

Оценка предиктивного потенциала факторов сердечно-сосудистого риска и их ассоциаций с жесткостью артерий у лиц европейской и корейской этнических групп

Бродская Т.А.¹, Невзорова В.А.¹, Шахгельдян К.И.^{2,3}, Гельцер Б.И.², Вражнов Д.А.^{4,5}, Кистенев Ю.В.^{5,6}

Цель. Сравнительная оценка влияния факторов сердечно-сосудистого риска на жесткость аорты у лиц европейской и восточноазиатской этнических групп.

Материал и методы. Обследовано 266 пациентов 18-60 лет европейской (n=133) и корейской (n=133) этнических групп. Выполнена клиническая оценка, оценка биохимических показателей, включая общий холестерин (ОХС), холестерин липопротеидов низкой (ХС ЛНП) и высокой (ХС ЛВП) плотности, аполипопротеины А и В (апо-В), триглицериды (ТГ), мочевую кислоту (МК), креатинин, глюкозу, адипонектин, резистин. Скорость распространения пульсовой волны в аорте (СПВА) и центральное артериальное давление (ЦАД) определяли на артериографе Tensiomed (Венгрия). Дизайн исследования включал 3 этапа. Первый: статистический анализ данных тестами Манна-Уитни, χ^2 , Фишера. Второй: определение весовых коэффициентов влияния отдельных факторов риска на СПВА. Третий: верификация взаимосвязи этнической принадлежности и СПВА с помощью многофакторных моделей логистической регрессии (ЛР) и стохастического градиентного бустинга (СГБ).

Результаты. У европейцев медианные значения показателей роста, индекса массы тела (ИМТ), окружности талии (ОТ) и ОТ/рост были достоверно выше, а уровень апо-В, ОХС, ХС ЛВП, ХС ЛНП, ТГ — достоверно ниже, чем у азиатов. У корейцев были более высокие концентрации в крови МК, креатинина, глюкозы, а содержание резистина в 1,8 раз ниже. Среди европейцев отношение шансов развития артериальной гипертензии (АГ) было существенно выше, уровень СПВА у лиц различных этносов значимо не различался. Оценка весовых коэффициентов однофакторных моделей ЛР в общей популяции показала доминирующее влияние на СПВА параметров возраста, ЦАД и ОТ/рост. Менее заметную достоверную взаимосвязь с СПВА имели АГ, женский пол, ИМТ, уровни систолического, диастолического и пульсового АД. Анализ вклада потенциальных предикторов в повышение артериальной жесткости с помощью многофакторных моделей ЛР и СГБ показал, что максимальная точность прогноза наблюдается при комбинации в одной модели 5 предикторов: возраста, роста, АГ, ХС ЛНП и признака этнической принадлежности. Сопоставимую точность демонстрировала модель, где вместо ХС ЛНП использован показатель гликемии. Результаты свидетельствуют о нелинейной взаимосвязи этнического фактора с СПВА и реализации его предиктивного потенциала только при сочетании с признаками функционально-метаболического статуса пациентов, причем у корейцев пороговые значения этих факторов могут быть значительно выше, чем у европейцев.

Заключение. Разработанные на основе современных технологий машинного обучения модели оценки СПВА с учетом этнического фактора могут быть полезным инструментом для обработки и анализа данных в прогностических исследованиях.

Ключевые слова: сердечно-сосудистый риск, этническая принадлежность, жесткость аорты, машинное обучение, математические модели.

Отношения и деятельность. Работа выполнена при поддержке грантов РФФИ № 19-29-01077 и № 18-29-03131.

¹ФГБОУ ВО Тихоокеанский государственный медицинский университет Минздрава России, Институт терапии и инструментальной диагностики, Владивосток; ²ФАОУ ВО Дальневосточный федеральный университет, Школа биомедицины, Владивосток; ³ФГБОУ ВО Владивостокский государственный университет экономики и сервиса, Институт информационных технологий, Владивосток; ⁴ФБГУН Институт физики прочности и материаловедения СО РАН, Томск; ⁵ФАОУ ВО Национальный исследовательский Томский государственный университет, Томск; ⁶ФГБОУ ВО Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Россия.

Бродская Т.А.* — д.м.н., доцент, профессор института терапии и инструментальной диагностики, ORCID: 0000-0002-9836-6339, Невзорова В.А. — д.м.н., профессор, директор института терапии и инструментальной диагностики, ORCID: 0000-0002-0117-0349, Шахгельдян К.И. — д.т.н., директор института информационных технологий; зав. лабораторией “Анализ больших данных в здравоохранении и биомедицины” Школы биомедицины, ORCID: 0000-0002-4539-685X, Гельцер Б.И. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор департамента клинической медицины Школы биомедицины, ORCID: 0000-0002-9250-557X, Вражнов Д.А. — м.н.с. лаборатории молекулярного имиджинга и фотоники, ORCID: 0000-0002-6915-6156, Кистенев Ю.В. — д.ф.-м.н., профессор, зам. проректора по научной и инновационной деятельности, зав. лабораторией биофотоники, ORCID: 0000-0001-5760-1462.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): brodskaia@mail.ru

АГ — артериальная гипертензия, апо-А — аполипопротеин А, апо-В — аполипопротеин В, ДАД — диастолическое артериальное давление, ДИ — доверительный интервал, ИМТ — индекс массы тела, ЛР — логистическая регрессия, МК — мочевая кислота, МО — машинное обучение, ОТ — окружность талии, ОХС — общий холестерин, ОШ — отношение шансов, ПАД — пульсовое артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление, СГБ — стохастический градиентный бустинг, СПВА — скорость распространения пульсовой волны в аорте, СРБ — С-реактивный белок, ССР — сердечно-сосудистый риск, ТГ — триглицериды, ФР — фактор риска, ХС ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ЦАД — центральное (аортальное) давление.

