 4. Сопоставление сосудистого возраста, разницы между сосудистым и паспортным возрастом и метаболического бремени у пациентов с различными достигнутыми уровнями артериального давления в зависимости от проведения антигипертензивной терапии



Примечание: а — сосудистый возраст; б — разница между сосудистым и паспортным возрастом; в — метаболическое бремя, -%/год; г — метаболическое бремя, %; АГ — артериальная гипертензия.

Таблица 4

**МЕТАБОЛИЧЕСКОЕ БРЕМЯ, СОСУДИСТЫЙ ВОЗРАСТ И САМООЦЕНКА ЗДОРОВЬЯ
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ДОСТИГНУТОГО УРОВНЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ В СФОРМИРОВАННОЙ ВЫБОРКЕ ТРУДОСПОСОБНОГО НАСЕЛЕНИЯ**

Параметр	Уровень АД и степень АГ							Результаты проверки статистических гипотез	
	Пониженное АД (n = 20; код «1»)	Оптимальное АД (n = 130; код «2»)	Нормальное АД (n = 127; код «3»)	Нормальное повышенное АД (n = 72; код «4»)	АГ 1-й степени (n = 122; код «5»)	АГ 2-й степени (n = 55; код «6»)	АГ 3-й степени (n = 21; код «7»)	Критерий Краскелла–Уоллиса, p	Попарные сравнения (p < 0,002)
Метаболическое бремя, %/год	0,00 (0,00; 0,58)	0,38 (0,00; 0,78)	0,57 (0,34; 0,88)	0,59 (0,34; 0,81)	0,75 (0,53; 0,97)	0,79 (0,61; 0,97)	0,89 (0,77; 1,10)	< 0,001	1 vs 3; 1 vs 4; 1 vs 5; 1 vs 6; 1 vs 7; 2 vs 3; 2 vs 4; 2 vs 5; 2 vs 6; 2 vs 7; 3 vs 5; 3 vs 6; 3 vs 7; 4 vs 7
Метаболическое бремя, %	0,00 (0,00; 28,57)	14,29 (0,00; 28,57)	28,57 (14,29; 42,86)	28,57 (14,29; 42,86)	42,86 (28,57; 57,14)	42,86 (14,29; 57,14)	42,86 (42,86; 57,14)	< 0,001	1 vs 3; 1 vs 4; 1 vs 5; 1 vs 6; 1 vs 7; 2 vs 3; 2 vs 4; 2 vs 5; 2 vs 6; 2 vs 7; 3 vs 6; 3 vs 7
Сосудистый возраст, годы	36,72 (23,08; 48,00)	38,34 (25,97; 51,83)	49,81 (42,94; 56,64)	53,25 (45,95; 59,37)	56,29 (50,14; 63,26)	60,20 (54,14; 66,13)	65,33 (57,28; 72,74)	< 0,001	1 vs 3; 1 vs 4; 1 vs 5; 1 vs 6; 1 vs 7; 2 vs 3; 2 vs 4; 2 vs 5; 2 vs 6; 2 vs 7; 3 vs 5; 3 vs 6; 3 vs 7; 4 vs 6; 4 vs 7; 5 vs 7;
Разница между сосудистым и паспортным возрастом, годы	-2,47 (-4,24; -0,66)	-2,05 (-3,54; -0,18)	-0,24 (-1,62; 1,57)	1,04 (-0,40; 2,54)	1,84 (0,26; 3,49)	3,49 (1,04; 5,70)	6,28 (2,24; 13,39)	< 0,001	1 vs 3; 1 vs 4; 1 vs 5; 1 vs 6; 1 vs 7; 2 vs 3; 2 vs 4; 2 vs 5; 2 vs 6; 2 vs 7; 3 vs 5; 3 vs 6; 3 vs 7; 4 vs 6
Самооценка здоровья, у. е.	80 (70; 85)	78 (60; 85)	70 (65; 80)	75 (60; 80)	70 (60; 80)	70 (70; 80)	60 (50; 80)	0,096	Нет

Примечание: АД — артериальное давление; АГ — артериальная гипертензия.

