

ИНТЕГРИРОВАННЫЙ БИОМАРКЕР: ВОЗМОЖНОСТИ НЕИНВАЗИВНОЙ ДИАГНОСТИКИ КОРОНАРНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА

Метельская В. А.¹, Гаврилова Н. Е.¹, Яровая Е. А.¹, Бойцов С. А.²

Цель. С помощью мультимаркерного подхода разработать и предложить интегрированный биомаркер для неинвазивной оценки риска наличия и выраженности коронарного атеросклероза.

Материал и методы. В исследование последовательно включено 205 пациентов в возрасте старше 18 лет (средний возраст 62,8±9,0 года), поступивших и обследованных в стационаре ФГБУ «ГНИЦПМ» Минздрава России в 2011-2013гг, которым были выполнены диагностическая коронароангиография (КАГ) и дуплексное сканирование сонных артерий. Локализацию и степень коронарного атеросклероза оценивали по шкале Gensini (GS).

Результаты. Анализ проводили в 3-х группах: без коронарного атеросклероза (GS =0), с коронарным атеросклерозом любой тяжести (GS >0) и с выраженным атеросклерозом коронарных артерий (GS ≥35). На основании предварительного анализа математических моделей, включающих визуальные и биохимические маркеры и их сочетания, были выбраны наиболее значимые показатели, составившие интегрированный биомаркер.

Значение i-BIO >4 баллов с чувствительностью 87,9% позволяет выявлять пациентов с коронарным атеросклерозом, тогда как i-BIO >9 баллов со специфичностью 79,8% позволяет исключить лиц без признаков атеросклероза коронарных артерий.

Заключение. Предложенный комплексный показатель i-BIO можно рассматривать как новый интегрированный биомаркер риска коронарного атеросклероза и степени его тяжести.

Ключевые слова: атеросклероз коронарных артерий, шкала Gensini, биомаркер интегрированный, визуальные показатели, биохимические показатели.

¹ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России, Москва; ²ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава России, Москва, Россия.

Метельская В. А.* — д.б.н., профессор, ученый секретарь, Гаврилова Н. Е. — к.м.н., с.н.с. отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики, Яровая Е. А. — д.физ-мат.н., с.н.с. лаборатории биостатистики, Бойцов С. А. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, и.о. генерального директора.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): VMetelskaya@gnicpm.ru

АСБ — атеросклеротическая бляшка, Апо — аполипопротеин, вЧРБ — высокочувствительный С-реактивный белок, ДИ — доверительный интервал, КАГ — коронароангиография, КБС — коронарная болезнь сердца, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ОХС — общий холестерин, ОШ — отношение шансов, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТГ — триглицериды, ТИМ — толщина комплекса интима-медиа, GS — Gensini Scale, i-BIO — интегрированный биомаркер, ROC — Receiver Operator Characteristic.

Рукопись получена 29.05.2017

Рецензия получена 31.05.2017

Принята к публикации 07.06.2017

Российский кардиологический журнал 2017, 6 (146): 132–138

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-6-132-138>

AN INTEGRATIVE BIOMARKER: OPPORTUNITIES FOR NON-INVASIVE DIAGNOSTICS OF CORONARY ATHEROSCLEROSIS

Metelskaya V. A.¹, Gavrilova N. E.¹, Yarovaya E. A.¹, Boytsov S. A.²

Aim. With the multimarker approach, to investigate and implement an integrative biomarker for non-invasive risk assessment of the presence and severity of coronary atherosclerosis.

Material and methods. Totally, 205 consecutive patients included, age 18 and older, mean age 62,8±9,0 y., admitted and investigated in-patient at National Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health in 2011-2013, underwent diagnostic coronary arteriography (CG) and duplex carotid scanning. Localization and grade of coronary atherosclerosis were assessed with the score Gensini (GS).

Results. The analysis was done in 3 groups: no coronary atherosclerosis (GS =0), with coronary atherosclerosis of any grade (GS >0), and severe (GS ≥35). Based in the preliminary analysis of mathematical models that included visual and biochemical markers, the most significant were selected that have been included into the integrated biomarker.

Value of i-BIO >4 points with sensitivity 87,9% makes it to reveal coronary atherosclerosis patients, when i-BIO >9, with specificity 79,8%, makes it to rule out the persons with no coronary atherosclerosis.

Conclusion. The invented complex parameter i-BIO might be regarded as a novel integrative biomarker of coronary atherosclerosis and its severity grade.

Russ J Cardiol 2017, 6 (146): 132–138

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-6-132-138>

Key words: coronary atherosclerosis, Gensini score, integrative biomarker, visual parameters, biochemistry.