Рукопись получена 09.12.2020

Рецензия получена 07.01.2021

Принята к публикации 03.02.2021



Для цитирования: Бродская Т.А., Невзорова В.А., Шахгельдян К.И., Гельцер Б.И., Вражнов Д.А., Кистенев Ю.В. Оценка предиктивного потенциала факторов сердечно-сосудистого риска и их ассоциаций с жесткостью артерий у лиц европейской и корейской этнических групп. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(5):4230. doi:10.15829/1560-4071-2021-4230

Predictive potential of cardiovascular risk factors and their associations with arterial stiffness in people of European and Korean ethnic groups

Brodskaia T.A.¹, Nevzorova V.A.¹, Shakhgelydyan K.I.^{2,3}, Geltser B.I.², Vrazhnov D.A.^{4,5}, Kistenev Yu.V.^{5,6}

Aim. To compare the effect of cardiovascular risk factors on aortic stiffness in people of European and East Asian ethnic groups.

Material and methods. A total of 266 patients aged 18-60 years of European (n=133) and Korean (n=133) ethnic groups were examined. Clinical assessment

was carried. Also, following blood parameters were evaluated: total cholesterol (TC), low- (LDL-C) and high- (HDL-C) density lipoprotein cholesterol, apolipoproteins A (apo-A) and B (apo-B), triglycerides (TG), uric acid, creatinine, glucose, adiponectin, resistin. The aortic pulse wave velocity (PWV) and central blood

pressure (CBP) were determined using a Tensiomed arteriograph (Hungary). The study design included 3 stages. The first stage included statistical analysis using Mann-Whitney, χ^2 , Fisher tests, while the second one — determination of weighing coefficients of individual risk factors on aortic PWV. The third stage consists of verification of the relationship between ethnicity and aortic PWV using multivariate logistic regression and stochastic gradient boosting (SGB).

Results. In Europeans, the median values of growth, body mass index (BMI), waist circumference (WC) and waist-to-height ratio were significantly higher, while the levels of apo-B, TC, HDL-C, LDL-C, TG was significantly lower than in Asians. Koreans had higher blood concentrations of UA, creatinine, glucose, while the resistin concentration was 1,8 times lower. Among Europeans, the odds ratio of developing hypertension (HTN) was significantly higher. The level of aortic PWV in people of different ethnic groups did not differ significantly. Univariate logistic regression showed a dominant influence of age, CPP and waist-to-height ratio on aortic PWV. A less noticeable significant relationship with aortic PWV had HTN, female sex, BMI, levels of systolic, diastolic and pulse BP. Multivariate logistic regression and SGB showed the maximum prediction accuracy when 5 predictors were combined in one model: age, height, HTN, LDL-C, and ethnicity. Comparable accuracy was demonstrated by a model where glucose level was used instead of LDL-C. The results indicate a nonlinear relationship between the ethnic factor and aortic PWV. Its predictive potential was realized only in combination with functional and metabolic status parameters of patients. In Koreans, the threshold values of these factors can be significantly higher than in Europeans.

Conclusion. Developed using modern machine learning technologies, the assessment aortic PWV models taking into account the ethnic factor can be a useful tool for processing and analyzing data in predictive studies.

Keywords: cardiovascular risk, ethnicity, aortic stiffness, machine learning, mathematical models.

Relationships and Activities. This work was supported by RFBR grants № 19-29-01077 and № 18-29-03131.

¹Pacific State Medical University, Institute of Therapy and Instrumental Diagnostics, Vladivostok; ²Far Eastern Federal University, School of Biomedicine, Vladivostok; ³Vladivostok State University of Economics and Service, Institute of Information Technologies, Vladivostok; ⁴Institute of Strength Physics and Materials Science, Tomsk; ⁵National Research Tomsk State University, Tomsk; ⁶Siberian State Medical University, Tomsk, Russia.

Brodskaya T.A.* ORCID: 0000-0002-9836-6339, Nevzorova V.A. ORCID: 0000-0002-0117-0349, Shakhgelyan K.I. ORCID: 0000-0002-4539-685X, Geltser B.I. ORCID: 0000-0002-9250-557X, Vrazhnov D. A. ORCID: 0000-0002-6915-6156, Kistenev Yu. V. ORCID: 0000-0001-5760-1462.

*Corresponding author: brodskaya@mail.ru

Received: 09.12.2020 **Revision Received:** 07.01.2021 **Accepted:** 03.02.2021

For citation: Brodskaya T.A., Nevzorova V.A., Shakhgelyan K.I., Geltser B.I., Vrazhnov D.A., Kistenev Yu.V. Predictive potential of cardiovascular risk factors and their associations with arterial stiffness in people of European and Korean ethnic groups. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(5):4230. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4230

По данным Всемирной организации здравоохранения сердечно-сосудистые заболевания продолжают оставаться ведущей причиной инвалидизации и преждевременной смертности населения даже в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции [1, 2]. Известно, что большинство сердечно-сосудистых событий связано с процессами кардиоваскулярного ремоделирования, субклинические проявления которого остаются незамеченными в течение многих лет. В настоящее время вопросы персонализации сердечно-сосудистого риска (ССР) и прогностическая оценка вероятности его реализации находятся на пике актуальности [3]. Важный, но недостаточно изученный аспект такого подхода — учет фенотипических и генетических особенностей конкретных индивидуумов, включая их этническую принадлежность [3-5]. Получены данные указывают на то, что традиционные факторы ССР у представителей различных этнических групп имеют свои особенности реализации [6]. В условиях сложившейся демографической ситуации без четкой привязанности различных этносов к местам привычного обитания вопросы персонализированной оценки ССР, связанные с этнической принадлежностью, приобретают особую актуальность. Экспертами европейских и американских профессиональных сообществ по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний разработаны поправочные коэффициенты или дополнительные баллы к традиционно используемым шкалам оценки

