

Ассоциации циркулирующих биомаркеров с наличием и выраженностью атеросклероза коронарных, сонных и бедренных артерий

Метельская В. А.¹, Жаткина М. В.^{1,2}, Гаврилова Н. Е.³, Яровая Е. Б.⁴, Богданова Н. Л.¹, Куценко В. А.⁴, Руденко Б. А.¹, Драпкина О. М.¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России. Москва; ²ГБУЗ ГКБ № 15 им. О. М. Филатова ДЗМ. Москва; ³Скандинавский центр здоровья. Москва; ⁴ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова». Москва, Россия

Цель. Выявить и охарактеризовать ассоциации между наличием и выраженностью атеросклероза различной локализации с уровнем биохимических показателей крови и оценить возможность их использования в качестве маркеров метаболических нарушений, обуславливающих повышенный атерогенный потенциал.

Материал и методы. В исследование включено 216 пациентов (53% мужчин) в возрасте 24-87 лет (средний возраст 61,5±10,73 лет). Всем пациентам проведена коронароангиография, дуплексное сканирование сонных (СА) и бедренных артерий (БА) с диагностикой наличия и выраженности атеросклероза коронарных артерий (КА), СА и БА. В сыворотке/плазме крови выполнен анализ биохимических показателей стандартными методами.

Результаты. На основании анализа профиля циркулирующих биохимических маркеров сформированы диагностические комплексы, позволяющие детектировать наличие и выраженность атеросклероза разной локализации. Согласно полученным данным, детерминантами наличия атеросклероза КА и СА являются дисфункция сосудистого эндотелия (концентрация метаболитов оксида азота <36,0 мкмоль/л) и повышенный уровень креатинина (≥73,0 мкмоль/л). Специфическими маркерами, связанными с выраженным атеросклерозом КА и БА (но не СА) оказались низкий уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (≤1,0/1,2 ммоль/л мужчины/женщины) и повышенный уровень С-реактивного белка (≥1,0 мг/л). Выраженный периферический атеросклероз (поражение СА и БА) ассоциировался с гипергликемией (глюкоза

≥6,1 ммоль/л), а выраженный атеросклероз БА — с гиперинсулинемией (инсулин ≥14,0 мкЕд/мл).

Заключение. Анализ ассоциаций циркулирующих биомаркеров с локализацией и выраженностью атеросклероза позволил выявить ряд маркеров метаболических нарушений, обуславливающих повышенный атерогенный потенциал. Выделены универсальные параметры, связанные с атеросклерозом независимо от его локализации и/или степени выраженности, и специфические показатели, характеризующие либо локализацию, либо степень атеросклеротического поражения, либо и то, и другое.

Ключевые слова: атеросклероз, биомаркеры, коронарные артерии, сонные артерии, бедренные артерии, неинвазивная диагностика.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 25/10-2021

Рецензия получена 01/11-2021

Принята к публикации 29/11-2021



Для цитирования: Метельская В. А., Жаткина М. В., Гаврилова Н. Е., Яровая Е. Б., Богданова Н. Л., Куценко В. А., Руденко Б. А., Драпкина О. М. Ассоциации циркулирующих биомаркеров с наличием и выраженностью атеросклероза коронарных, сонных и бедренных артерий. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(8):3098. doi:10.15829/1728-8800-2021-3098

Associations of circulating biomarkers with the presence and severity of coronary, carotid and femoral arterial atherosclerosis

Metelskaya V. A.¹, Zhatkina M. V.^{1,2}, Gavrilova N. E.³, Yarovaia E. B.⁴, Bogdanova N. L.¹, Kutsenko V. A.⁴, Rudenko B. A.¹, Drapkina O. M.¹

¹National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow; ²O. M. Filatov City Clinical Hospital № 15. Moscow;

³Scandinavian Health Center. Moscow; ⁴M. V. Lomonosov Moscow State University. Moscow, Russia

Aim. To identify and characterize the associations of the presence and severity of atherosclerosis of various localization with the blood level of biochemical parameters, as well as to assess the potential of their use as markers of metabolic disorders with increased atherogenic potential.

Material and methods. The study included 216 patients (men, 53%) aged 24-87 years (mean age, 61,5±10,73 years). All patients underwent coronary angiography, carotid (CA) and femoral arterial (FA) duplex ultrasound to assess the presence and severity of atherosclerosis.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: vmetelskaya@gnucpm.ru

Тел.: +7 (906) 701-31-89

[Метельская В. А. — д.б.н., профессор, г.н.с., руководитель отдела биохимических маркеров риска хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0001-8665-9129, Жаткина М. В. — соискатель, врач-кардиолог отделения для пациентов с острым инфарктом миокарда, ORCID: 0000-0001-9991-1063, Гаврилова Н. Е. — д.м.н., кардиолог, ORCID: 0000-0001-8963-5325, Яровая Е. Б. — д.ф.-м.н., зав. лабораторией биостатистики, профессор кафедры теории вероятностей механико-математического факультета, ORCID: 0000-0002-6615-4315, Богданова Н. Л. — м.н.с. отдела изучения биохимических маркеров риска хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-3124-5655, Куценко В. А. — м.н.с. лаборатории биостатистики, аспирант кафедры теории вероятностей механико-математического факультета, ORCID: 0000-0001-9844-3122, Руденко Б. А. — д.м.н., руководитель отдела инновационных методов профилактики, диагностики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний и других хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-5475-0048, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

In blood serum/plasma, biochemical parameters were analyzed using standard methods.

Results. Based on the analysis of circulating biomarker profile, diagnostic complexes have been established that allow assessing atherosclerosis of different localization. According to the data obtained, the determinants of coronary and CA atherosclerosis are endothelial dysfunction (concentration of nitric oxide metabolites $<36,0 \mu\text{mol/L}$) and an increased level of creatinine ($\geq 73,0 \mu\text{mol/L}$). The specific markers associated with severe atherosclerosis of coronary and FAs (but not CA) were low high-density lipoprotein cholesterol ($\leq 1,0/1,2 \text{ mmol/L}$ for male/female, respectively) and an increased C-reactive protein level ($\geq 1,0 \text{ mg/l}$). Severe peripheral atherosclerosis (CA and FA involvement) was associated with hyperglycemia (glucose $\geq 6,1 \text{ mmol/L}$), while severe FA atherosclerosis — with hyperinsulinemia (insulin $\geq 14,0 \mu\text{U/ml}$).

Conclusion. The analysis of associations of circulating biochemical parameters with atherosclerosis localization and severity revealed a number of metabolic markers associated with the increased atherogenic potential. It is possible to distinguish both universal parameters that are associated with atherosclerosis, regardless of its localization and/or severity, and specific biomarkers that characterize either the localization or the severity of atherosclerosis, or both.

Keywords: atherosclerosis, biomarkers, coronary arteries, carotid arteries, femoral arteries, non-invasive diagnostics.

Relationships and Activities: none.

Metelskaya V.A. * ORCID: 0000-0001-8665-9129, Zhatkina M.V. ORCID: 0000-0001-9991-1063, Gavrilova N. E. ORCID: 0000-0001-8963-5325, Yarovaya E. B. ORCID: 0000-0002-6615-4315, Bogdanova N. L. ORCID: 0000-0002-3124-5655, Kutsenko V. A. ORCID: 0000-0001-9844-3122, Rudenko B. A. ORCID: 0000-0002-5475-0048, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author:
vmetelskaya@gnucpm.ru

Received: 25/10-2021

Revision Received: 01/11-2021

Accepted: 29/11-2021

For citation: Metelskaya V.A., Zhatkina M.V., Gavrilova N.E., Yarovaya E.B., Bogdanova N.L., Kutsenko V.A., Rudenko B.A., Drapkina O.M. Associations of circulating biomarkers with the presence and severity of coronary, carotid and femoral arterial atherosclerosis. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(8):3098. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-3098

apo — аполипопротеин, БА — бедренные артерии, вСРБ — С-реактивный белок, определенный высокочувствительным методом, ДИ — доверительный интервал, КА — коронарные артерии, КАГ — коронароангиография, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, Лп(а) — липопротеин (а), МФА — мультифокальный атеросклероз, ОШ — отношение шансов, СА — сонные артерии, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТГ — триглицериды, ФР — факторы риска, ХС — холестерин, NOx — метаболиты оксида азота (NO), HOMA-IR — Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance.