¹National Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health, Moscow; ²Russian Cardiological Research-and-Production Complex of the Ministry of Health, Moscow, Russia.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) продолжают занимать лидирующее место среди причин смерти населения всех стран мира, включая Россию, и составляют 53,5% в структуре общей смертности [1, 2]. Высокая распространенность ССЗ обусловлена наследственными факторами, метаболическими нарушениями, а также особенностями образа жизни (куре-

ние, нерациональное питание, гиподинамия, злоупотребление алкоголем), которые приводят к развитию артериальной гипертензии, гиперхолестеринемии, сахарного диабета и ожирения, способствующих развитию и прогрессированию основных ССЗ [1].

В основе большинства ССЗ лежит атеросклероз, который в течение многих лет протекает бессим-

птомно и к моменту проявления клинической симптоматики, как правило, достаточно выражен. Более чем в 50% случаев внезапная сердечная смерть или острый инфаркт миокарда являются первыми симптомами коронарной болезни сердца (КБС), т.е. происходят на субклинической стадии атеросклероза. Также около 20% всех сосудистых событий происходит в отсутствие традиционных факторов риска, а половина из них — у лиц без выраженного нарушения липидного спектра [1, 3, 4].

Традиционно понимается, что для больных КБС прогностическим фактором развития осложнений ССЗ является тяжесть коронарного поражения, что подтверждается результатами клинических исследований и длительными проспективными наблюдениями.

Оценка сердечно-сосудистого риска, которая базируется на выявлении традиционных факторов риска, обладает высокой прогностической значимостью на популяционном уровне, но в плане предсказания индивидуального риска оказывается малоинформативна [5]. Таким образом, определение новых параметров, которые возможно использовать в дополнение к традиционным факторам риска, может улучшить стратификацию риска для пациентов [6].

В последние годы появился целый ряд так называемых новых биологических маркеров (биохимических, структурных, функциональных, генетических), но до сих пор нет единого мнения относительно их применения в клинико-диагностической практике, их прогностическая значимость не до конца установлена [7-11]. Применение циркулирующих биомаркеров, отражающих различные патофизиологические пути, которые участвуют в атерогенезе, в настоящее время может привести лишь к незначительному улучшению прогнозирования риска [8]. В литературе имеются данные, свидетельствующие об улучшении прогнозирования риска развития и выраженности коронарного атеросклероза при помощи двух различных подходов: это либо применение дополнительных биохимических маркеров, либо использование неинвазивных методов визуализации субклинических атеросклеротических изменений сосудов [12].

Методики неинвазивной диагностики субклинического атеросклероза занимают особое место в стратификации риска развития КБС у пациентов в отсутствие симптомов. Относительно умеренный результат применения каждого биомаркера отдельно для прогнозирования риска свидетельствует об актуальности изучения возможности применения мультимаркерного подхода.

В литературе представлены результаты нескольких исследований, объединивших визуальные и циркулирующие биомаркеры или включающих использование циркулирующих, генетических и/или визуаль-

ных маркеров (Framingham Heart Study, Malmo Diet and Cancer Study, MORGAN, Cardiovascular Health Study) [13-15]. Однако даже в сочетании большинство биомаркеров показали минимальные улучшения в выявлении заболевания [16].

Таким образом, проведенный нами анализ литературных данных отечественных и зарубежных авторов по использованию индивидуальных клинико-инструментальных и биохимических маркеров в оценке риска наличия и выраженности коронарного атеросклероза продемонстрировал их умеренную эффективность, что свидетельствует об актуальности поиска неинвазивных интегрированных биомаркеров атеросклеротического поражения коронарных артерий и оценки его выраженности.

Цель исследования: с помощью мультимаркерного подхода разработать и предложить интегрированный биомаркер для неинвазивной оценки риска наличия и выраженности коронарного атеросклероза.

Материал и методы

Настоящее исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен Этическим комитетом ФГБУ «ГНИЦПМ» Минздрава России (№ 07/05-12). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных.

В исследование последовательно включено 502 пациента в возрасте старше 18 лет (средний возраст $61,2 \pm 9,4$ года), поступивших и обследованных в стационаре ФГБУ «ГНИЦПМ» Минздрава России с 12.05.2011 по 03.06.2013гг, которым была выполнена процедура диагностической коронароангиографии (КАГ).

Критерии включения: последовательное включение всех пациентов старше 18 лет, которые поступили в ФГБУ «ГНИЦПМ» Минздрава России для проведения диагностической КАГ.

Критерии исключения: перенесенное менее 6 месяцев назад острое клиническое осложнение атеросклероза; любое острое воспалительное заболевание; хроническая болезнь почек III и более стадии (скорость клубочковой фильтрации < 60 мл/мин/1,73 м²); сахарный диабет обоих типов в стадии декомпенсации (уровень гликированного гемоглобина $> 11\%$ или уровень глюкозы в течение суток $\geq 11,0$ ммоль/л); фракция выброса левого желудочка $< 40\%$; онкологические заболевания; заболевания крови и иммунной системы, беременность или период кормления.

Пациенты до госпитализации и во время пребывания в стационаре получали необходимые лекарственные препараты в соответствии с их диагнозом и клиническим состоянием.