ССР у мигрантов 1-го поколения, проживающих на территории Евросоюза и США [7, 8]. В настоящее время доступны данные отдельных исследований, указывающих на различия в реализации традиционных факторов риска (ФР), чаще всего, артериальной гипертензии (АГ), у лиц различных этнических групп, проживающих на территории Российской Федерации [5, 9]. Реализованное воздействие суммы ФР находит отражение в поражении органов мишеней, что на ранних, доклинических стадиях может описываться рядом маркеров, среди которых избыточная жесткость аорты занимает особое место [10, 11]. Повышение жесткости аорты и крупных артерий является одним из интегральных показателей сосудистого ремоделирования, детерминирующим развитие сосудистых катастроф, в т.ч. у лиц молодого возраста [7, 8, 10]. В то же время использование индикаторов артериальной жесткости в качестве единственных предикторов моделей расчета ССР на основе методов логистической регрессии (ЛР) демонстрировало недостаточную предсказательную ценность. Как показывает опыт ряда исследований, использование современных технологий машинного обучения (МО) позволяет повысить эффективность прогнозирования неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

Цель исследования состояла в сравнительной оценке влияния различных факторов ССР на жесткость аорты у лиц европейской и восточноазиатской этнических групп.

Материал и методы

Обследованы 266 человек (мужчин — 130, женщин — 136) в возрасте 18-60 лет, жителей Приморского края и Сахалинской области. В первую группу вошли 133 обследованных (средний возраст 40,3 лет и 95% доверительный интервал (ДИ) [38,6; 42]) европейской (славянской) этнической принадлежности, а во вторую — 133 (средний возраст 40,1 лет и 95% ДИ [38,9; 41,1]) восточноазиатской (корейской) этнической принадлежности, мигрантов 2-3-го поколения. В исследование включены пациенты, пришедшие на диспансеризацию в поликлинику по месту жительства и давшие согласие на участие. Критериями исключения были возраст старше 60 лет, ожирение, симптоматическая АГ, нарушение ритма сердца, наличие острых и хронических заболеваний в фазе обострения. Дизайн исследования одобрен междисциплинарным комитетом по этике ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России. Все пациенты дали письменное информированное согласие на участие в исследовании. Его протокол включал 61 характеристику, полученную по результатам антропометрических, общеклинических, лабораторных и инструментальных методов обследования. Всем пациентам выполнено измерение роста, массы тела, окружности талии (ОТ), индекса массы тела (ИМТ). В исследование включена информация о гендерной принадлежности, статусе курения, наличии АГ, семейном анамнезе. Данные лабораторных исследований, характеризующие клинко-метаболический статус обследуемых: общий холестерин (ОХС), холестерин липопротеидов высокой и низкой плотности (ХС ЛВП и ХС ЛНП), аполипопротеин А (апо-А), аполипопротеин В (апо-В), мочевая кислота (МК), триглицериды (ТГ), С-реактивный белок (СРБ), глюкоза, адипонектин, резистин. Показатели артериальной жесткости определяли методом неинвазивной артериографии (артериограф TensioClinic TL1, TensioMed, Венгрия). Исследование проводили с учетом стандартизации состояния и положения обследуемого, определяли скорость распространения пульсовой волны в аорте (СПВА), величины систолического артериального давления (САД), диастолического (ДАД) на лучевой артерии, пульсового (ПАД), центрального (аортального) давления (ЦАД), частоты сердечных сокращений. Показатель СПВА рассматривали как непрерывную или категориальную дихотомическую (СПВА >10 м/с соответствует повышенному уровню) зависимую переменную. Входные признаки — подгруппа потенциальных предикторов, были представлены как непрерывные и категориальные переменные. Для обработки и анализа данных использовали методы статистического анализа и МО. Первые из них включали дескриптивную статистику (медиану (Me), 95% ДИ), корреляционный анализ по Спирмену, тесты Хи-квадрат,

Фишера, Манна-Уитни и однофакторную ЛР с расчетом весовых коэффициентов. Вторые — методами МО: многофакторной ЛР, стохастическим градиентным бустингом (СГБ). Статистическая достоверность признаков и проверка гипотез подтверждалась значением p -value <0,05. Разработка многофакторных моделей ЛР выполнялась с использованием в их структуре только одной из коррелируемых переменных для устранения проблемы мультиколлинеарности. Точность моделей оценивали по трем метрикам качества: площадь под ROC-кривой, чувствительность и специфичность. Модели были разработаны на обучающей выборке (3/4 пациентов) и верифицированы на тестовой (1/4). Процедура кросс-валидации выполнялась с усреднением метрик качества не менее 100 раз по случайно выбранным данным. При разработке моделей ЛР и СГБ корейская этническая принадлежность кодировалась “1”, а европейская — “0”.

Дизайн исследования включал 3 этапа. На первом применяли статистический анализ, с помощью которого проводили межгрупповые сравнения исследуемых параметров. Для непрерывных переменных использовали тест Манна-Уитни, т.к. предварительная оценка близости данных к нормальному распределению методом Шапиро-Уилка показала отрицательный результат. Для сравнения категориальных переменных использовали критерий хи-квадрат, а для оценки отношения шансов (ОШ) с 95% ДИ — точный тест Фишера. Сравнения были выполнены для групп с разной этнической принадлежностью (европейцы и корейцы), а также для обследуемых с нормальной и повышенной СПВА. На втором этапе по нормированным признакам с помощью однофакторной ЛР определяли весовые коэффициенты, соответствующие значимости влияния отдельных факторов ССР на СПВА (в дихотомической и непрерывной форме) в общей популяции и в этнических группах. На третьем этапе были разработаны многофакторные модели на основе ЛР и СГБ, структура которых пошагово дополнялась потенциальными предикторами повышенной артериальной жесткости. При увеличении метрик качества считали, что включенный в модель фактор может рассматриваться в качестве предиктора сосудистого ремоделирования. Обработка и анализ данных выполнялись на языке R в среде R-studio и языке Python с помощью пакетов xgboost и tensorflow.