Введение

Многочисленные эпидемиологические исследования позволили выявить ассоциации между наличием и выраженностью факторов риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), с одной стороны, и развитием и прогрессированием атеросклероза, с другой. Эти данные легли в основу разработки профилактических стратегий, применение которых привело к значительному снижению смертности от ССЗ в США, Европе и РФ за последние четыре десятилетия. Однако несмотря на успехи в диагностике и лечении ССЗ, они остаются ведущей причиной смерти во всем мире [1-3].

В основе ССЗ лежит атеросклероз — хроническое прогрессирующее воспалительное заболевание, которое начинается в раннем возрасте, характеризуется длительным асимптомным течением и чаще всего диагностируется на поздней стадии или после неблагоприятного сердечно-сосудистого события [4]. Атеросклероз является системным заболеванием, когда поражение охватывает несколько сосудистых бассейнов (мультифокальный атеросклероз — МФА) и, хотя патогенетические механизмы атеросклеротического поражения сосудов различных бассейнов едины, значимость отдельных ФР не идентична [5, 6]. Согласно данным крупного международного регистра REACH (REduction of Atherothrombosis for Continued Health), включающего >45 тыс. человек, в 25% случаев ишемической болезни сердца имеет место многососудистое поражение [7]. По данным анализа различных источни-

ков литературы, частота выявления МФА составляет от 13,5 до 94% [5].

Учитывая системный характер атеросклероза, важно отметить, что наличие атеросклеротического поражения одного из сосудистых бассейнов может свидетельствовать об атеросклерозе в других бассейнах [8]. Атеросклероз сонных (СА) и бедренных артерий (БА) является значимым предиктором сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [9, 10]; более того, наличие атеросклероза нижних конечностей служит фактором, способствующим стратификации больных с сердечно-сосудистой или цереброваскулярной патологией [11].

Значительное внимание исследователей продолжает привлекать возможность использования для улучшения традиционного прогнозирования сердечно-сосудистого риска биомаркеров, в т.ч. биохимических показателей крови, причем этот интерес обусловлен пониманием того, что традиционные факторы не учитывают весь спектр сложного взаимодействия метаболических систем организма, нарушение функционирования которых запускает и/или усугубляет атерогенез [12]. Именно поэтому представляет интерес выявление и оценка показателей, которые при использовании в дополнение к традиционным ФР и/или клинико-инструментальным методам диагностики могли бы улучшить стратификацию риска у лиц с известными или предполагаемыми ССЗ; при этом определенный интерес представляет использование биохимических показателей крови, поскольку, с одной сто-

роны, они отражают активность важнейших метаболических процессов, а с другой — легко доступны для анализа в рутинной лабораторной практике.

Таким образом, оценка баланса между активностью различных, иногда противоположно направленных метаболических процессов, выявляемого с помощью циркулирующих биомаркеров, и сердечно-сосудистыми событиями, в т.ч. имеющими место в различных сосудистых бассейнах, остается актуальной. Настоящее исследование было направлено на изучение связи между определяемыми в сыворотке/плазме крови биохимическими показателями и атеросклерозом в различных артериальных бассейнах.

Цель работы — выявить и охарактеризовать ассоциации между наличием и выраженностью атеросклероза различной локализации с уровнем биохимических показателей крови и оценить возможность их использования в качестве маркеров метаболических нарушений, обуславливающих повышенный атерогенный потенциал.

Материал и методы

В исследование были включены пациенты, обследованные в стационаре ФГБУ «ГНИЦ ПМ» Минздрава России (в настоящее время ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России) в 2016–2019 гг.

Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования одобрен Этическим комитетом учреждения (№ 09-05/19). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании, обработку персональных данных, взятие и биобанкирование крови.

В исследование включали пациентов >18 лет. Критерии не включения: перенесенное <6 мес. назад острое клиническое осложнение атеросклероза; любое острое воспалительное заболевание; хроническая болезнь почек ≥III стадии (скорость клубочковой фильтрации <60 мл/мин/1,73 м²); сахарный диабет обоих типов в стадии декомпенсации (уровень глюкозы крови натощак >11 ммоль/л); фракция выброса левого желудочка <40%; онкологические заболевания; заболевания крови и иммунной системы, беременность или период лактации.

Всем пациентам для оценки наличия и определения степени выраженности атеросклероза коронарных артерий (КА) была выполнена коронароангиография (КАГ) по методу Judkins 1967 г [13] с использованием радиального или трансфеморального доступов в условиях рентгеноперационной на ангиографических установках «Philips Integris Allura» и «General Electric Innova 4100». Для количественной оценки стенозов применяли компьютерную программу установки «General Electric Innova 4100». Показания к проведению диагностической КАГ в этой когорте пациентов подробно описаны в работах [14, 15].

В зависимости от результата КАГ пациенты были отнесены к одной из 3 групп: группа КА-1 — бессимптомные пациенты с интактными КА (отсутствие атеросклероза КА); группа КА-2 — бессимптомные пациенты со степенью стенозирования КА ≤50% (субклинический или умеренно выраженный атеросклероз КА); группа

КА-3 — симптомные пациенты с выраженным атеросклерозом КА (наличие гемодинамически значимого поражения >50% в одной и/или нескольких КА) [16].

Диагностику периферического атеросклероза (СА и БА) выполняли с помощью дуплексного сканирования на аппарате Vivid-7 в В-режиме линейным датчиком с частотой 9–11 МГц. Определяли толщину комплекса интимомедиа, оценивали наличие атеросклеротических бляшек и степени стенозов артерий. Подробное описание методики проведения дуплексного сканирования представлено в работе [14].

По степени поражения СА пациенты также были распределены на 3 группы: группа СА-1 — атеросклеротические поражения отсутствовали (интактные СА); группа СА-2 — степень стенозирования <60%; группа СА-3 — степень стенозирования ≥60%. В зависимости от поражения БА пациенты были разделены на следующие 3 группы: группа БА-1 — атеросклеротические бляшки отсутствовали (интактные БА); группа БА-2 — степень стенозирования <70%; группа БА-3 — степень стенозирования ≥70%.

Градация пациентов на группы при диагностике атеросклероза СА и БА обоснована действующими клиническими рекомендациями Европейского общества кардиологов по ведению пациентов с заболеваниями периферических артерий 2017 г [17].

Наряду с инструментальными исследованиями всем пациентам было выполнено определение биохимических показателей в сыворотке или плазме крови, полученной стандартными методами из венозной крови, взятой после 12-часового голодания. Образцы сыворотки и плазмы крови после алиquotирования замораживали и хранили в Биобанке НМИЦ ТПМ при температуре -70° С. Пробоподготовку проводили согласно международным стандартам и локальным регламентирующим документам; информационное сопровождение биообразцов осуществляли в соответствии с рекомендациями [18, 19]. Стандартизацию и контроль качества биохимических исследований проводили в соответствии с требованиями «Федеральной системы внешней оценки качества клинических лабораторных исследований».

Определяли следующие биохимические показатели: холестерин (ХС) общий и в составе липопротеинов низкой (ХС ЛНП) и высокой плотности (ХС ЛВП), триглицериды (ТГ), липопротеин (а) (Лп (а)), аполипопротеины (апо) AI и B, С-реактивный белок, определенный высокочувствительным методом (вчСРБ), фибриноген, глюкозу и инсулин с расчетом индекса инсулинорезистентности HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance), адипонектин и лептин методом иммуноферментного анализа, креатинин и метаболиты оксида азота (NOx). Методы определения содержания в крови каждого из биохимических показателей с указанием значений, отклонения от которых в сторону повышения или снижения рассматривали как патологические, описаны ранее [15].