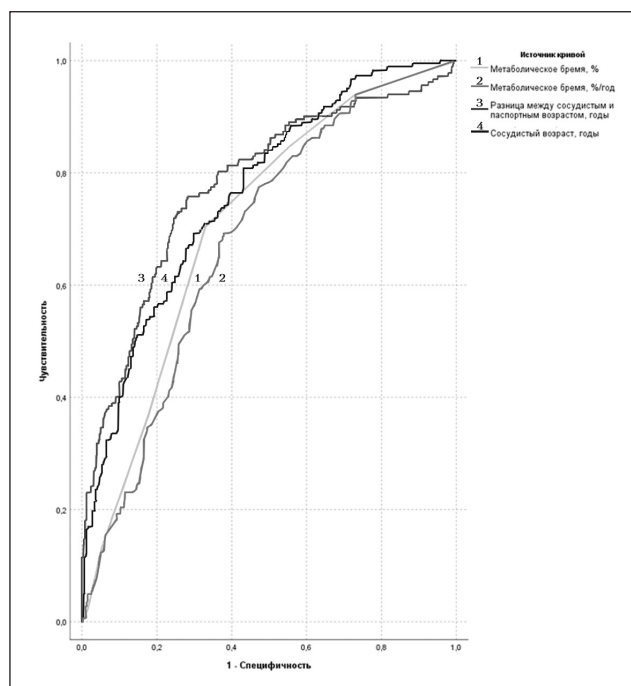
ведении ROC-анализа в сформированной выборке установлена хорошая оценка метаболического бремени как классификатора относительно общего ССР (низкий и умеренный vs высокий и очень высокий): площадь под кривой AUC (от англ. Area under curve) составила 0,844 (асимптотический 95 % доверительный интервал 0,807; 0,882; метаболическое бремя, %) при уровне значимости $< 0,001$. Индекс Джинни при этом был равен 0,689, а ОМҚ — 0,81. Для величины метаболического бремени в 7,14 % чувствительность составила 0,953, а «1-специфичность» — 0,720; более высокие значения (21,42 %) сопровождалось незначительным снижением чувствительности (0,895), но более весомым снижением «1-специфичность» (0,511).

В рамках решения вопроса о наличии связей между рассчитанными параметрами сосудистого возраста, его разности с паспортным, метаболическим бременем и АГ мы использовали частный случай — бинарную классификацию. Результаты оценки перечисленных выше классификаторов представлены в таблице 5, ROC кривые — на рисунке 5. Как видно из представленных данных, все оцениваемые параметры характеризуются вполне удовлетворительным качеством классификаторов ($ОМҚ > 0,5$). Наилучшее соотношение чувствительности и специфичности выявлено относительно разности между сосудистым и паспортным возрастом, однако параметр метаболического бремени не существенно ему уступает.

Обсуждение

Тесная взаимосвязь процессов старения, в том числе и преждевременного, патогенетических путей АГ и гормонально-метаболических сдвигов к настоящему времени не нуждается в подтверждении. В достаточно многочисленных исследованиях среди клинически здорового взрослого населения было продемонстрировано существование некоторой доли

Рисунок 5. ROC-кривые сравнения сосудистого возраста, разницы между сосудистым и паспортным возрастом и метаболического бремени



лиц, у которых сосуды по ряду признаков, например, степень эндотелиальной дисфункции и жесткость сосудистой стенки, соответствуют средневозрастной норме пожилых. Для этой же категории было описано повышение риска развития АГ и ишемической болезни сердца. Наиболее часто употребляемым термином для описания таких индивидуумов стал «синдром раннего сосудистого старения» (early vascular ageing, EVA) [19, 20]. Однако доказано и существование лиц, у которых сосудистая система «моложе» паспортного возраста, — так называемое здоровое или супернормальное сосудистое старение (Healthy или Super Normal Vascular Aging, HVA/SUPERNOVA) [20]. У этой категории населения предполагается отсроченное развитие сердечно-сосудистых, а так-

Таблица 5

ПОКАЗАТЕЛИ ОЦЕНКИ КЛАССИФИКАТОРОВ (СОСУДИСТОГО ВОЗРАСТА, РАЗНИЦЫ МЕЖДУ СОСУДИСТЫМ И ПАСПОРТНЫМ ВОЗРАСТОМ И МЕТАБОЛИЧЕСКОГО БРЕМЕНИ)

Переменные результата проверки	Индекс Джини	Статистика Колмогорова–Смирнова		Качество модели (ОМҚ)	Площадь под ROC кривой
		Максимум	Отсечение		
Сосудистый возраст, годы	0,523	0,394	53,7784	0,72	0,761*
Разница между сосудистым и паспортным возрастом, годы	0,555	0,476	0,9814	0,73	0,777*
Метаболическое бремя, %	0,418	0,374	35,7143	0,66	0,709*

Примечание: * — асимптотическая значимость $p < 0,0001$, нулевая гипотеза: площадь под ROC-кривой — 0,5. Среднеквадратичная ошибка разности площади под кривой AUC (от англ. Area under curve) — 0,2 для всех пар сравнений.