Результаты

На первом этапе исследования анализировали возможные различия демографических, антропометрических, клинко-лабораторных и инструментальных показателей между двумя этническими группами (табл. 1).

Было установлено, что этнические группы достоверно не различались по возрасту и гендерному со-

Таблица 1

Клинико-антропометрические и функционально-метаболические показатели у лиц разных этнических групп

Показатель	Европейцы, n=133	Корейцы, n=133	ОШ, 95% ДИ	p-value
Возраст, лет	42 [39; 44]	40 [39; 42]		0,75
Мужской пол, абс.	64 (48,9%)	66 (51,1%)	0,81 [0,5; 1,3]	0,46
Рост, см	173 [170; 176]	166 [164; 170]		<0,00001
Вес, кг	80 [75; 85]	68 [64; 74]		<0,00001
ИМТ, усл. ед.	26,4 [25,5; 27,8]	24,6 [23,5; 26]		0,00041
ОТ, см.	89 [85; 93]	82 [80; 86]		0,00018
ОТ/рост, усл. ед.	51,7 [49,1; 53,6]	50 [47,9; 51,1]		0,037
МК, ммоль/л	0,34 [0,32; 0,41]	0,43 [0,39; 0,55]		0,00024
апо-А, г/л	1,8 [1,58; 1,96]	1,6 [1,53; 1,73]		0,15
апо-В, г/л	0,85 [0,79; 0,9]	1,075 [0,97; 1,16]		<0,00001
ХС ЛНП, ммоль/л	3,57 [3,27; 3,89]	3,925 [3,63; 4,26]		0,037
ХС ЛВП, ммоль/л	1,22 [1,11; 1,34]	1,395 [1,24; 1,69]		0,0032
ТГ, ммоль/л	1,45 [1,19; 1,61]	1,77 [1,5; 2,1]		0,026
ОХС, ммоль/л	5,47 [5,06; 5,83]	6,34 [6,06; 6,65]		<0,00001
Креатинин, мкмоль/л	74,45 [70,4; 77,7]	99,6 [91; 107,2]		<0,00001
СРБ, мг/л	0,945 [0,67; 1,56]	1,6 [1,2; 2,3]		0,126
Глюкоза, ммоль/л	5,13 [5; 5,23]	6,67 [6,44; 7,15]		<0,00001
Резистин, пг/мл	5,1 [5; 5,3]	2,8 [2,5; 3,7]		0,000054
Адипонектин, пг/мл	5,8 [5,36; 6]	5,08 [3,55; 6,5]		0,43
АГ, абс. (%)	74 (55,6%)	42 (31,6%)	2,7 [1,6; 4,5]	0,000127
САД, мм рт.ст.	132 [129; 136]	124 [120; 130]		0,0026
ДАД, мм рт.ст.	80 [77; 83]	77 [75; 80]		0,136
ЦАД, мм рт.ст.	120,6 [115,3; 125]	115,4 [110,25; 122,7]		0,5
ПАД, мм рт.ст.	51 [39; 53]	45 [43; 47]		0,00054
ЧСС, уд./мин	71 [68; 72]	71 [70; 72]		0,7
СПВА (непрерывная), м/с	7,69 [7,45; 8,15]	7,55 [7,17; 8,05]		0,43
СПВА ≥10, абс. (%)	27 (20,3%)	22 (16,5%)	1,3 [0,7; 2,4]	0,53

Примечание: ОШ рассчитывался только для факторов в категориальной форме.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, апо-А — аполипопротеин А, апо-В — аполипопротеин В, ДАД — диастолическое артериальное давление, ДИ — доверительный интервал, ИМТ — индекс массы тела, МК — мочевая кислота, ОШ — отношение шансов, ОТ — окружность талии, ОХС — общий холестерин, ПАД — пульсовое артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление, СПВА — скорость распространения пульсовой волны в аорте, СРБ — С-реактивный белок, ТГ — триглицериды, ХС ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ЦАД — центральное (аортальное) давление, ЧСС — частота сердечных сокращений.

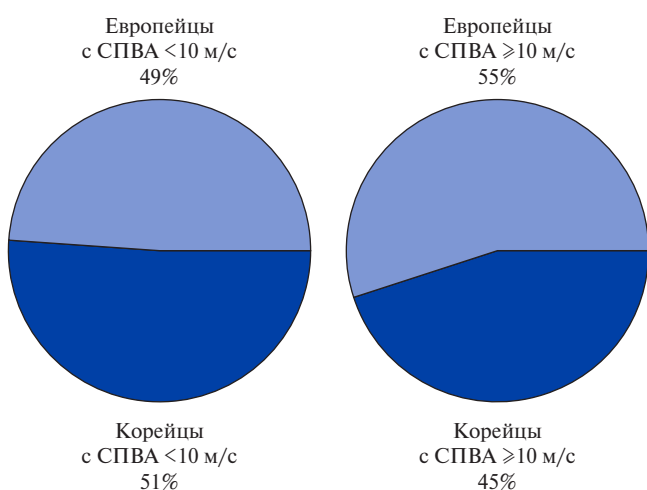


Рис. 1. Соотношение лиц различных этнических групп с нормальной и повышенной артериальной жесткостью.

Сокращение: СПВА — скорость распространения пульсовой волны в аорте.