Всем пациентам была проведена КАГ по методике Judkins (1967г) с использованием, как правило, транс-

фemorального доступа в условиях рентгеноперационной с использованием ангиографической установки “Philips Integris Allura” и “General Electric Innova 4100. КАГ проводили, учитывая наличие хотя бы одной из причин: стенокардия напряжения, инфаркт миокарда в анамнезе, нарушения ритма сердца [17]. Локализацию и степень коронарного атеросклероза оценивали по шкале Gensini (Gensini Scale, GS) [18]; обоснование выбора нами именно этой шкалы описано ранее [19].

Наличие атеросклероза каротидных артерий диагностировали при помощи метода дуплексного сканирования каротидных артерий в В-режиме с цветовым доплеровским картированием потоков линейным датчиком частотой 3-9 МГц ультразвуковой системы “PHILIPS iU22” в положении пациента лежа на спине с измерением толщины интимедиа (ТИМ) и определением наличия атеросклеротической бляшек (АСБ) в каротидных артериях. В качестве нормы, предложенной экспертами Европейского общества по гипертонии и Европейского общества кардиологов в 2007г, выбраны значения ТИМ <0,9 мм. За увеличение ТИМ приняты значения от 0,9 до <1,3 мм, а критерием АСБ обозначена ТИМ >1,3 мм или локальное увеличение ТИМ на 0,5 мм (или на 50%) по сравнению с величиной ТИМ близлежащих участков сосудистой стенки [20, 21].

Определение биохимических параметров проводили в сыворотке или плазме, полученной стандартными методами из венозной крови, взятой после 12-часового голодания перед проведением КАГ. Стандартизацию и контроль качества анализа биохимических параметров проводили в соответствии с требованиями “Федеральной системы внешней оценки качества”.

Концентрацию общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ) и ХС липопротеинов высокой плотности (ЛВП) (после осаждения липопротеинов низкой плотности (ЛНП) фосфорновольфраматом натрия в присутствии хлористого магния) определяли ферментными методами с использованием диагностических наборов фирмы “Human” (Германия) на автоанализаторе “Konelab 20i” (Финляндия). Концентрацию ХС ЛНП рассчитывали по формуле Фридвальда. Повышенным считали уровень ОХС >4,0 и >5,0 ммоль/л, ХС ЛНП >2,5 и >1,8 ммоль/л, ТГ ≥1,7 и >2,0 ммоль/л (Российские рекомендации, V пересмотр, 2012).

Концентрацию глюкозы в сыворотке крови определяли глюкозооксидантным методом на автоанализаторе “Sapphire-400” с помощью диагностических наборов “DiaSys”; повышенным считали уровень глюкозы ≥7,0 ммоль/л.

Уровень высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ) определяли высокочувствительным

иммунотурбидиметрическим методом на биохимическом анализаторе “Sapphire-400” (Япония); повышенным считали уровни вчСРБ ≥1,0 и ≥3,0 мг/л (Национальные рекомендации, 2011).

Уровень фибриногена в плазме крови определяли методом Клауса. Измерения проводили на автоматическом коагулометре ACL Elite (США) с реактивами фирмы “Hemosil” (США). Повышенным уровнем считали верхнюю квартиль для обследованной когорты >4,0 г/л.

Уровни адипонектина определяли с помощью иммуноферментного анализа согласно инструкции производителя (BioVendor, Чехия). Сниженным считали уровень адипонектина <8,0 мкг/мл (медиана).

Статистическая обработка данных. Статистический анализ результатов проводили с использованием пакетов статистических программ Statistica v.10, IBM SPSS Statistics v.20, SAS v.9.4. Для оценки вероятности обнаружения коронарного атеросклероза и его выраженности применяли логистическую регрессию с определением отношения шансов (ОШ) в однофакторных и многофакторных моделях. Шансом в каждой группе пациентов называли вероятность наличия исследуемого признака к вероятности его отсутствия. Для построения 95% доверительного интервала (ДИ) и точечной оценки ОШ применяли модель бинарной логистической регрессии. Статистическую значимость моделей оценивали с помощью метода максимального правдоподобия. Чувствительность и специфичность маркеров определяли при помощи ROC-анализа. Уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

Результаты

В течение 2011–2013гг было обследовано 502 пациента, из которых 70,7% составили мужчины (355 человек) и 29,3% женщины (147 человек). Средний возраст обследованных — 61,2±9,4 года.

Для изучения возможности использования совокупности визуальных и биохимических параметров для оценки риска и выраженности коронарного атеросклероза использовали два методологических подхода: 1) метод логистической регрессии с определением отношения шансов в однофакторных и многофакторных моделях; 2) кумулятивный подход к формированию биомаркеров для определения состояния коронарного русла.