же нейродегенеративных заболеваний [21]. Таким образом, фенотипирование сосудистого старения представляется многообещающим инструментом индивидуализации лечебного подхода при АГ.

Несмотря на продолжающуюся дискуссию относительно критериев диагностики синдрома раннего сосудистого старения, его ассоциация с величиной АД и суточным профилем послужила основанием разработки диагностических маркеров. В исследовании Mariana P. de Souza и соавторов (2022), в частности, на сравнительно большой выборке молодого возраста (1775 лиц) валидизированы уровни АД для диагностики EVA [22]. В нашем исследовании сила корреляций метаболического бремени и сосудистого возраста была одной из наиболее сильных, и, несмотря на всю дискуссируемость расчетного сосудистого возраста, данный факт подкрепляет концепцию гликанового и метаболического возрастов. В целом используемый в этом исследовании термин «метаболического бремени» представляется нам патогенетически оправданным для использования в клинической практике, так как определяет усугубление функциональных и структурных нарушений, ассоциированных с выраженностью воздействия метаболического фактора: гипергликемии, дислипидемии, гиперурикемии, дисадипокинемии (проявление и следствие абдоминального варианта ожирения).

Одним из самых интересных результатов проведенного исследования стало на первый взгляд нелогичное повышение уровня метаболического бремени у пациентов с АГ, достигших на медикаментозной терапии целевого уровня АД. Однако среди пациентов с сохраняющейся АГ мы видим незначительные колебания медианы параметра. В сформированной выборке с ростом степени АГ преимущественно происходит уменьшение степени дисперсии признака. Иначе говоря, чрезвычайно сильным фактором является собственно наличие АГ. В качестве продолжения дискуссии можно обратиться к исследованию M. Grunewald и соавторов (2021), установившему, в частности, что потеря функции фактора роста эндотелия сосуда (VEGF) путем условной индукции трансгенной растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 (sFlt1) в эндотелиальных клетках ускоряет развитие неблагоприятных фенотипов старения. Это позволило авторам высказать предположение, что функциональная недостаточность VEGF сигнальных путей является центральным звеном старения всех органов и тканей [23]. С другой стороны, именно VEGF (форма B) снижает уровень холестерина в клеточных мембранах до снижения поглощения глюкозы и увеличения поглощения жирных кислот, а снижение уровня холестерина в мембране приво-

дит к снижению поглощения глюкозы эндотелием, зависимого от переносчика глюкозы 1 (GLUT1) [24]. Таким образом, мы легко можем себе представить этот фенотип преждевременного старения, благодаря которому снижение АД до целевых значений не сопровождается метаболической «оптимизацией», дальнейшее детальное изучение которого представляет несомненный интерес.

Несомненно, огромный интерес в свете проводимого исследования представляет длительность экспозиции патологического фактора из числа включенных для определения метаболического бремени. Ввиду неполного соблюдения протокола ежегодной диспансеризации обследованного контингента трудящихся, а также особенностей отношения к собственному здоровью, в данном проекте получить сколь-либо валидные данные по длительности гипергликемии, дислипидемии и гиперурикемии не представилось возможным. До известной степени субститутотом временной нагрузки стало определение отношения метаболического бремени к возрасту обследованного, но это не позволило существенно улучшить результаты.

С практической точки зрения важным является тот факт, что рассматриваемые в отдельности изученные метаболические параметры, входящие в спектр рутинного биохимического скрининга, не имеют столь яркой ассоциации ни со степенью повышения АД, ни с результатами стандартных методов рискометрии у пациентов с АГ. Простой для определения параметр метаболического бремени является более подходящим кандидатом на роль «красного флага». Полученные в данном исследовании данные представляются нам достаточно перспективными в отношении клинического использования оценки метаболического бремени у пациентов с АГ для выявления потенциально неблагоприятных фенотипов и, возможно, персонализации комплекса терапевтических воздействий. Однако с учетом лимитирующих факторов, заключающихся прежде всего в характеристиках выборки исследования (преобладание женщин, только городские жители, уровень дохода и тому подобное), требуется проведение дальнейших исследований.