ставу. Медианные значения антропометрических параметров: роста, веса, ИМТ, ОТ и ОТ/рост были достоверно выше у лиц европейской этнической принадлежности. В этой группе такие показатели липидного спектра, как апо-В, ОХС, ХС ЛВП, ХС ЛНП, ТГ, были достоверно ниже, чем в группе сравнения. У корейцев фиксировалась более высокая концентрация в крови МК, креатинина, глюкозы, а содержание резистина было в 1,8 раз ниже, чем у европейцев. При этом значения показателей СРБ и адипонектина в группах сравнения не различались. АГ с более высоким уровнем САД и ПАД значительно чаще регистрировалась у лиц европейской группы. По сравнению с корейцами у европейцев риск развития АГ был существенно выше — ОШ 2,7 [1,6; 4,5] (табл. 1). Вместе с тем, уровень СПВА у лиц различных этнических групп существенно не различался (ОШ 0,78 [0,41; 1,46], p=0,53) (рис. 1).

Таблица 2

Оценка влияния факторов ССР на уровень СПВА в общей популяции

Показатели	СПВА <10 м/с, n=217	СПВА ≥10 м/с, n=49	ОШ, 95% ДИ	p-value
Возраст	39 [38; 41]	47 [45; 47]		<0,0001
Мужской пол	129 (59,4%)	14 (28,5%)		
Женский пол	88 (40,6%)	35 (71,4%)	3,6 [1,9; 7,4]	0,00017
Рост	171,5 [170; 173]	164 [163; 167]		0,00017
ОТ	84 [82; 87]	89,5 [82; 95]		0,24
ИМТ	25,36	26,15		0,034
ОТ/рост	50 [48,8; 51,1]	52,4 [49,1; 57,4]		0,012
МК	0,39 [0,36; 0,43]	0,34 [0,31; 0,46]		0,53
апо-А	1,7 [1,59; 1,77]	1,64 [1,21; 2,34]		0,76
апо-В	0,92 [0,86; 0,97]	0,92 [0,68; 0,98]		0,54
ХС ЛНП	3,79 [3,42; 3,99]	3,55 [3; 4,37]		0,69
ХС ЛВП	1,28 [1,2; 1,41]	1,26 [0,95; 1,52]		0,21
ТГ	1,6 [1,42; 1,74]	1,4 [1,1; 2,67]		0,83
Холестерин	5,92 [5,61; 6,17]	5,55 [4,9; 6,21]		0,12
Креатинин	83,4 [77,4; 90,1]	74,9 [68,7; 89]		0,1
СРБ	1,12 [0,91; 1,6]	2,6 [0,42; 7,97]		0,11
Глюкоза	5,625 [5,44; 5,82]	5 [4,9; 6,2]		0,064
Резистин	4,7 [3,9; 5]	4,78 [2,25; 5,5]		0,88
Адипонектин	5,7 [5,3; 6]	5,68 [4,7; 6,4]		0,79
АГ	77 (35,5%)	39 (79,6%)	7 [3,4; 15,6]	<0,0001
САД	128 [123; 131]	138 [126; 145]		0,014
ДАД	77 [76; 80]	83 [79; 90]		0,01
ПАД	47 [46; 50]	51 [47; 58]		0,04
ЦАД	116,2 [111,8; 120,2]	136,5 [121; 155,4]		0,00016
ЧСС	71 [70; 72]	70 [68; 72]		0,24

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, апо-А — аполипопротеин А, апо-В — аполипопротеин В, ДАД — диастолическое артериальное давление, ДИ — доверительный интервал, ИМТ — индекс массы тела, МК — мочевая кислота, ОШ — отношение шансов, ОТ — окружность талии, ПАД — пульсовое артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление, СПВА — скорость распространения пульсовой волны в аорте, СРБ — С-реактивный белок, ТГ — триглицериды, ХС ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ЦАД — центральное (аортальное) давление, ЧСС — частота сердечных сокращений.

Анализ влияния ФР на увеличение СПВА проводили для его дихотомической формы (табл. 2). Результаты сопоставления показателей ССР среди лиц общей популяции с СПВА <10 м/с и СПВА ≥10 м/с демонстрировали, что увеличение жесткости аорты достоверно ассоциируется только с возрастом, женским полом (ОШ 3,6 [1,9; 7,4], $p=0,00017$), антропометрическими параметрами (рост, ИМТ, ОТ/рост), наличием АГ (ОШ 7 [3,4; 15,6], $p<0,0001$), уровнем САД, ДАД, ПАД и ЦАД.

Для верификации возможных взаимосвязей факторов ССР с жесткостью аорты нами на основе однофакторной ЛР были построены модели оценки СПВА с расчетом весовых коэффициентов, позволяющих уточнить предсказательную ценность потенциальных предикторов. Данный подход существенно расширяет возможности для обработки и анализа информации за счет более детальной классификации степени влияния отдельных факторов ССР на результирующую переменную (табл. 3).

Оценка весовых коэффициентов однофакторных регрессионных моделей позволила выделить факторы ССР, которые имели статистически значимые взаимосвязи с СПВА. Прямое доминирующее влияние на СПВА оказывали показатели возраста (6,1), ЦАД (4,3) и индекс ОТ/рост (3). Интенсивная обратная зависимость фиксировалась между ростом обследуемых и индикатором артериальной жесткости (-3,4). Менее заметную, но достоверную прямую взаимосвязь с СПВА имели такие факторы, как наличие АГ, женский пол, САД, ДАД, ПАД и ИМТ. При этом влияние этнической принадлежности и метаболических показателей на жесткость артерий не было статистически значимым.

Для более точной оценки возможной взаимосвязи этнического фактора с СПВА нами разработаны однофакторные модели ЛР отдельно для каждой этнической группы (табл. 4).