Статистический анализ проведен с использованием пакета статистических программ Statistica v.10 и среды R 3.6.3. В зависимости от типа распределения непрерывных переменных для них приведены средние арифметические значения (М) со стандартными отклонениями (SD) или медианы (Me) и интерквартильные размахи [Q1–Q3]. Оценка различий между двумя независимыми выбор-

Таблица 1

Биохимические показатели в группах пациентов в зависимости от степени поражения КА, СА или БА (M±SD либо Me (Q1-Q3))

Показатель	Атеросклероз КА			Атеросклероз СА			Атеросклероз БА		
	КА-1 n=73	КА-2 n=71	КА-3 n=72	СА-1 n=39	СА-2 n=163	СА-3 n=14	БА-1 n=92	БА-2 n=63	БА-3 n=61
Общий ХС, ммоль/л	4,49±1,15	4,66±1,00	3,82±0,98 ^{bc}	4,62±1,11	4,31±1,1	3,64±0,85 ^b	4,6±1,11	4,3±1,05	3,9±1,04 ^{bc}
ХС ЛВП, ммоль/л	1,18±0,32	1,25±0,31	1,01±0,30 ^{bc}	1,18±0,32	1,16±0,33	0,92±0,19 ^{bc}	1,23±0,33	1,15±0,3	1,02±0,31 ^{bc}
ХС ЛНП, ммоль/л	2,58±0,98	2,76±0,91	2,17±0,84 ^{bc}	2,77±0,97	2,47±0,94	2,09±0,74	2,67±0,93	2,47±0,94	2,28±0,92 ^b
ХС неЛВП, ммоль/л	3,31±1,07	3,41±0,95	2,80±0,92 ^{bc}	3,44±0,98	3,15±1,02	2,72±0,77 ^b	3,37±1,01	3,15±0,97	2,89±1,0 ^b
ТГ, ммоль/л	1,36 (1,00-1,99)	1,31 (0,84-1,75)	1,35 (1,10-1,75)	1,32 (1,04-1,76)	1,34 (1,0-1,84)	1,43 (1,14-1,61)	1,25 (0,93-1,76)	1,47 (1,04-1,82)	1,36 (1,11-1,81)
Лп(а), мг/дл	15,9 (7,31-36,8)	16,9 (6,82-33,89)	15,17 (5,84-54,21)	19,3 (8,05-45,2)	15,72 (6,7-42,96)	10 (5,57-56,23)	17,52 (6,77-36,34)	14,36 (7,03-33,97)	19,55 (6,55-69,93)
апо AI, мг/дл	1,59±0,32	1,59±0,27	1,36±0,26 ^{bc}	1,56±0,31	1,51±0,31	1,30±0,20 ^{bc}	1,58±0,31	1,54±0,30	1,37±0,26 ^{bc}
Апо В, мг/дл	0,86±0,24	0,92±0,24	0,84±0,22	0,90±0,25	0,87±0,23	0,83±0,22	0,88±0,24	0,88±0,23	0,86±0,23
вчСРБ, мг/л	2,29 (0,88-5,37)	2,23 (1,38-3,62)	4,51 (2,14-10,05) ^{bc}	2,26 (0,82-3,67)	2,92 (1,49-6,34)	4,53 (2,41-10,09) ^b	1,92 (0,98-3,77)	2,86 (1,6-5,9) ^a	4,99 (2,14-12,84) ^{bc}
Фибриноген, г/л	4,61±1,42	4,50±0,87	5,18±1,42 ^{bc}	4,38±1,03	4,78±1,34 ^a	5,6±1,13 ^{bc}	4,43±1,23	4,84±1,1 ^a	5,2±1,46 ^b
Глюкоза, ммоль/л	5,9±1,4	6,3±1,5 ^a	6,9±2,0 ^{bc}	5,95±1,7	6,4±1,7 ^a	7,2±1,6 ^{bc}	5,9±1,1	6,4±1,8 ^a	6,9±2,1 ^b
Инсулин, мкЕД/мл	8,85 (6,07-12,45)	10,00 (6,90-15,05)	11,00 (8,20-17,65) ^b	9,7 (6,15-11,7)	10,6 (7,2-14,9)	13,0 (8,0-23,6)	8,7 (5,9-12,1)	11,1 (7,15-12,25) ^a	11,0 (8,05-16,6) ^b
НОМА-IR	2,32 (1,37-3,31)	2,61 (1,62-3,91)	3,23 (2,34-5,22) ^{bc}	2,38 (1,38-3,56)	2,84 (1,8-3,97)	4,69 (2,35-6,93) ^b	2,28 (1,38-3,44)	3,06 (2,05-4,94) ^a	3,17 (2,19-5,19) ^b
Адипонектин, мг/мл	7,67 (5,97-10,55)	8,76 (7,02-11,65)	6,81 (4,73-10,40) ^c	8,76 (6,18-10,53)	7,93 (5,9-11,5)	5,76 (4,68-8,91)	8,57 (6,56-12,06)	7,45 (5,71-9,81)	7,57 (5,44-11,1)
Лептин, нг/мл	19,40 (5,79-57,33)	27,15 (4,98-73,15)	10,50 (4,04-37,15)	23,8 (8,64-47,16)	15,95 (4,87-58,79)	11,95 (7,5-23,45)	21,8 (5,07-55,04)	19,7 (5,42-78,41)	10,6 (5,05-34,9)
NOx, мкмоль/л	41,8 (32,0-60,0)	30,0 (24,5-42,1) ^{ab}	30,5 (25,2-43,9)	40,0 (30,3-56,8)	31,9 (25,0-46,6) ^a	35,6 (27,6-49,0)	35,5 (27,0-51,9)	35,2 (24,6-49,9)	30,9 (25,4-43,7)
Креатинин, мкмоль/л	70,0 (64,0-78,0)	74,0 (67,5-86,0)	81,5 (72,0-101,3) ^{bc}	70,0 (63,0-75,5)	75 (68,0-86,5) ^a	97,5 (75,8-126,3) ^{bc}	71,0 (64,0-82,3)	75,0 (70,0-87,0) ^a	81,0 (72,0-101,0) ^b

Примечание: ХС неЛВП — ХС липопротеинов невысокой плотности. При сравнениях групп 1 и 2 (^a), 1 и 3 (^b) и 2 и 3 (^c) в каждом из артериальных бассейнов верхние индексы указаны у групп, между которыми выявлены статистически значимые различия (p<0,05) с учетом поправки Холма-Бонферрони на множественную проверку гипотез. БА — бедренные артерии, вчСРБ — С-реактивный белок, определенный высокочувствительным методом, КА — коронарные артерии, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, Лп(а) — липопротеин (а), СА — сонные артерии, ТГ — триглицериды, ХС — холестерин, NOx — метаболиты оксида азота (NO), НОМА-IR — Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance.

ками для непрерывных параметров проводилась с помощью критерия Манна-Уитни. Гипотеза об однородности выборок для трех независимых групп проверялась с помощью критерия Краскела-Уоллиса. В случае парных сравнений показателей между тремя группами использовалась поправка Холма-Бонферрони с учетом множественной проверки гипотез.

Оценка ассоциации ФР с атеросклерозом в каждом из артериальных бассейнов проводилась при помощи однофакторных и многофакторных моделей логистической регрессии. Перед проведением многофакторного анализа проверялась гипотеза об отсутствии мультиколлинеарности. Показано, что для всех переменных фактор инфляции дисперсии, характеризующий уровень мультиколлинеарности, принимал значения <5. Это позволило включить в многофакторную модель все изучаемые переменные. В качестве оценки эффекта для регрессионных моделей приводилось отношение шансов (ОШ) с соответствующими 95% доверительными интервалами (ДИ).

Отбор непрерывных предикторов для предсказания атеросклероза в каждом из артериальных бассейнов про-

водился на основе критерия Акаике и двунаправленного пошагового отбора. Далее непрерывные предикторы были сведены к бинарным с использованием стандартных отрезных точек, отделяющих “норму” от “патологии”; оказавшиеся незначимыми после такой процедуры предикторы были удалены из модели. Для регрессионной модели, основанной на финальном наборе бинарных переменных, были найдены отрезные точки при помощи ROC-анализа. Оптимальным считалось значение, при котором чувствительность была наиболее близка к специфичности.

Уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

Результаты

В исследование включено 216 пациентов: 115 мужчин и 101 женщина в возрасте 24-87 лет, средний возраст 61,5±10,73 лет.

В таблице 1 приведены значения биохимических показателей крови в группах пациентов, сфор-

Таблица 2

Регрессионные модели наличия и выраженности атеросклероза КА (ОШ (95% ДИ))

Показатель	Шанс наличия атеросклероза любой степени (КА-2+КА-3 по сравнению с КА-1)				Шанс наличия выраженного атеросклероза (КА-3 по сравнению с КА-1+КА-2)			
	Однофакторный анализ	p	Многофакторный анализ	p	Однофакторный анализ	p	Многофакторный анализ	p
Мужской пол	2,29 (1,29-4,1)	0,005	3,81 (1,64-9,36)	0,003	2,76 (1,53-5,1)	0,001	2,82 (1,2-6,93)	0,020
Возраст, лет	2,33 (1,27-4,28)	0,006	2,96 (1,36-6,63)	0,007	2,41 (1,24-4,98)	0,013	3,91 (1,61-10,19)	0,004
ХС ЛВП ≤1,0/1,2 ммоль/л (М/Ж)	1,41 (0,8-2,51)	0,233	2,29 (1,03-5,26)	0,044	2,87 (1,6-5,23)	0,000	3,87 (1,74-9)	0,001
ХС ЛНП ≥3,0 ммоль/л	0,71 (0,38-1,33)	0,280	0,52 (0,22-1,21)	0,130	0,41 (0,19-0,82)	0,014	0,5 (0,19-1,26)	0,151
ТГ ≥1,7 ммоль/л	0,75 (0,41-1,38)	0,351	1,11 (0,49-2,58)	0,812	0,85 (0,45-1,56)	0,605	0,83 (0,36-1,93)	0,674
Лп(а) ≥30 мг/дл	1,28 (0,7-2,39)	0,434	1,15 (0,53-2,55)	0,723	1,62 (0,89-2,95)	0,114	1,37 (0,63-2,99)	0,421
вЧСРБ ≥1,0 мг/л	2,8 (1,36-5,82)	0,005	3,84 (1,45-10,59)	0,008	3,83 (1,54-11,62)	0,008	2,4 (0,73-8,95)	0,164
Фибриноген ≥4,0 г/л	1,88 (1-3,52)	0,048	0,98 (0,41-2,27)	0,967	7,35 (3,03-21,99)	0,000	6,68 (2,3-23,53)	0,001
Глюкоза ≥6,1 ммоль/л	2,44 (1,35-4,53)	0,004	1,87 (0,87-4,11)	0,111	2,87 (1,61-5,2)	0,000	2,27 (1,06-4,93)	0,036
Инсулин ≥14,0 мЕд/мл	2,32 (1,18-4,79)	0,018	2,41 (1,01-6,19)	0,055	1,78 (0,96-3,3)	0,065	1,64 (0,72-3,74)	0,238
Адипонектин ≤8,0 мг/мл	0,73 (0,41-1,28)	0,272	0,23 (0,08-0,59)	0,003	1,7 (0,96-3,04)	0,069	0,91 (0,37-2,26)	0,843
Лептин ≥18,0 нг/мл	0,95 (0,54-1,67)	0,847	1,6 (0,77-3,4)	0,217	0,52 (0,29-0,91)	0,024	0,73 (0,35-1,53)	0,403
NOx ≤36,0 мкмоль/л	3,68 (2,05-6,75)	0,000	4,9 (2,38-10,56)	0,000	1,58 (0,89-2,83)	0,123	1,66 (0,78-3,62)	0,191
Креатинин ≥73,0 мкмоль/л	2,37 (1,34-4,24)	0,003	1,74 (0,84-3,63)	0,136	3,03 (1,66-5,73)	0,000	2,45 (1,12-5,52)	0,027

Примечание: вЧСРБ — С-реактивный белок, определенный высокочувствительным методом, КА — коронарные артерии, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, Лп(а) — липопротеин (а), ТГ — триглицериды, ХС — холестерин, NOx — метаболиты оксида азота (NO).

мированных в зависимости от локализации атеросклеротического поражения (атеросклероз КА, СА и БА), с одной стороны, и наличия, и выраженности поражения в каждом из указанных бассейнов, с другой. Выявлены статистически значимые различия между группами в пределах каждой локализации атеросклероза практически по всем показателям, за исключением таких параметров липидного спектра, как ТГ, Лп (а) и апо В.

При попарном сравнении групп с разной степенью атеросклеротического поражения были выявлены следующие ассоциации. При атеросклерозе любого артериального бассейна снижен по сравнению с лицами без атеросклероза уровень общего ХС, в основном, за счет ХС ЛНП и ХС неЛВП (липопротеинов невысокой плотности). Это, скорее всего, обусловлено приемом липид-снижающих препаратов больными, имеющими атеросклеротическое поражение. Анализ показал, что среди пациентов с выраженным атеросклерозом статины принимали 93%, с умеренно выраженным — 50,7%, без поражений — 26%. У всех пациентов с атеросклерозом по сравнению с лицами с интактными сосудами был статистически значимо снижен уровень ХС ЛВП; это сопровождалось более низким содержанием основного белка ЛВП — апо АІ, однако только в группах, разделенных по степени поражения КА, при неизменном уровне апо В выявлена

тенденция к более высокому отношению апо В/АІ у лиц с выраженным атеросклерозом по сравнению с теми, у кого КА были интактными ($p=0,082$).

У лиц с выраженным атеросклерозом КА сохранились выявленные для субклинического поражения этих артерий различия в концентрации NOx и глюкозы; наряду с этим у пациентов с выраженным атеросклерозом КА обнаружены ассоциации повышенного уровня вЧСРБ, фибриногена и инсулина (только при сравнении групп КА-1 и КА-3), показателя инсулинорезистентности (НОМА-ІR) и адипонектина (только при сравнении групп КА-2 и КА-3).

Умеренно выраженный атеросклероз СА (эта же таблица, сравнение групп СА-1 и СА-2), как и КА, ассоциируется со сниженной концентрацией NOx ($p=0,017$), повышенным уровнем глюкозы ($p=0,013$) и креатинина ($p=0,005$); кроме того, выявлена взаимосвязь между наличием умеренного поражения СА и повышенным уровнем фибриногена ($p=0,027$) и вЧСРБ (на уровне тенденции: $p=0,061$). При выраженном атеросклерозе СА дополнительно выявлены нарушения обратного транспорта ХС (сниженные по сравнению с лицами без поражения уровни ХС ЛВП и апо АІ) и инсулинорезистентность, однако нивелировался вклад эндотелиальной дисфункции.

При анализе пациентов в зависимости от наличия и выраженности атеросклероза БА оказалось,

Таблица 3

Регрессионные модели наличия и выраженности атеросклероза СА (ОШ (95% ДИ))