Заключение

В сформированной выборке трудоспособных лиц выявлена сильная прямая зависимость сосудистого возраста и метаболического бремени от величины АД. АГ ассоциирована с повышением метаболического бремени, независимо от достигнутого на фоне лечения уровня АД. Оценка метаболического бремени может быть полезна для выявления потенциально неблагоприятных фенотипов АГ.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Троицкая Е. А., Вельмакин С. В., Кобалава Ж. Д. Концепция сосудистого возраста: новый инструмент оценки сердечно-сосудистого риска. *Артериальная гипертензия*. 2017;23(2):160–71. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-2-160-171 [Troitskaya EA, Velmakin SV, Kobalava Zh D. The concept of vascular age: a new tool for assessing cardiovascular risk. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2017;23(2):160–171. In Russian].
2. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111–188. Epub 2019/09/11. doi:10.1093/eurheartj/ehz455
3. Плакуев А. Н., Юрьева М. Ю., Юрьев Ю. Ю. Современные концепции старения и оценка биологического возраста человека. *Экология человека*. 2011(4):17–25 [Plakuev AN, Yuryeva MJ, Yuryev YuYu. Modern concepts of aging and assessment of human biological age. *Human Ecology*. 2011(4):17–25. In Russian].
4. Самородская И. В., Старинская М. А. Биологический возраст и скорость старения как фактор развития неинфекционных заболеваний и смертности. *Профилактическая медицина*. 2016;19(5):41–46. doi:10.17116/profmed201619541-46 [Samorodskaya IV, Starinskaya MA. Biological age and aging rate as a factor in the development of non-communicable diseases and mortality. *Prev Med*. 2016;19(5):41–6. In Russian].
5. Deelen J, van den Akker EB, Trompet S, van Heemst D, Mooijaart SP, Slagboom PE et al. Employing biomarkers of healthy ageing for leveraging genetic studies into human longevity. *Exp Gerontol*. 2016;82:166–174. Epub 2016/07/05. doi:10.1016/j.exger.2016.06.013
6. Burkle A, Moreno-Villanueva M, Bernhard J, Blasco M, Zondag G, Hoeijmakers JH et al. MARK-AGE biomarkers of ageing. *Mech Ageing Dev*. 2015;151:2–12. Epub 2015/03/31. doi:10.1016/j.mad.2015.03.006
7. Jylhava J, Pedersen NL, Hagg S. Biological age predictors. *EBioMedicine*. 2017;21:29–36. Epub 2017/04/12. doi:10.1016/j.ebiom.2017.03.046
8. Wu G, Yan Q, Jones JA, Tang YJ, Fong SS, Koffas MAG. Metabolic burden: cornerstones in synthetic biology and metabolic engineering applications. *Trends Biotechnol*. 2016;34(8):652–64. doi:10.1016/j.tibtech.2016.02.010
9. Samarasinghe K, Crawford J, Lutgers HL, Campbell LV, Baune BT, Lux O et al. Metabolic burden and disease and mortality risk associated with impaired fasting glucose in elderly adults. *J Am Geriatr Soc*. 2015;63(7):1435–1442. doi:10.1111/jgs.13482
10. Jean-Louis G, Turner AD, Jin P, Liu M, Boutin-Foster C, McFarlane SI et al. Increased metabolic burden among blacks: a putative mechanism for disparate COVID-19 outcomes. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2020;13:3471–3479. doi:10.2147/DMSO.S267952
11. Калинина А. М., Шальнова С. А., Гамбарян М. Г., Егнян Р. А., Муромцева Г. А., Бочкарева Е. В. и др. Эпидемиологические методы выявления основных хронических неинфекционных заболеваний и факторов риска при массовых обследованиях населения. Под ред. Бойцова С. А. Москва; 2015. 96 с. [Kalinina AM, Shalnova SA, Gambaryan MG, Eganyan RA, Muromtseva GA, Bochkareva EV et al. *Epidemiological methods for identifying major chronic non-communicable diseases and risk factors during mass surveys of the population*. Ed. Boytsov SA. Moscow; 2015. 96 p. In Russian].
12. Кобалава Ж. Д., Конради А. О., Недогода С. В., Шляхто Е. В., Арутюнов Г. П., Баранова Е. И. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):149–218. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786 [Kobalava ZD, Konradi AO, Nedogoda SV, Shlyakhto EV, Arutyunov GP, Baranova EI et al. *Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020*. *Russ J Cardiol*. 2020;25(3):3786. In Russian].
13. Miller WG, Kaufman HW, Levey AS, Straseski JA, Wilhelms KW, Yu HE et al. National kidney foundation laboratory engagement working group recommendations for implementing the CKD-EPI 2021 race-free equations for estimated glomerular filtration rate: practical guidance for clinical laboratories. *Clin Chem*. 2022;68(4):511–520. doi:10.1093/clinchem/hvab278
14. Group Sw, collaboration ESCCr. SCORE 2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. *Eur Heart J*. 2021;42(25):2439–2454. doi:10.1093/eurheartj/ehab309
15. Group SOw, collaboration ESCCr. SCORE 2-OP risk prediction algorithms: estimating incident cardiovascular event risk in older persons in four geographical risk regions. *Eur Heart J*. 2021;42(25):2455–2467. doi:10.1093/eurheartj/ehab312
16. Cuende JI. Vascular age, RR, ALLY, RALLY and vascular speed, based on SCORE: relations between new concepts of cardiovascular prevention. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2018;71(5):399–400. doi:10.1016/j.rec.2017.02.043
17. Cuende JI, Cuende N, Calaveras-Lagartos J. How to calculate vascular age with the SCORE project scales: a new method of cardiovascular risk evaluation. *Eur Heart J*. 2010;31(19):2351–2358. doi:10.1093/eurheartj/ehq205
18. Оганов Р. Г., Тимофеева Т. Н., Колтунов И. Е., Константинов В. В., Баланова Ю. А., Капустина А. В. и др. Эпидемиология артериальной гипертензии в России. Результаты федерального мониторинга 2003–2010 годов. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011;10(1):9–13 [Oganov RG, Timofeeva TN, Koltunov IE, Konstantinov VV, Balanova YuA, Kapustina AV et al. *Epidemiology of arterial hypertension in Russia. Results of federal monitoring in 2003–2010*. *Cardiovasc Ther Prev*. 2011;10(1):9–13. In Russian].
19. Cunha PG, Boutouyrie P, Nilsson PM, Laurent S. Early vascular ageing (EVA): definitions and clinical applicability. *Curr Hypertens Rev*. 2017;13(1):8–15. doi:10.2174/1573402113666170413094319
20. Nilsson PM. Early vascular aging in hypertension. *Front Cardiovasc Med*. 2020;7:6. Epub 2020/03/03. doi:10.3389/fcvm.2020.00006
21. Bruno RM, Nilsson PM, Engstrom G, Wadstrom BN, Empana JP, Boutouyrie P et al. Early and supernormal vascular aging: clinical characteristics and association with incident cardiovascular events. *Hypertension*. 2020;76(5):1616–1624. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14971
22. de Souza MP, Lopes PC, Bazo G, Rocha PRH, Lorencini DA, Bettiol H et al. Hypertension defined by the 2017 ACC/AHA guideline is more accurate than 2018 ESC/ESH for detecting early vascular aging in young adults. *Medicine (Baltimore)*. 2022;101(6):e28841. doi:10.1097/MD.00000000000028841
23. Grunewald M, Kumar S, Sharife H, Volinsky E, Gileles-Hillel A, Licht T et al. Counteracting age-related VEGF signaling insufficiency promotes healthy aging and extends life span. *Science*. 2021;373(6554):eabc8479. doi:10.1126/science.abc8479
24. Moessinger C, Nilsson I, Muhl L, Zeitelhofer M, Heller Sahlgren B et al. VEGF-B signaling impairs endothelial glucose transcytosis by decreasing membrane cholesterol content. *EMBO Rep*. 2020;21(7):e49343. doi:10.15252/embr.201949343