Анализ значений весовых коэффициентов в группах сравнения показал, что антропометрические

Таблица 3

Весовые коэффициенты однофакторных моделей ЛР для оценки СПВА в общей популяции

Предиктивный фактор	Весовой коэффициент	p-value
Возраст	6,1	<0,0001
Этническая группа	-0,25	0,43
Женский пол	1,3	0,00017
Рост	-3,4	0,0007
ИМТ	2,18	0,013
ОТ/рост	3	0,0046
АГ	2	<0,0001
САД	2,4	0,0055
ДАД	2,1	0,016
ПАД	1,4	0,055
ЦАД	4,3	<0,0001
Креатинин	-2,4	0,11
СКФ	0,32	0,89
Глюкоза	-2,8	0,28
МК	-0,82	0,66
ХС ЛВП	-1,7	0,16
ХС ЛНП	-0,67	0,6
ОХС	-0,34	0,077

Примечание: (-) — означает обратную зависимость СПВА от данного фактора.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИМТ — индекс массы тела, МК — мочевая кислота, ОТ — окружность талии, ОХС — общий холестерин, ПАД — пульсовое артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СПВА — скорость распространения пульсовой волны в аорте, ХС ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ЦАД — центральное (аортальное) давление.

Таблица 4

Весовые коэффициенты однофакторных моделей ЛР в оценке предиктивного потенциала факторов ССР в европейской и корейской этнических группах

Предиктивный фактор	Европейцы		Корейцы	
	Весовые коэффициенты	p-value	Весовые коэффициенты	p-value
Возраст	6	0,00002	4,1	0,0018
Женский пол	1,2	0,0087	1,6	0,006
Рост	-4,87	0,00073	-2,2	0,043
ИМТ	2,6	0,023	0,65	0,5
ОТ/рост	2,9	0,023	1,33	0,22
АГ	2,68	0,00043	1,65	0,0008
САД	2,4	0,0055	3	0,00003
ДАД	2,1	0,016	3,7	<0,00001
ПАД	1,4	0,055	0,85	0,25
ЦАД	4,3	0,00003	5	<0,00001
ХС ЛНП	0,04	0,8	0,06	0,9

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИМТ — индекс массы тела, ОТ — окружность талии, ПАД — пульсовое артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ЦАД — центральное (аортальное) давление.

индексы (ОТ/рост и ИМТ) статистически значительно влияют на СПВА только в европейской популяции. В этой группе обследованных зависимость артериальной жесткости от факторов возраста, роста и наличия АГ была более заметной. Среди корейцев более интенсивную взаимосвязь с СПВА имели показатели гендерной принадлежности (женский пол), а также показатели САД и ДАД.

На следующем этапе исследования нами были разработаны многофакторные модели ЛР и СГБ, выполнены процедуры их кросс-валидации на 100 случайных выборках и получены основные метрики качества: площадь под ROC-кривой, чувствительность и специфичность (табл. 5).

Было установлено, что во всех разработанных моделях в качестве базового предиктора выступал

Таблица 5

Оценка качества многофакторных моделей ЛР и СГБ для прогнозирования СПВА в общей популяции

№ модели	Предиктивные факторы	Логистическая регрессия			Стохастический градиентный бустинг		
		AUC	Чувствительность, %	Специфичность, %	AUC	Чувствительность, %	Специфичность, %
1	Возраст	0,763±0,06	74,4±11	67,2±7	77,3±6	73,1±11	67,2±8
2	Возраст + женский пол	0,802±0,06	67,8±14	72±7	79,6±6	70,5±15	69,4±9
3	Возраст + женский пол + этнический фактор	0,796±0,06	67,5±13	71,9±7	79,3±6	69,5±15	69,5±9
4	Возраст + рост	0,787±0,06	75,6±10	68,4±6	0,794±0,06	70,2±11	70,6±7
5	Возраст + рост + этнический фактор	0,778±0,06	72,8±11	70,1±6	0,792±0,06	68,8±11	70,4±7
6	Возраст + рост + женский пол	0,793±0,06	68,9±12	70,7±6	0,796±0,06	69,3±0,12	71±7
7	Возраст + рост + женский пол + этнический фактор	0,786±0,06	68,5±12	71,2±6	0,792±0,06	68,5±12	71,2±7
8	Возраст + рост + ЦАД	0,804±0,09	73,6±17	80,9±7	0,757±0,08	63,7±16	79,4±7
9	Возраст + рост + АГ	0,827±0,06	77,4±11	73,4±6	0,82±0,06	78,8±11	72,2±6
10	Возраст + рост + АГ + этническая принадлежность	0,823±0,06	77,3±11	74,1±6	0,817±0,06	78,1±12	72,4±6
11	Возраст + рост + АГ + ХС ЛНП	0,833±0,09	78,8±17	75±9	0,785±0,09	76±16	74,6±10
12	Возраст + рост + АГ + ХС ЛНП + этническая принадлежность	0,867±0,08	80,3±13	85,5±7	0,843±0,08	81,2±15	76,8±7
13	Возраст + рост + АГ + глюкоза	0,818±0,09	79±16	72,9±9	0,809±0,09	74,6±19	73,9±8
14	Возраст + рост + АГ + глюкоза + этническая принадлежность	0,857±0,08	86,4±14	78,4±8	0,846±0,09	80,7±17	76±8

Примечание: усредненные значения метрик качества были получены на тестовых выборках.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ЦАД — центральное (аортальное) давление, AUC — площадь под ROC-кривой.