Показатель	Шанс наличия атеросклероза любой степени (СА-2+СА-3 по сравнению с СА-1)				Шанс наличия выраженного атеросклероза (СА-3 по сравнению с СА-1+СА-2)			
	Однофакторный анализ	p	Многофакторный анализ	p	Однофакторный анализ	p	Многофакторный анализ	p
Мужской пол	1,82 (0,91-3,74)	0,094	1,35 (0,54-3,43)	0,520	5,77 (1,52-37,67)	0,024	3,46 (0,64-27,49)	0,178
Возраст, лет	2,51 (1,22-5,15)	0,011	2,88 (1,25-6,73)	0,013	2,6 (0,68-17)	0,221	4,63 (0,9-39,31)	0,099
ХС ЛВП $\leq 1,0/1,2$ ммоль/л (М/Ж)	1,25 (0,62-2,54)	0,530	0,76 (0,31-1,83)	0,539	1,47 (0,49-4,62)	0,488	0,85 (0,22-3,38)	0,816
ХС ЛНП $\geq 3,0$ ммоль/л	0,72 (0,35-1,55)	0,386	0,69 (0,29-1,69)	0,407	0,19 (0,01-0,97)	0,110	0,25 (0,01-1,93)	0,260
ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л	1,21 (0,58-2,69)	0,627	1,23 (0,49-3,26)	0,659	0,15 (0,01-0,8)	0,075	0,08 (0-0,51)	0,026
Лп(а) ≥ 30 мг/дл	0,94 (0,46-2,02)	0,872	0,78 (0,33-1,89)	0,575	0,83 (0,22-2,59)	0,761	0,69 (0,16-2,66)	0,605
*вчСРБ $\geq 1,0$ мг/л	2,28 (0,98-5,06)	0,047	1,97 (0,69-5,45)	0,195				
*Фибриноген $\geq 4,0$ г/л	2,38 (1,14-4,92)	0,020	1,59 (0,65-3,79)	0,297				
Глюкоза $\geq 6,1$ ммоль/л	1,61 (0,79-3,43)	0,199	0,86 (0,36-2,08)	0,738	5,48 (1,65-24,77)	0,011	3,06 (0,77-15,69)	0,133
Инсулин $\geq 14,0$ мкЕд/мл	1,68 (0,76-4,15)	0,225	1,45 (0,56-4,09)	0,457	2,7 (0,89-8,25)	0,075	4,38 (1,11-19,28)	0,039
Адипонектин $\leq 8,0$ мг/мл	1,43 (0,71-2,91)	0,313	1,38 (0,52-3,72)	0,520	2,55 (0,82-9,54)	0,124	4,19 (0,87-23,44)	0,083
Лептин $\geq 18,0$ нг/мл	0,64 (0,31-1,28)	0,206	0,59 (0,26-1,32)	0,203	0,74 (0,24-2,21)	0,594	0,64 (0,14-2,62)	0,542
NOx $\leq 36,0$ мкмоль/л	2,6 (1,28-5,47)	0,009	2,63 (1,19-6,1)	0,020	0,8 (0,27-2,43)	0,692	0,52 (0,12-2,16)	0,368
Креатинин $\geq 73,0$ мкмоль/л	3,21 (1,57-6,84)	0,002	2,86 (1,24-6,9)	0,016	5,02 (1,32-32,78)	0,038	4,54 (0,94-35,06)	0,088

Примечание: * — в связи с тем, что у всех пациентов с выраженным атеросклерозом уровни вчСРБ и фибриногена были выше соответствующей отрезной точки, построение моделей для этих показателей не проводилось. вчСРБ — С-реактивный белок, определенный высокочувствительным методом, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, Лп(а) — липопротеин (а), СА — сонные артерии, ТГ — триглицериды, ХС — холестерин, NOx — метаболиты оксида азота (NO).

что пациенты с субклиническим поражением этого артериального бассейна имеют повышенные по сравнению с лицами с отсутствием феморального атеросклероза уровни параметров, характеризующих воспалительный процесс: вчСРБ и фибриногена, а также инсулинорезистентность (в виде повышенного показателя НОМА-IR). Обращает на себя внимание отсутствие в этой категории пациентов различий по концентрации суммарных метаболитов NOx.

В таблицах 2-4 приведены результаты логистической регрессии с анализом однофакторных моделей, которые позволяют выявить независимый вклад каждого из показателей в вероятность наличия и/или выраженности атеросклероза, и многофакторных моделей, позволяющих оценить совокупный вклад исследуемых показателей в детерминацию риска наличия и выраженности атеросклероза в соответствующем артериальном бассейне. Построение моделей проводили с учетом пола и возраста; все приведенные модели статистически значимы ($p=0,000$). Рассмотрены модели, описывающие возможность:

а) выявления атеросклероза любой степени: сравнение в каждом артериальном бассейне лиц

с отсутствием атеросклероза (группы 1) с пациентами, имевшими признаки атеросклеротического поражения (группы 2+3);

б) выявления выраженного атеросклероза: сравнение асимптомных пациентов (группы 1+2) с теми, у кого имелся выраженный атеросклероз (группы 3 в каждом артериальном бассейне).

При однофакторном анализе (таблица 2) значимый вклад в риск наличия атеросклероза КА любой степени помимо мужского пола и возраста вносят повышенные уровни вчСРБ ($\geq 1,0$ мг/л), глюкозы ($\geq 6,1$ ммоль/л), инсулина ($\geq 14,0$ мЕд/мл), фибриногена ($\geq 4,0$ г/л) и креатинина ($\geq 73,0$ мкмоль/л) и сниженная концентрация NOx ($\leq 36,0$ мкмоль/л). Согласно результатам многофакторного анализа, совокупный вклад циркулирующих биомаркеров обусловлен повышенным уровнем вчСРБ и тенденцией к более высокому содержанию в крови инсулина, а также сниженным уровнем ХС ЛВП ($\leq 1/1,2$ ммоль/л (мужчины/женщины), адипонектина ($\leq 8,0$ мкмоль/л) и NOx. Независимый вклад в детерминацию выраженного коронарного атеросклероза (КА-3) вносят почти

Таблица 4

Регрессионные модели наличия и выраженности атеросклероза БА (ОШ (95% ДИ))

Показатель	Шанс наличия атеросклероза любой степени (БА-2+БА-3 по сравнению с БА-1)				Шанс наличия выраженного атеросклероза (БА-3 по сравнению с БА-1+БА-2)			
	Однофакторный анализ	p	Многофакторный анализ	p	Однофакторный анализ	p	Многофакторный анализ	p
Мужской пол	2,33 (1,35-4,06)	0,003	1,92 (0,92-4,06)	0,084	2,24 (1,22-4,24)	0,011	2,78 (1,17-6,89)	0,023
Возраст, лет	1,92 (1,06-3,49)	0,031	2,73 (1,33-5,76)	0,007	3,09 (1,47-7,14)	0,005	3,63 (1,48-9,74)	0,007
ХС ЛВП ≤1/1,2 ммоль/л (М/Ж)	1,39 (0,81-2,39)	0,237	0,93 (0,46-1,86)	0,838	2,71 (1,47-5,09)	0,002	3,71 (1,69-8,54)	0,001
ХС ЛНП ≥3,0 ммоль/л	0,7 (0,38-1,28)	0,241	0,76 (0,37-1,6)	0,475	0,62 (0,3-1,24)	0,189	0,67 (0,26-1,64)	0,388
ТГ ≥1,7 ммоль/л	1,3 (0,73-2,36)	0,381	1,31 (0,63-2,78)	0,474	0,98 (0,51-1,84)	0,947	1,44 (0,63-3,31)	0,386
Лп(а) ≥30 мг/дл	1,16 (0,65-2,08)	0,623	0,85 (0,42-1,7)	0,643	1,79 (0,96-3,32)	0,067	1,83 (0,86-3,93)	0,117
вчСРБ ≥1,0 мг/л	3,01 (1,46-6,47)	0,003	2,25 (0,92-5,64)	0,077	5,43 (1,85-23,21)	0,007	4,74 (1,28-23,83)	0,032
Фибриноген ≥4,0 г/л	3,72 (1,98-7,18)	0,000	2,63 (1,25-5,67)	0,011	5,49 (2,26-16,48)	0,001	4,16 (1,47-14,26)	0,013
Глюкоза ≥6,1 ммоль/л	2,24 (1,29-3,98)	0,005	1,24 (0,63-2,42)	0,529	2,55 (1,4-4,71)	0,003	2,2 (1,04-4,77)	0,041
Инсулин ≥14,0 мкЕд/мл	2,42 (1,29-4,71)	0,007	2,28 (1,09-4,9)	0,031	1,38 (0,72-2,61)	0,330	1,07 (0,47-2,4)	0,876
Адипонектин ≤8,0 мг/мл	1,82 (1,06-3,16)	0,031	1,56 (0,71-3,42)	0,267	1,19 (0,66-2,17)	0,559	0,51 (0,2-1,25)	0,149
Лептин ≥18,0 нг/мл	0,67 (0,39-1,15)	0,151	0,73 (0,38-1,39)	0,341	0,5 (0,27-0,92)	0,027	0,72 (0,34-1,49)	0,371
NOx ≤36,0 мкмоль/л	1,33 (0,77-2,29)	0,308	1,22 (0,64-2,31)	0,547	1,66 (0,91-3,09)	0,103	2,11 (0,99-4,66)	0,057
Креатинин ≥73,0 мкмоль/л	2,54 (1,46-4,45)	0,001	1,87 (0,96-3,65)	0,065	2,07 (1,12-3,94)	0,023	1,48 (0,68-3,29)	0,324

Примечание: БА — бедренные артерии, вчСРБ — С-реактивный белок, определенный высокочувствительным методом, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, Лп(а) — липопротеин (а), ТГ — триглицериды, ХС — холестерин, NOx — метаболиты оксида азота (NO).