На первом этапе был проведен анализ математических моделей, включающих визуальные и биохимические маркеры и их сочетания [22], что позволило отобрать наиболее значимые показатели, которые включались в состав комплексного маркера. С целью формирования такого комплекса был проведен анализ комбинаций комплементарных диагностических инструментов, позволивший разработать новый показатель, названный интегрированным биомаркером

ром (i-BIO), который предназначен для оценки суммарного вклада изучаемых параметров в определение отсутствия коронарного атеросклероза или наличия поражения коронарных артерий любой степени выраженности.

Проведено детальное шкалирование показателей с формированием шкалы, выраженной в баллах. Данная шкала позволяет оценить вклад каждой из рассматриваемых комбинаций. Баллы присваиваются от минимального (отсутствие изменений) в порядке возрастания до максимального (наличие выраженных изменений). В ходе работы были предложены различные комбинации параметров с последовательным включением в анализ значимых переменных.

Каждый параметр, включенный в i-BIO, представлен в баллах в зависимости от отрезных точек, представляющих собой отклонения от нормальных значений. Таким образом, из визуальных параметров, включенных в i-BIO, представлены ТИМ, количество АСБ и степень поражения каротидных артерий. Из метаболических параметров включены уровень ТГ, глюкозы, фибриногена, вчСРБ и адипонектина (табл. 1). Индивидуальное значение i-BIO составляет сумма баллов, рассчитанная для каждого пациента.

По данным i-BIO пациенты в зависимости от поражения коронарных артерий достоверно различались между собой. Наименьшее значение i-BIO отмечено в группе с непораженными коронарными артериями (i-BIO = 5,0 (4,0-7,0)) по сравнению с группой с субклиническим (i-BIO = 7,0 (6,0-9,0), $p=0,004$) и выраженным (i-BIO = 9,0 (7,0-12,0), $p<0,00001$) коронарным поражением. Также различия выявлены между группой с умеренным и выраженным коронарным атеросклерозом ($p=0,012$).

С целью оценки дискриминационной силы i-BIO мы использовали ROC-анализ с построением кривых

и оценкой площади под кривой (AUC) для определения чувствительности и специфичности i-BIO и определения отрезных точек.

Для оценки наличия и выраженности коронарного атеросклероза были предложены две отрезные точки i-BIO. Поскольку для оценки риска наличия коронарного атеросклероза (GS >0) ложноположительные результаты более значимы, чем ложноотрицательные, была выбрана отрезная точка с высокой чувствительностью (4 балла). В таком случае i-BIO

Таблица 1

Интегрированный биомаркер (i-BIO)

Параметр	Баллы
Пол	0 — женский 1 — мужской
Визуальная шкала: ТИМ, мм АСБ, п Степень стеноза, %	0 — ТИМ ≤ 0,9, АСБ < 3, степень стеноза ≤ 45 1 — ТИМ > 0,9, АСБ < 3, степень стеноза ≤ 45 2 — ТИМ ≤ 0,9, АСБ ≥ 3, степень стеноза ≤ 45 3 — ТИМ > 0,9, АСБ ≥ 3, степень стеноза ≤ 45 4 — ТИМ ≤ 0,9, АСБ < 3, степень стеноза > 45 5 — ТИМ > 0,9, АСБ < 3, степень стеноза > 45 6 — ТИМ ≤ 0,9, АСБ ≥ 3, степень стеноза > 45 7 — ТИМ > 0,9, АСБ ≥ 3, степень стеноза > 45
Триглицериды (ТГ), ммоль/л	0 — ТГ < 1,7 1 — 1,7 ≤ ТГ < 2,0 2 — ТГ ≥ 2,0
Глюкоза, ммоль/л	0 — Глюкоза ≤ 5,5 1 — 5,5 < Глюкоза ≤ 6,0 2 — 6,0 < Глюкоза < 7,0 3 — Глюкоза ≥ 7,0
Фибриноген, г/л	0 — Фибриноген ≤ 4,0 1 — Фибриноген > 4,0
вчСРБ, мг/л	0 — вчСРБ < 1,0 1 — 1,0 ≤ вчСРБ < 3,0 2 — вчСРБ ≥ 3,0
Адипонектин, мкг/мл	0 — Адипонектин ≥ 8,0 1 — Адипонектин < 8,0