Таблица 6

Весовые коэффициенты многофакторных моделей ЛР с включением этнического фактора

Предиктивный фактор	Весовые коэффициенты/p-value		
	Модель 10	Модель 12	Модель 14
Показатели			
Возраст	0,085/0,00056	0,104/0,047	0,084/0,037
Рост	-0,073/0,00017	-0,043/0,05	-0,057/0,04
АГ	1,38/0,00005	1,8/0,0065	1,6/0,011
Этническая принадлежность	-0,206/0,44	-3,3/0,016	-3,38/0,011
ХС ЛНП	-	0,168/0,6	-
Глюкоза	-	-	0,07/0,21

Примечание: при анализе данных корейский этнос кодировался 1, европейский — 0.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности.

возраст обследованных, высокий предиктивный потенциал которого был также доказан на предыдущих этапах исследования (табл. 2-4). Пошаговое включение в их структуру дополнительных факторов с последующей валидацией моделей на тестовых выборках показало, что наиболее точными из них являются модели 12 и 14, в состав которых входил этнический фактор. Анализ моделей 1-9 показал, что возраст, женский пол, рост, ЦАД и наличие АГ являются “са-

модостаточными” предикторами для прогнозирования жесткости артерий и не зависят от этнического фактора. Данный вывод был сделан по результатам оценки метрик качества, полученных для разных типов моделей (ЛР и СГБ), точность которых повышалась при включении в их структуру показателей роста или гендерного фактора и существенно не изменялась при комбинации данных факторов с признаком этнической принадлежности (модели 1-7).

Необходимо отметить, что гендерный фактор и показатель роста имеют сопоставимую предсказательную ценность, а их комбинация в одной модели приводила к увеличению качества прогноза. Фактор наличия АГ был более значим, чем ЦАД, но они оба увеличивали точность прогноза “без помощи” этнического фактора (модели 8-9). Максимальный подъем метрик качества фиксировался при сочетании 5 предикторов: возраста, роста, АГ, ХС ЛНП и этнической принадлежности (модель 12). Сопоставимую точность демонстрировала модель, в которой предиктор ХС ЛНП замещался показателем уровня глюкозы в сыворотке крови (модель 14). Полученные данные свидетельствуют о нелинейной взаимосвязи этнического фактора с СПВА и реализации его предиктивного потенциала только при сочетании с признаками, характеризующими функционально-метаболический статус обследуемых.

Для более детальной оценки вектора влияния этнического фактора на СПВА анализировали значения весовых коэффициентов моделей, в которых присутствовал этнический фактор (табл. 6).

Отрицательные значения весовых коэффициентов при выбранной кодировке этнической принадлежности (модели 12, 14) указывают на то, что увеличение концентрации глюкозы и ХС ЛНП в сыворотке крови у европейцев является ФР избыточной артериальной жесткости. При этом у корейцев данные факторы не были ассоциированы с риском повышения СПВА. Можно предположить, что в этой когорте обследованных реализация “патогенного” потенциала факторов ССР осуществляется при их более высоких пороговых значениях (табл. 1).

Обсуждение

Уровень ССР на практике чаще всего оценивается с использованием интегральных шкал. В то же время прогностическая значимость классических шкал и других систем оценки ССР находятся в зоне активной дискуссии [3, 12, 13]. Большинство экспертов отмечают необходимость поиска новых биологических маркеров, позволяющих персонифицировать оценку риска сердечно-сосудистых событий в более раннем возрастном диапазоне, чем это принято в известных шкалах стратификации риска. Особого интереса заслуживают подходы, связанные с исследованием интегральных показателей ССР, которые отражают реализованное воздействие суммы ФР на организм в течение всей жизни, включая фенотипические и генетические особенности человека. Важное место в системе реклассификации ССР занимают маркеры сердечно-сосудистого ремоделирования и, прежде всего, показатели жесткости аорты и крупных артерий. Показатели артериальной жесткости или ригидности аорты признаются независимыми предикторами общей и сердечно-сосудистой смертности, прогностически да-

же более значимыми, чем такие факторы ССР, как уровень АД или уровень холестерина крови [10, 11]. Повышение жесткости аорты за счет нарушения ее эластических свойств считается одним из проявлений процесса естественного старения человека и эскалации ССР [11]. В последние годы интенсифицируются исследования с использованием методов МО для разработки прогностических моделей, оценивающих вероятность реализации ССР и их значение в развитии сердечно-сосудистых событий [14, 15]. Вместе с тем, работ по оценке влияния фактора этнической принадлежности на интегральные показатели ССР недостаточно, несмотря на то, что этническая принадлежность признается перспективным фактором реклассификации ССР [3, 13]. Можно предположить, что дефицит такой информации обусловлен недостаточным числом респондентов, сложностью формирования “чистых” этнических выборок, а также необходимостью междисциплинарного взаимодействия, обеспечивающего полноценный анализ данных.

В настоящем исследовании с помощью разработанных моделей нами получены новые данные о вероятности реализации факторов ССР у лиц европейской и корейской этнических групп. Так, по нашим данным, медианные значения СПВА в этих когортах обследованных достоверно между собой не различались, однако анализ весовых коэффициентов однофакторных моделей ЛР позволил обнаружить различия в степени влияния отдельных факторов ССР на жесткость артерий. Модели на основе ЛР и СГБ позволили верифицировать высокий предиктивный потенциал факторов возраста, женского пола, роста, АГ и ЦАД для оценки избыточной жесткости артерий независимо от этнической принадлежности. Важно отметить, что факт наличия у пациента АГ был более значим, чем уровень ЦАД, но оба указанных фактора увеличивали точность прогноза. В то же время, по нашим данным, уровни ХС ЛНП и глюкозы в сыворотке крови демонстрировали предиктивную ценность в отношении сосудистого ремоделирования только в совокупности с этнической принадлежностью, что подтверждалось результатами моделирования.

Ограничения исследования. Ограничения исследования могут быть связаны с недостаточным объемом анализируемой выборки и необходимостью расширения методов для обработки и анализа данных, в т.ч. с использованием искусственных нейронных сетей.