Таблица 5

Диагностические комплексы, сформированные в результате пошагового отбора значимых признаков (ОШ (95% ДИ))

Показатель	Атеросклероз КА		Атеросклероз СА		Атеросклероз БА	
	Наличие атеросклероза любой степени	Выраженный атеросклероз	Наличие атеросклероза любой степени	Выраженный атеросклероз	Наличие атеросклероза любой степени	Выраженный атеросклероз
Мужской пол	2,27 (1,17-4,51) p=0,017	3,95 (2,04-7,96) p=0,000	-	5,55 (1,44-36,57) p=0,029	3,06 (1,68-5,69) p=0,000	3,04 (1,53-6,26) p=0,002
Возраст 55+	3,09 (1,55-6,28) p=0,001	3,7 (1,74-8,36) p=0,001	2,68 (1,25-5,73) p=0,011	-	2,66 (1,39-5,18) p=0,003	4,08 (1,8-10,14) p=0,001
Креатинин ≥73,0 мкмоль/л	2,03 (1,07-3,91) p=0,032	-	3,33 (1,59-7,31) p=0,002	-	-	-
NOx ≤36,0 мкмоль/л	3,66 (1,97-6,98) p=0,000	-	2,55 (1,22-5,52) p=0,014	-	-	-
ХС ЛВП <1/1,2 ммоль/л (М/Ж)	-	3,36 (1,77-6,58) p=0,000	-	-	-	3,01 (1,54-6,08) p=0,002
вчСРБ ≥1,0 мг/мл	-	3,65 (1,38-11,59) p=0,015	-	-	-	4,6 (1,49-20,24) p=0,018
Глюкоза ≥6,1 ммоль/л	-	-	-	5,29 (1,57-24,16) p=0,02	-	2,06 (1,06-4,05) p=0,033
Инсулин ≥14,0 мкЕд/мл	-	-	-	-	2,95 (1,52-5,97) p=0,002	-
Итоговая модель	5,17 (2,71-10,13) p<0,001	4,89 (2,58-9,49) p<0,001	3,53 (1,63-7,79) p<0,001	6,58 (1,87-26,34) p<0,001	3,33 (1,83-6,17) p<0,001	7,36 (3,65-15,41) p<0,001

Примечание: прочерком отмечены показатели, не вошедшие в итоговую модель. БА — бедренные артерии, вчСРБ — С-реактивный белок, определенный высокочувствительным методом, КА — коронарные артерии, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, Лп(а) — липопротеин (а), СА — сонные артерии, ТГ — триглицериды, ХС — холестерин, NOx — метаболиты оксида азота (NO).

все циркулирующие биомаркеры, включая повышенный уровень ХС ЛНП; при оценке их совокупного вклада (многофакторный анализ) значимость

сохраняется только для сниженного уровня ХС ЛВП и повышенного уровня глюкозы, фибриногена и креатинина.

Наличие атеросклероза СА практически не связано с полом, однако ассоциируется с возрастом >55 лет (таблица 3). Значимая связь обнаружена в многофакторной модели, описывающей сравнение с выраженным атеросклерозом, для повышенного уровня ТГ (единственная при всех проведенных сравнениях). Устойчивая связь выявлена между наличием и выраженностью атеросклероза СА и повышенным уровнем креатинина, а также между сниженной концентрацией NOx и наличием атеросклероза любой степени.

Результаты такого же анализа для БА продемонстрированы в таблице 4. Помимо связи с полом и возрастом, и в однофакторном, и в многофакторном анализе выявлены статистически значимые ассоциации между низким уровнем ХС ЛВП и выраженным атеросклерозом БА. Повышенные уровни таких циркулирующих биомаркеров, как вчСРБ, фибриноген и глюкоза, ассоциируются с наличием атеросклероза БА любой степени, что, как видно из таблицы, обусловлено их вкладом в риск выраженного атеросклероза, тогда как гиперинсулинемия характеризует больных с атеросклерозом любой степени. Стоит отметить тенденцию к повышенному уровню Лп(а) ≥ 30 мг/дл в подгруппе с выраженным поражением ($p=0,067$).

В результате пошагового отбора параметров, ассоциирующихся с наличием и выраженностью атеросклероза разной локализации были получены диагностические комплексы, представленные в таблице 5, отражающей как вклад каждого из показателей в детерминацию риска соответствующего поражения, так и суммарный вклад составляющих комплекс параметров.

Если пациент мужчина >55 лет, у него повышен в сыворотке крови уровень креатинина и снижена концентрация NOx, то шанс выявить атеросклероз КА в 5,17 раз выше, чем у пациента, имеющего указанные показатели в пределах нормальных значений; чувствительность теста 69,2%, специфичность 69,9%. В диагностический комплекс для выявления выраженного коронарного атеросклероза, помимо мужского пола и возраста 55+, входят сниженный уровень ХС ЛВП и повышенный вчСРБ: ОШ 4,89; чувствительность теста 63,9%, специфичность 73,6%.

Возможность детектировать атеросклероз СА не зависит от пола и определяется такими же показателями, как и наличие атеросклероза КА (возраст 55+, повышенный уровень креатинина и сниженный NOx): ОШ 3,53; чувствительность теста 71,2%, специфичность 59,9%. В отличие от этого шанс детекции выраженного каротидного атеросклероза определяется мужским полом и гипергликемией: ОШ 6,58; чувствительность теста 64,3%, специфичность 78,7%.

Диагностический комплекс для выявления атеросклероза БА наряду с мужским полом и возрас-

том >55 лет включает только повышенный уровень инсулина; при этом вероятность атеросклероза БА любой степени в 3,33 раза выше, чем при нормальных показателях; чувствительность теста 63,4%, специфичность 65,9%. Наличие выраженного феморального атеросклероза детерминировано мужским полом, возрастом 55+, низким уровнем ХС ЛВП, и повышенным содержанием в крови вчСРБ и глюкозы: ОШ 7,36; чувствительность теста 72,1%, специфичность 74,2%.

Обсуждение

Периферический атеросклероз включает в себя широкий спектр заболеваний с проявлениями в различных сосудистых локализациях; он может возникать в изолированной форме или (чаще) одновременно в разных местах. Атеросклероз КА часто ассоциирован с поражением БА, поэтому активный скрининг на выявление периферического атеросклероза с использованием простых диагностических инструментов является необходимыми для диагностики заболевания [20].

Следует отметить, что среди исследователей нет единой позиции относительно целесообразности скрининга для выявления периферического атеросклероза, при этом, в основном, обсуждаются инструментальные, в т.ч. инвазивные методы диагностики [21]. Высказывается мнение о необходимости учитывать данные о распространенности периферического атеросклероза, а также те благоприятные результаты, которые можно получить в результате своевременной диагностики и лечения этого проявления атеросклероза. Действительно, у большинства пациентов с атеросклерозом, в частности, БА, чрезвычайно высока вероятность поражения коронарного русла и, соответственно, высока вероятность развития сердечно-сосудистых событий, включая инфаркт миокарда, инсульт и смерть, т.е. как раз тех событий, которые должны стать ключевым обоснованием для раннего выявления осложнений периферического атеросклероза. Однако именно этой группе пациентов уделяется меньше всего внимания [21], хотя очевидно, что ранняя идентификация лиц, у которых заболевание будет прогрессировать, представляется крайне актуальным [22]. Таким образом, выявление асимптомных каротидных и феморальных стенозов будет способствовать уточнению рисков поражения КА.