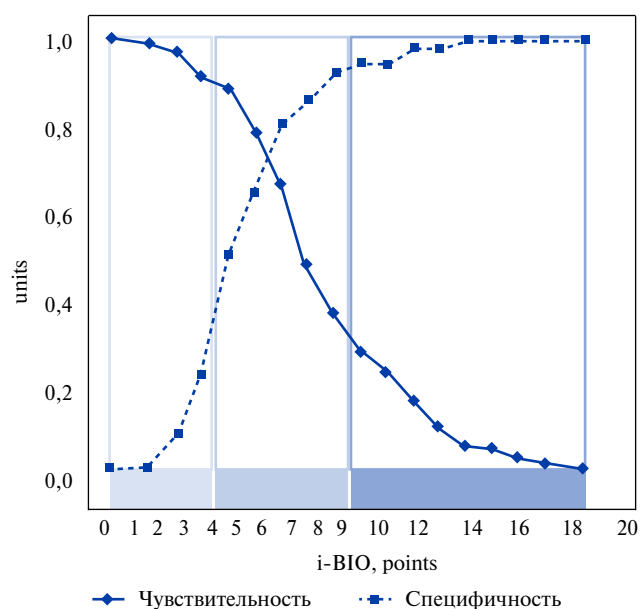
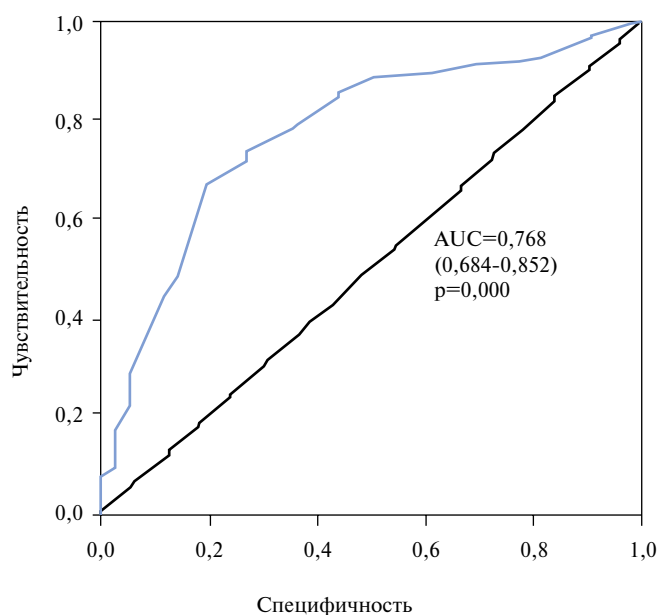


Рис. 1. ROC-анализ для прогнозирования коронарного атеросклероза (GS>0) при помощи i-BIO.

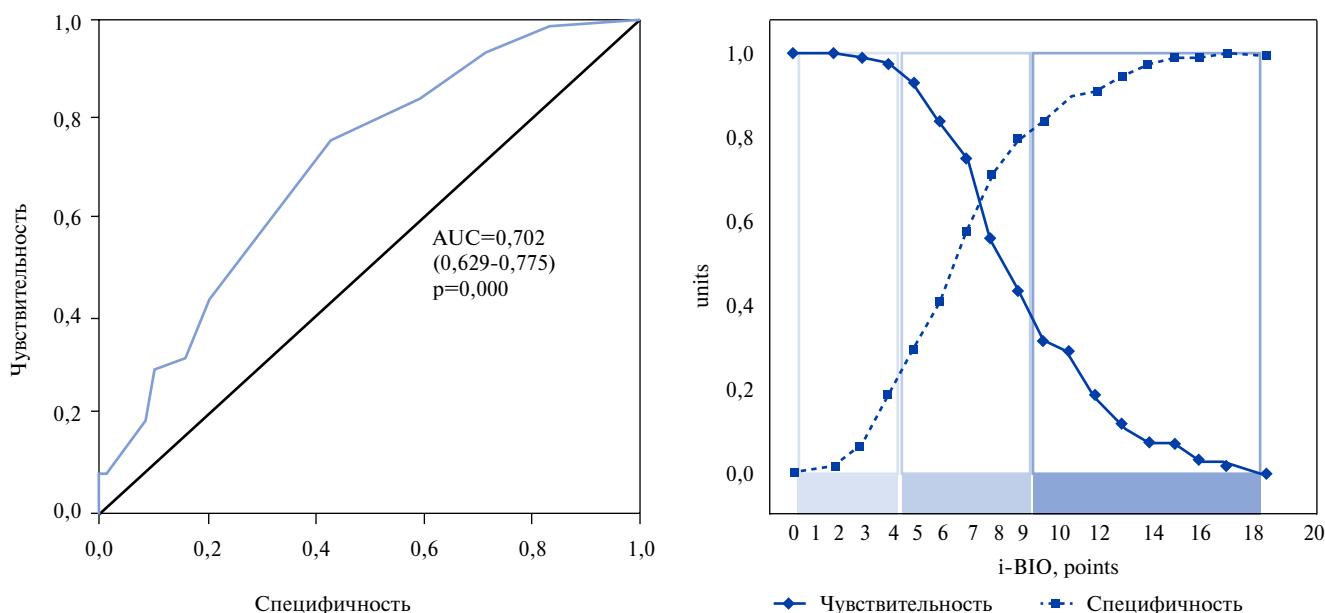


Рис. 2. ROC-анализ для прогнозирования выраженного коронарного атеросклероза (GS>35) при помощи i-BIO.