Информация об авторах

Малинова Лидия Игоревна — доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии с курсами кардиологии, функциональной диагностики и гериатрии ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-0951-9314;

Долотовская Полина Владимировна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-7515-1722;

Фурман Николай Викторович — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-5686-6431;

Толстов Сергей Николаевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии с курсами кардиологии, функциональной диагностики и гериатрии ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-4546-9449;

Клочков Виктор Александрович — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела реабилитации НИИ кардиологии ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, ORCID: 0000-0001-7076-4610;

Денисова Татьяна Петровна — доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии с курсами кардиологии, функциональной диагностики и гериатрии ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, ORCID: 0000-0003-4931-0969.

Author information

Lidiya I. Malinova, MD, PhD, DSc, Professor, Therapy Department with Training Courses in Cardiology, Functional Diagnostics and Geriatrics, V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, ORCID: 0000-0002-0951-9314;

Polina V. Dolotovskaya, MD, PhD, Assistant Professor, Pharmacology Department, V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, ORCID: 0000-0002-7515-1722;

Nikolay V. Furman, MD, PhD, Assistant, the Department of Therapy, V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, ORCID: 0000-0002-5686-6431;

Sergey N. Tolstov, Doctor of Medical Science, Professor, Therapy Department with Training Courses in Cardiology, Functional Diagnostics and Geriatrics, V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, ORCID: 0000-0002-4546-9449;

Victor A. Klochkov, MD, PhD, DSc, Leading Researcher, Rehabilitation Department, Scientific Research Institute of cardiology, V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, ORCID: 0000-0001-7076-4610;

Tatyana P. Denisova, MD, PhD, DSc, Professor, Therapy Department with Training Courses in Cardiology, Functional Diagnostics and Geriatrics, V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, ORCID: 0000-0003-4931-0969.