В настоящей работе была поставлена задача исследовать, с какими метаболическими показателями ассоциируется наличие атеросклероза различной локализации. Чтобы более полно охарактеризовать атеросклеротический риск, был проведен анализ связи ключевых атеромаркеров и их сочетаний у прошедших клинко-инструментальную диагностику больных с атеросклерозом КА, СА и БА в сравнении с лицами, не имеющими атеросклеротических

поражений в соответствующих бассейнах. При этом планировалось оценить уровни основных метаболических показателей, отклонения в уровне которых в плазме крови ассоциируются с проявлениями атеросклероза и которые доступны для определения в условиях клинико-диагностических лабораторий.

Совокупный анализ ассоциаций метаболических показателей с локализацией и выраженностью атеросклеротического поражения показал, что имеются универсальные параметры, которые связаны с атеросклерозом независимо от его локализации и/или степени выраженности, и специфические показатели, характеризующие либо локализацию, либо степень атеросклеротического поражения, либо и то, и другое.

Согласно результатам настоящего исследования, детерминантами наличия атеросклероза КА и СА любой степени являются, помимо возраста, дисфункция сосудистого эндотелия (сниженная концентрация NOx) и повышенный уровень креатинина. Специфическими маркерами, связанными с выраженным коронарным и феморальным (но не каротидным) атеросклерозом оказались низкий уровень ХС ЛВП и повышенный уровень СРБ. В то же время, выраженный периферический атеросклероз (поражение СА и БА) ассоциировался с гипергликемией, а выраженный феморальный атеросклероз — с гиперинсулинемией.

Среди специфических показателей, характеризующих выраженный коронарный атеросклероз, следует назвать маркеры метаболизма висцеральной жировой ткани, адипонектин (в сравнении с субклиническим атеросклерозом) и лептин с тенденцией к более высокому уровню только у пациентов с выраженным атеросклерозом КА ($p=0,083$).

Интересным, на наш взгляд, является и тот факт, что дисфункция сосудистого эндотелия (в виде сниженного уровня NOx) обнаружена только при субклиническом поражении СА и КА, но не выявляется при атеросклерозе БА (таблица 1). Обращает на себя внимание и отсутствие связи выраженного атеросклероза КА со сниженной концентрацией NOx при сравнении с субклиническим атеросклерозом; это, вероятно, служит указанием на то, что дисфункция сосудистого эндотелия является одним из метаболических нарушений, связанных именно с начальными стадиями атерогенеза. Действительно, согласно данным литературы, дисфункция сосудистого эндотелия часто характеризует раннюю стадию атеросклероза [23]. Примечательно, что дисфункцию эндотелия выявляют и в коронарных, и в периферических сосудах; показано, к примеру, что эндотелиальная дисфункция плечевой артерии имеет прогностическое значение для оценки риска коронарных событий [23, 24].

Основываясь на данных исследования, проведенного на когорте больных с каротидным атеро-

склерозом и посвященного изучению биомаркеров, отражающих различные звенья атерогенеза, Танамян М. М. и др. (2015) [25] предлагают и обосновывают выделение группы проатерогенных и атеропротективных биомаркеров, из которых наибольший интерес в свете полученных нами результатов, имеет нарушение функции сосудистого эндотелия. Сделано заключение, что не отдельные биохимические показатели крови, а, скорее, дисбаланс в функционировании метаболических систем является причиной формирования атеросклеротического поражения сонных артерий [25].

Связь метаболических показателей с наличием и выраженностью атеросклероза разной локализации изучали в ряде работ. Например, в обзорной статье рабочей группы Европейского общества кардиологов [26] представлены данные по изучению роли циркулирующих биомаркеров, связанных с биологией сосудистой стенки, в диагностике атеросклеротических ССЗ. К биомаркерам с наибольшей доказательной базой относится СРБ, однако рассматриваются и такие показатели, как окисленные ЛНП [27] и дисфункциональные ЛВП [28], обладающие, по мнению авторов, хорошим диагностическим потенциалом [26]. Повышенные уровни СРБ и фибриногена относят к ФР развития атеротромбоза, причем в различных сосудистых бассейнах.

Ранее в литературе также была отмечена связь показателей системного сосудистого воспаления (СРБ, сывороточного амилоида А) с развитием каротидного атеросклероза, что, по мнению авторов [29], свидетельствует о тесной временной корреляции между воспалением и морфологическими особенностями быстро прогрессирующего атеросклероза СА.

Многомерный анализ, проведенный Fernández-Friera L, et al. (2017), показал, что независимыми факторами наличия субклинического атеросклероза являются возраст, мужской пол и исходный уровень ХС ЛНП; в частности, они обнаружили линейную зависимость между значениями ХС ЛНП и увеличением распространенности субклинического атеросклероза, которая возрастала с 11% у пациентов со значениями ХС ЛНП от 60 до 70 мг/дл до 64% в подгруппе с ХС ЛНП, достигающим 150-160 мг/дл. Это прогрессирующее увеличение наблюдалось у лиц обоего пола с возрастанием количества пораженных сосудистых бассейнов и в каждом сосудистом бассейне, проанализированном отдельно [30].

В совокупности и результаты настоящего исследования, и данные литературы убедительно свидетельствуют о том, что анализ профиля проатерогенных биомаркеров, доступных в широкой практике, может оказаться полезным на ранних этапах оценки риска ССЗ атеросклеротического генеза, а также при планировании тактики дальнейшего обследования пациента, включая инвазивное вмешательство.

Основным ограничением этой работы является небольшой объем выборки, что обусловлено невозможностью рутинного выполнения клинико-инструментального исследования, включая КАГ и дуплексное сканирование СА и БА в стационаре каждому пациенту с учетом медико-экономического стандарта. Очевидно, что оценить, улучшают ли метаболические биомаркеры диагностику заболевания, можно будет только в крупных эпидемиологических когортных исследованиях.

Заключение

Анализ рутинных циркулирующих маркеров с построением регрессионных моделей позволил выявить ассоциации, ряд из которых можно рассматривать в качестве универсальных маркеров, с высокой вероятностью свидетельствующих о наличии и/или выраженности атеросклероза коронарного и/или периферического атеросклероза различной локализации, тогда как другие связаны с поражением только какого-то одного артериального бассейна. Важно отметить, что метаболические маркеры, которые характеризуют локализацию атеросклеротического поражения и/или клиническую выраженность атеросклероза вполне доступны для определения в реальной клинической практике.

Литература/References

1. Virani SS, Alonso A, Aparicio HJ, et al. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics-2021 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2021;143:e254-743. doi:10.1161/CIR.0000000000000950.
2. The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur J Prev Cardiol*. 2012;19:585-667. doi:10.1177/2047487312450228.
3. Mc Namara K, Alzubaidi H, Jackson JK. Cardiovascular disease as a leading cause of death: how are pharmacists getting involved? *Integr Pharm Res Pract*. 2019;8:1-11. doi:10.2147/IPRP.S133088.
4. Gatto L, Prati F. Subclinical atherosclerosis: how and when to treat it? *Eur Heart J*. 2020; 22(Suppl E):E87-90. doi:10.1093/eurheartj/uaa068.
5. Barbarash OL, Zykov MV, Kashtalap VV, Barbarash LS. Prevalence and clinical significance of multifocal atherosclerosis in patients with ischemic heart disease. *Kardiologiya*. 2011; 51(8):66-71. (In Russ). Барбараш О. Л., Зыков М. В., Кашта- лап В. В., Барбараш Л. С. Распространенность и клиниче- ская значимость мультифокального атеросклероза у па- циентов с ишемической болезнью сердца. *Кардиология*. 2011;51(8):66-71.
6. Sedykh DYU, Kazantsev AN, Tarasov RS, et al. Predictors of Pro- gressive Course of Multifocal Atherosclerosis in Patients with Myocardial Infarction. *Kardiologiya*. 2019;59(5):36-44. (In Russ) Седых Д. Ю., Казанцев А. Н., Тарасов Р. С. и др. Предикторы прогрессирования мультифокального атеросклероза у па- циентов, перенесших инфаркт миокарда. *Кардиология*. 2019;59(5):36-44. doi:10.18087/cardio.2019.5.10257.
7. Bhatt DL, Steg PG, Ohman EM, et al. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. *JAMA*. 2006;295(2):180-9. doi:10.1001/jama.295.2.180.
8. Gavrilova NE, Metelskaya VA, Perova NV, et al. Association between the degree of coronary atherosclerosis, risk factors, and markers of carotid and peripheral artery atherosclerosis. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2013;12(1):40-5. (In Russ.) Гаврилова Н. Е., Метельская В. А., Перова Н. В. и др. Взаимосвязь между выраженностью коронарного ате- росклероза, факторами риска и маркерами атеросклероти- ческого поражения каротидных и периферических артерий. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2013;12(1):40-5. doi:10.15829/1728-8800-2013-1-40-45.
9. Hooi JD, Kester AD, Stoffers HE, et al. Asymptomatic peripheral arterial occlusive disease predicted cardiovascular morbidity and mortality in a 7-year follow-up study. *J Clin Epidemiol*. 2004;57:294-300. doi:10.1016/j.jclinepi.2003.09.003.
10. Selvin E, Erlinger TP. Prevalence of and risk factors for peripheral arterial disease in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey. 1999–2000. *Circulation*. 2004;110:738-43. doi:10.1161/01.Cir.0000137913.26087.F0.
11. Poredos P. The prevalence of peripheral arterial in high risk subjects and coronary or cerebrovascular patients. *Angiology*. 2007;58(3):309-15. doi:10.1177/0003319707302494.
12. DeFilippis AP, Trainor PJ, Thanassoulis G, et al. Atherothrombotic factors and atherosclerotic cardiovascular events: the multi- ethnic study of atherosclerosis. *Eur Heart J*. 2021;ehab600. doi:10.1093/eurheartj/ehab600.