Таблица 2

Распределение пациентов в зависимости от поражения коронарных артерий в соответствии с баллами по i-BIO

i-BIO, баллы	GS, баллы (p=0,000002, Chi-квадрат=31,48)		
	0	>0	
		1-34	≥35
i-BIO=0-4	83,8%		16,2%
	48,7%	35,1%	
i-BIO=5-8	16,7%	83,3%	
		37,5%	45,8%
i-BIO=9-17	5,0%	95,0%	
		30,0%	65,0%

Примечание: * — i-BIO — интегрированный биомаркер.

при превышении порогового значения 4 балла с чувствительностью 87,8% и специфичностью 48,6% позволяет выявлять пациентов с коронарным атеросклерозом (GS >0) (рис. 1). При этом риск наличия коронарного атеросклероза (GS >0) среди пациентов с i-BIO >4 баллов в 7,3 раза выше по сравнению с пациентами, имеющими i-BIO ≤4 баллов (ОШ =7,3; 95% ДИ 3,2-16,4, p<0,001). Риск наличия коронарного атеросклероза (GS >0) среди пациентов с i-BIO ≥9 баллов в 18 раз выше по сравнению с пациентами, имеющими i-BIO ≤4 баллов (ОШ =18; 95% ДИ 4,7-69,1, p=0,00002), а риск наличия коронарного атеросклероза (GS >0) среди пациентов с i-BIO =5-8 баллов в 5,1 раза выше по сравнению с пациентами, имеющими i-BIO ≤4 баллов (ОШ =5,1; 95% ДИ 2,2-12,0, p=0,002).

При оценке риска выраженного коронарного атеросклероза (GS ≥35) исключение ложноотрицательных результатов более значимо, поэтому была

выбрана отрезная точка с высокой специфичностью (9 баллов), с помощью которой со специфичностью 79,8% и относительно низкой специфичностью 43,8% можно исключить пациентов, не имеющих выраженного коронарного атеросклероза (GS <35) (рис. 2). При этом, риск выраженного коронарного атеросклероза (GS ≥35) при значении i-BIO ≥9 баллов в 3,1 раза выше, чем у пациентов с i-BIO <9 баллов (ОШ =3,1; 95% ДИ 1,6-5,8, p=0,001), а риск выраженного коронарного атеросклероза (GS ≥35) при значении i-BIO =5-8 баллов в 4,4 раза выше, чем у пациентов с i-BIO ≤4 баллов (ОШ =4,4; 95% ДИ 1,7-11,5, p=0,003).

Для выявления пациентов с риском развития субклинического поражения коронарных артерий в соответствии со значением i-BIO, все пациенты были разделены на три группы: 0-4 балла, 5-8 баллов, 9-17 баллов. В группе пациентов с i-BIO =0-4 балла 83,8% имели непораженные коронарные артерии или субклиническое поражение (GS <35) и около 50% не имели никаких признаков заболевания; 16,2% пациентов имели ложноотрицательные результаты, поскольку они относились к группе с выраженным поражением (GS ≥35). В группе пациентов с i-BIO =5-8 баллов, 83,3% имели любую степень поражения коронарных артерий (GS >0). Среди пациентов с i-BIO ≥9 баллов, 65% имели выраженное поражение коронарных артерий (GS ≥35) и только 5% из них имели непораженные коронарные артерии (ложноположительный результат) (табл. 2).

Обсуждение

Настоящее исследование было предпринято с целью изучения потенциальных возможностей

использования совокупности биохимических маркеров, интегрированных с данными неинвазивных инструментальных исследований, позволяющих визуализировать атеросклеротические повреждения артерий и степень их тяжести, для оценки риска наличия и выраженности коронарного атеросклероза.

Прогнозирование сердечно-сосудистого риска основывается на хорошо изученных традиционных факторах, включающих такие параметры, как возраст, пол, уровень артериального давления, липидный профиль, статус курения и т.д. Модели, построенные с использованием этих параметров, хорошо работают на популяционном уровне, однако мало значимы для прогнозирования индивидуального риска [5]. Кроме того, несмотря на ценность традиционных факторов риска, почти половина пациентов с наличием КБС имеет один или не имеет совсем данных факторов риска [7, 23].

В последние десятилетия вопрос об использовании биомаркеров для улучшения прогнозирования сердечно-сосудистого риска привлекает значительное внимание исследователей [7, 8, 24]. Вместе с тем, вопрос о возможности объединения нескольких биомаркеров для улучшения эффективности прогнозирования риска заболевания остается нерешенным [25].

В настоящее время, все более широкое применение находит так называемый мультимаркерный подход, особенно, при использовании циркулирующих биомаркеров. В литературе представлено лишь несколько исследований, объединивших визуальные и циркулирующие биомаркеры [26–29], или включающих использование циркулирующих, генетических и/или визуальных маркеров [16, 30, 31]. Таким образом, есть веские основания полагать, что поиск и включение в алгоритмы оценки риска новых параметров можно использовать в дополнение к традиционным факторам для улучшения стратификации риска для пациентов [6, 10, 13, 14, 26].