Заключение

В настоящее время актуальным направлением превентивной кардиологии является совершенствование и адаптация известных оценочных шкал ССР с выделением новых предикторов, в числе которых рассматривается и этническая принадлежность [3, 4, 12].

Вместе с тем, необходимо отметить, что для полноценного пересмотра “классических” шкал данных пока недостаточно, в связи с чем требуются расширения спектра исследований с участием большего числа представителей разной этнической принадлежности. Полученные в настоящем исследовании сведения о влиянии отдельных ФР и их комбинаций на вероятность формирования избыточной артериальной жесткости у лиц европейской и восточно-азиатской расы дополняют представления об этнических особенностях реализации ССР. Результаты анализа свидетельствуют о том, что у лиц корейского

этноса по сравнению с европейским пороговые значения метаболических факторов (ХС ЛНП и глюкозы), ассоциированных с избыточной артериальной жесткостью, могут быть значительно выше. Данная гипотеза подтверждалась сопоставлением биохимических показателей в группах сравнения и моделированием уровня жесткости аорты с пошаговым включением потенциальных предикторов.

Отношения и деятельность. Работа выполнена при поддержке грантов РФФИ № 19-29-01077 и № 18-29-03131.

Литература/References

- World Health Organization. Global surveillance for COVID-19 caused by human infection with COVID-19 virus: interim guidance, 2020. <https://extranet.who.int/iris/restricted/handle/10665/331506>.
- The European Society for Cardiology. ESC Guidance for the Diagnosis and Management of CV Disease during the COVID-19 Pandemic. <https://www.escardio.org/Education/COVID-19-and-Cardiology/ESC-COVID-19-Guidance>. (Last update: 10 June 2020).
- Brodskaya TA, Nevzorova VA, Repina NI, Bogdanov DU. Issues of assessing cardiovascular risk depending on ethnicity and target organ damage. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2017;16(4):93-9. (In Russ.) Бродская Т.А., Невзорова В.А., Репина Н.И., Богданов Д.Ю. Вопросы оценки сердечно-сосудистого риска в зависимости от этнической принадлежности и поражения органов-мишеней. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2017;16(4):93-9. doi:10.15829/1728-8800-2017-4-93-99.
- Collins GS, Altman DG. Predicting the cardiovascular disease 10-year risk in the United Kingdom: independent and external validation of an updated version of QRISK-2. *BMJ*. 2012;21(344):4181. doi:10.1136/bmj.e4181.
- Kerimkulova AS, Markabayeva AM, Ergazina GA, et al. Study of indicators of the wall thickness of the left ventricle in arterial hypertension in different ethnic groups. *Science and health care*. 2013;4:30-3. (In Russ.) Керимкулова А.С., Маркабаева А.М., Ергазина Г.А. и др. Изучение показателей толщины стенки левого желудочка при артериальной гипертензии в различных этнических группах. *Наука и здравоохранение*. 2013;4:30-3.
- Fu S, Luo L, Ye P, Xiao W. Multimarker Analysis for New Biomarkers in Relation to Central Arterial Stiffness and Hemodynamics in a Chinese Community-Dwelling Population. *Angiology*. 2015;66(10):950-6. doi:10.1177/0003319715573910.
- Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, et al 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(10):1376-1414. doi:10.1016/j.jacc.2019.03.009.
- JBS3 Board. Joint British Societies' consensus recommendations for the prevention of cardiovascular disease (JBS₃). *Heart*. 2014;100 Suppl 2:ii1-ii67. doi:10.1136/heartjnl-2014-305693.
- Brodskaya TA, Repina NI, Kondrashova NM, et al. Analysis of the mechanical properties of the aorta depending on the smoking status in persons of European and Korean ethnicity. *Pacific Medical Journal*. 2017;70(4):54-9. (In Russ.) Бродская Т.А., Репина Н.И., Кондрашова Н.М. и др. Анализ механических свойств аорты в зависимости от статуса курения у лиц европейской и корейской этнической принадлежности. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2017;70(4):54-9. doi:10.17238/PmJ1609-1175.2017.4.54-59.
- Vasyuk YuA, Ivanova SV, Shkolnik EL, et al. Consensus of Russian experts on the evaluation of arterial stiffness in clinical practice. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2016;15(2):4-19. (In Russ.) Васюк Ю.А., Иванова С.В., Школьник Е.Л. 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.
- Townsend RR, Wilkinson IB, Schiffrin EL, et al. American Heart Association Council on Hypertension. Recommendations for Improving and Standardizing Vascular Research on Arterial Stiffness. *J Hypertension*. 2015;66(3):698-722. doi:10.1161/HYP.0000000000000033.
- 2016 European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. The sixth joint task force of the European society of cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;(6):7-85. (In Russ.) Европейские рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике (пересмотр 2016). *Российский кардиологический журнал*. 2017;(6):7-85.
- Tillin T, Hughes AD, Whincup P, et al. Ethnicity and prediction of cardiovascular disease: performance of QRISK2 and Framingham scores in a U.K. tri-ethnic prospective cohort study (SABRE). *Heart*. 2014;100(1):60-7. doi:10.1136/heartjnl-2013-304474.
- Al'Aref SJ, Anouchke K, Singh G, et al. Clinical applications of machine learning in cardiovascular disease and its relevance to cardiac imaging. *European Heart Journal*. 2018;40(24):1975-86. doi:10.1093/eurheartj/ehy404.
- Steele AJ, Denaxas SC, Shah AD, et al. Machine learning models in electronic health records can outperform conventional survival models for predicting patient mortality in coronary artery disease. *PLoS ONE*. 2018;13(8):e0202344. doi:10.1371/journal.pone.0202344.