Проблема МФА актуальна и многогранна, и по- ка далека от своего окончательного решения. Ате- росклеротическое поражение артерий различных сосудистых бассейнов наряду с едиными патогене- тическими механизмами развития обладает рядом особенностей, что предопределяет различие в под- ходах к диагностике, а также лечению и профилак- тике. Выявление аномального профиля циркулиру- ющих биохимических маркеров, ассоциированного с наличием атеросклеротического поражения и/или его тяжестью может стать обоснованием проведения своевременных клинико-инструментальных диагно- стических исследований доступных артериальных бассейнов и определить вероятность атеросклеро- тического поражения КА. В связи с этим необходи- мо, чтобы в повседневную практику врача, наблю- дающего пациента с патологией любого сосудистого бассейна, входило активное выявление и монито- рирование поражения других сосудистых бассейнов для принятия своевременного решения об исполь- зовании эффективных методов лечения и профи- лактики ишемических осложнений.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интере- сов, требующего раскрытия в данной статье.

13. Merculov EV, Mironov VM, Samko AN. Coronary angiography, ventriculography, bypass angiography in graphics and diagrams. M.: Media Medika. 2011; p. 100. (In Russ.) Меркулов Е.В., Миронов В.М., Самко А.Н. Коронароангиография, вентрикулография, шунтография в иллюстрациях и схемах. М.: Медиа Медика. 2011; 100 с. ISBN: 978-5-905305-03-0.
14. Zhatkina MV, Gavrilova NE, Makarova Yu, et al. Diagnosis of multifocal atherosclerosis using the Celermajer test. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2020;19(5):2638. (In Russ.) Жаткина М.В., Гаврилова Н.Е., Макарова Ю.К. и др. Мультифокальный атеросклероз: диагностика с помощью пробы Целермайера. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(5):2638. doi:10.15829/1728-8800-2020-2638.
15. Zhatkina MV, Metelskaya VA, Gavrilova NE, et al. Biochemical markers of coronary atherosclerosis: building models and assessing their prognostic value regarding the lesion severity. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(6):43-50. (In Russ.) Жаткина М.В., Метельская В.А., Гаврилова Н.Е. и др. Биохимические маркеры коронарного атеросклероза: построение моделей и оценка их прогностической значимости для верификации выраженности поражения. Российский кардиологический журнал. 2021;26(6):43-50. doi:10.15829/1560-4071-2021-4559.
16. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(2):3757. (In Russ.) 2019 Рекомендации ESC по диагностике и лечению хронического коронарного синдрома. Российский кардиологический журнал. 2020;25(2):3757. doi:10.15829/1560-4071-2020-2-3757
17. 2017 ESC guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral arterial diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). Russian Journal of Cardiology. 2018;(8):164-221. (In Russ.) Рекомендации EOK/EOCX по диагностике и лечению заболеваний периферических артерий 2017. Российский кардиологический журнал. 2018;(8):164-221. doi:10.15829/1560-4071-2018-8-164-221.
18. Moore HM, Kelly AB, Jewell SD, et al. Biospecimen reporting for improved study quality (BRISQ). Biopreserv Biobank. 2011;9:57-70. doi:10.1089/bio.2010.0036.
19. Sivakova OV, Pokrovskaya MS, Metelskaya VA, et al. International rules for description of biospecimens are an important factor in improving the quality of researches. The Russian Journal of Preventive Medicine. 2019;22(6):95-9. (In Russ.) Сивакова О.В., Покровская М.С., Метельская В.А. и др. Международные правила описания биообразцов — важный фактор повышения качества научных исследований. Профилактическая медицина. 2019;22(6):95-9. doi:10.17116/profmed20192206295.
20. Gallino A, Aboyans V, Diehm C, et al. Non-coronary atherosclerosis. Eur Heart J. 2017;35:1112-9. doi:10.1093/eurheartj/ehu071.
21. Beckman JA, Jaff MR, Creager MA. The United States preventive services task force recommendation statement on screening for peripheral arterial disease: more harm than benefit? Circulation. 2006;114(8):861-6. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.607846.
22. Kones R. Primary prevention of coronary heart disease: integration of new data, evolving views, revised goals, and role of rosuvastatin in management. A comprehensive survey Drug Design. Development and Therapy. 2011;5:325-80. doi:10.2147/DDDT.S14934.
23. Quyyumi AA. Prognostic value of endothelial function. Am J Cardiol. 2003;91(12A):19H-24H. doi:10.1016/s0002-9149(03)00430-2.
24. Brunner H, Cockcroft JR, Deanfield J, et al. Endothelial function and dysfunction. Part II: association with cardiovascular risk factors and diseases, J Hypertens. 2005;23(2):233-46. doi:10.1097/00004872-200502000-000012005.
25. Tanashyan MM, Raskurazhev AA, Shabalina AA, et al. Biomarkers of cerebral atherosclerosis: the capabilities of early diagnosis and prognosis of individual risk. Annaly Neurologii. 2015;9(3):20-5. (In Russ.) Танашян М.М., Раскуражев А.А., Шабалина А.А. и др. Биомаркеры церебрального атеросклероза: возможности ранней диагностики и прогнозирования индивидуального риска. Анналы неврологии. 2015;9(3):20-5.
26. Vlachopoulos C, Xaplanteris P, Aboyans V, et al. The role of vascular biomarkers for primary and secondary prevention. A position paper from the European Society of Cardiology Working Group on peripheral circulation Endorsed by the Association for Research into Arterial Structure and Physiology (ARTERY) Society. Atherosclerosis. 2015;241:507-32. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2015.05.007.
27. Holvoet P, Jenny NS, Schreiner PJ, et al. Multi-Ethnic Study of A. The relationship between oxidized LDL and other cardiovascular risk factors and subclinical CVD in different ethnic groups: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). Atherosclerosis. 2007;194(1):245-52. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2006.08.002.
28. Landmesser U. High density lipoprotein - should we raise it? Curr Vasc Pharmacol. 2012;10(6):718-9. doi:10.2174/157016112803520710.
29. Schillinger M, Exner M, Mlekusch W, et al. Inflammation and Carotid Artery — Risk for Atherosclerosis Study (ICARAS). Circulation. 2005;111(17):2203-9. doi:10.1161/01.CIR.0000163569.97918.CO.
30. Fernández-Friera L, Fuster V, López-Melgar B, et al. Normal LDL-cholesterol levels are associated with subclinical atherosclerosis in the absence of risk factors. J Am Coll Cardiol. 2017;70:2979-91. doi:10.1016/j.jacc.2017.10.024.