В результате одномоментного исследования, проведенного в ФГБУ “ГНИЦПМ” в 2011–2013 гг с при-

менением мультимаркерного подхода, позволившего выполнить анализ широкого спектра визуальных и биохимических показателей и их совокупности, были выявлены биомаркеры, определяющие риск наличия и выраженности коронарного атеросклероза при неинвазивной диагностике. Согласно полученным результатам, одни факторы риска коронарного атеросклероза в большей степени ассоциируются с его наличием, а другие — с его выраженностью. Сочетание инструментальных методов визуализации поражений с биохимическими характеристиками предоставляет возможность идентифицировать степень атеросклеротического поражения коронарного русла для более точного прогнозирования риска развития осложнений ИБС у каждого пациента.

Разработанный с помощью кумулятивного подхода интегрированный биомаркер i-BIO, который включает пол, уровень ТГ, глюкозы, фибриногена, вчСРБ, адипонектина, значения ТИМ, количество АСБ в каротидных артериях и степень поражения каротидных артерий, при величине >4 баллов с чувствительностью 87,9% позволяет выявлять пациентов с наличием коронарного атеросклероза ($GS > 0$), а при величине ≥ 9 баллов со специфичностью 79,8% позволяет исключить пациентов, не имеющих выраженного поражения коронарных артерий ($GS < 35$).

Предложенный интегрированный биомаркер может быть использован для неинвазивной диагностики коронарного атеросклероза в наиболее ранней, доклинической стадии вплоть до ее перехода в стадию выраженных гемодинамически значимых стенозов с поражением одного или нескольких магистральных сосудов, и позволит выбрать адекватную тактику ведения и лечения пациента. Маркер доступен для применения в практическом здравоохранении и позволяет стратифицировать пациентов в зависимости от наличия и выраженности коронарного атеросклероза, а также выбрать оптимальную тактику ведения пациента с учетом возможности применения инвазивной стратегии, направляя на проведение КАГ и реваскуляризации пациентов высокого риска.

Литература

- Roth GA, Johnson C, Abajobir A, et al. Global, Regional, and National Burden of Cardiovascular Diseases for 10 Causes, 1990 to 2015. *JACC* July 2017; 1 (70) DOI: 10.1016/j.jacc.2017.04.052.
- Oganov RG, Maslennikova GYa. Demographic trends in the Russian Federation: the impact of cardiovascular disease. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2012; 1 (11): 5-10. Russian (Оганов Р.Г., Масленикова Г.Я. Демографические тенденции в Российской Федерации: вклад болезней системы кровообращения. Кардиоваск терапия и профилактика 2012; 1 (11): 5-10).
- Fruchart J-C, Davignon J, Hermans MP, et al. Residual macrovascular risk in 2013: what have we learned? *Cardiovascular Diabetol* 2014; 13: 26-43.
- Wong ND, Chuang K, Wong K, et al. Residual dyslipidemia among United States adults treated with lipid modifying therapy (data from National Health and Nutrition Examination Survey 2009-2010). *Am J Cardiol* 2013; 3 (112): 373-9.
- Lloyd-Jones DM, Leip E, Larson MG, et al. Prediction of lifetime risk for cardiovascular disease by risk factor burden at 50 years of age. *Circulation* 2006; 113: 791-8.
- Brown TM, Bittner V. Biomarkers of atherosclerosis: clinical applications. *Curr Cardiol Rep* 2008; 10 (6): 497-504.
- Khot UN, Khot MB, Bajzer CT, et al. Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease. *JAMA* 2003; 290: 898-904.
- Vasan RS. Biomarkers of cardiovascular disease: molecular basis and practical considerations. *Circulation* 2006; 113: 2335-62.
- Schiendorf KH, Nasir K, Blumenthal RS. Limitations of the Framingham risk score are now much clearer. *Prev Med* 2009; 48: 115-6.
- Steyerberg EW, Vickers AJ, Cook NR, et al. Assessing the performance of prediction models: a framework for traditional and novel measures. *Epidemiology* 2010; 21: 128-38.
- Langlois MR. Laboratory approaches for predicting and managing the risk of cardiovascular disease: postanalytical opportunities of lipid and lipoprotein testing. *Clin Chem Lab Med* 2012; 7 (50): 1169-81.
- Helfand M, Buckley DI, Freeman M, et al. Emerging risk factors for coronary heart disease: a summary of systematic reviews conducted for the U. S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2009; 151: 496-507.
- Wang TJ, Gona P, Larson MG, et al. Multiple biomarkers for the prediction of first major cardiovascular events and death. *N Engl J Med* 2006; 355: 2631-9.

14. Melander O, Newton-Cheh C, Almgren P, et al. Novel and conventional biomarkers for prediction of incident cardiovascular events in the community. *JAMA* 2009; 302: 49-57.
15. Blankenberg S, Zeller T, Saarela O, et al. Contribution of 30 biomarkers to 10-year cardiovascular risk estimation in 2 population cohorts: the MONICA, risk, genetics, archiving, and monograph (MORGAM) biomarker project. *Circulation* 2010; 121: 2388-97.
16. Wang TJ. Assessing the Role of Circulating, Genetic, and Imaging Biomarkers in Cardiovascular Risk Prediction. *Circulation* 2011; 123: 551-65.
17. Mergulov EV, Mironov VM, Samko AN. Coronary angiography, ventriculography, bypass angiography in graphics and diagrams. М.: Media Medika 2011; 100p. Russian (Меркулов Е. В., Миронов В. М., Самко А. Н. Коронароангиография, вентрикулография, шунтография в иллюстрациях и схемах. М.: Медиа Медика, 2011; 100 с).
18. Gensini G. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1983; 51: 606.
19. Gavrilova NE, Metelskaya VA, Perova NV, et al. The choice of method of quantitative evaluation of coronary artery disease based on comparative analysis of angiographic scales. *Russ J Cardiol* 2014; 6 (110): 24-9. Russian (Гаврилова Н. Е., Метельская В. А., Перова Н. В. и др. Выбор метода количественной оценки поражения коронарных артерий на основе сравнительного анализа ангиографических шкал. Российский кардиологический журнал 2014; 6 (110): 24-9).
20. Gavrilova NE, Metelskaya VA, Yarovaya EB, Boytsov SA. Carotid artery duplex scan in diagnosing coronary atherosclerosis and assessing its severity. *Russ J Cardiol* 2014; 4 (108): 108-12. Russian (Гаврилова Н. Е., Метельская В. А., Яровая Е. Б., Бойцов С. А. Роль дуплексного сканирования сонных артерий в выявлении коронарного атеросклероза и определении степени его выраженности. Российский кардиологический журнал 2014; 4 (108): 108-12).
21. Gavrilova N, Metelskaya V, Yarovaya E, Boytsov S. Intima-media thickness and the degree of coronary atherosclerosis. *Vrach* 2014; 10: 56-9. Russian (Гаврилова Н. Е., Метельская В. А., Яровая Е. Б., Бойцов С. А. Толщина комплекса интима-медиа и выраженность коронарного атеросклероза. *Врач* 2014; 10: 56-9).
22. Metelskaya VA, Gavrilova NE, Gumanova NG, et al. Combination of visual and metabolic markers in assessment of probability of presence and severity of atherosclerosis of coronary Arteries. *Kardiologia* 2016; 7 (56): 47-53. Russian (Метельская В. А., Гаврилова Н. Е., Гуманова Н. Г. и др. Комбинация визуальных и метаболических маркеров в оценке вероятности наличия и выраженности атеросклероза коронарных артерий. *Кардиология* 2016; 7 (56): 47-53).
23. Greenland P, Knoll MD, Stamler J, et al. Major risk factors as antecedents of fatal and nonfatal coronary heart disease events. *JAMA* 2003; 290: 891-7.
24. Cui J. Overview of risk prediction models in cardiovascular disease research. *Ann Epidemiol* 2009; 19 (10): 711-7.
25. Cao JJ, Arnold AM, Manolio TA, et al. Association of carotid artery intima-media thickness, plaques, and C-reactive protein with future cardiovascular disease and all-cause mortality: the Cardiovascular Health Study. *Circulation* 2007; 116 (1): 32-8.
26. Marcovina SM, Crea F, Davignon J, et al. Biochemical and biomaging markers for risk assessment and diagnosis in major cardiovascular diseases: a road to integration of complementary diagnostic tools. *J Intern Med* 2007; 261: 214-34.
27. Pencina MJ, D'Agostino RB, Sr D'Agostino RB, Jr, et al. Evaluating the added predictive ability of a new marker: from area under the ROC curve to reclassification and beyond. *Stat Med* 2008; 27: 157-72.
28. Koenig W. Integrating biomarkers: the new frontier? *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 2010; 242: 117-23.
29. Hofer IE, Steffens S, Ala-Korpela M, et al. Novel methodologies for biomarker discovery in atherosclerosis. *Eur Heart J* 2015; 36 (39): 2635-42.
30. Kathiresan S, Melander O, Anefski D, et al. Polymorphisms associated with cholesterol and risk of cardiovascular events. *N Engl J Med* 2008; 358: 1240-49.
31. Stakhanova EA, Shevchenko AO. Multimarker analysis in heart transplant recipients and patients with acute coronary syndrome. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs* 2014; 16: 197-8. Russian (Стаханова Е. А., Шевченко А. О. Мультимаркерный анализ у реципиентов сердца и больных острым коронарным синдромом. *Вестник трансплантологии и искусственных органов* 2014; 16: 197-8).