

Прогнозирование коронарного атеросклероза у пациентов с ишемической болезнью сердца молодого возраста с использованием неинвазивного биомаркераОлейников В. Э.¹, Салямов Л. И.¹, Хромова А. А.¹, Куприянова С. Н.¹, Квасова О. Г.¹, Илясов И. Б.²

Цель. У пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и у лиц без клинических проявлений атеросклероза моложе 50 лет разработать комбинированный биомаркер неинвазивной диагностики выраженности атеросклероза венечных артерий (ВА) с использованием показателей структурно-функционального состояния крупных артерий и липидного спектра.

Материал и методы. Включено 92 больных ИБС и 28 здоровых пациентов. В зависимости от результатов коронароангиографии пациентов с ИБС разделили на 3 группы: без гемодинамически значимого стеноза (ГЗС) ВА (ГЗС_{1<50%}, n=30), с ГЗС одной ВА (ГЗС_{1>50%}, n=37), с ГЗС 2 и более ВА (ГЗС_{2>50%}, n=25). Обследуемым проводили биохимический анализ крови, ультразвуковое исследование сонных артерий технологией RF, объемную сфигмографию.

Результаты. При анализе биохимических параметров у лиц с ГЗС_{1<50%} нарушение липидного обмена диагностировано в 63,3% (n=19), в группе ГЗС_{1>50%} — в 78,4% (n=29), ГЗС_{2>50%} — в 92% случаев (n=23) ($p_{1-3}<0,05$). По данным исследования сонных артерий превышающая пороговый уровень толщина комплекса интима-медиа выявлена у 40% пациентов с ГЗС_{1<50%}, 51% с ГЗС_{1>50%} и 64% больных с ГЗС_{2>50%} ($p_{1-3}<0,05$). По результатам объемной сфигмографии выраженность атеросклероза ВА ассоциировалась с более высокой скоростью пульсовой волны в артериях различного калибра и индексом L-/CAVI₁. На следующем этапе был разработан комплексный параметр прогнозирования коронарного атеросклероза (биомаркер-КА), включающий пол, показатели структурно-функционального состояния артерий (толщина комплекса интима-медиа, индекс жесткости β , L-/CAVI₁) и биохимические параметры (общий холестерин, триглицериды, липопротеины низкой плотности). У здоровых людей значения биомаркера-КА составили 2,7 (95% доверительный интервал (ДИ) 2,3-3,9), у больных ИБС с любой степенью поражения ВА — 6,4 (95% ДИ 5,2-9,6). В качестве оптимальной отрезной точки было определено пороговое значение биомаркера-КА 5 баллов с чувствительностью 87,5% и специфичностью 90,5%; площадь под кривой AUC — 0,965 (95% ДИ 0,943-0,987) ($p<0,0001$).

Заключение. У пациентов с ИБС наличие и степень коронарного атеросклероза ассоциированы с ухудшением большинства показателей структурно-функционального состояния артерий. Разработанный комплексный биомаркер-КА представляет интерес для неинвазивного скрининга доклинического атеросклероза ВА у пациентов с низким относительным риском.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, коронарный атеросклероз, биомаркер, артериальная жесткость, биохимические показатели.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБОУ ВО Пензенский государственный университет, Пенза; ²ГБУЗ Пензенская областная клиническая больница им. Н.Н. Бурденко, Пенза, Россия.

Олейников В. Э.* — д.м.н., профессор, зав. кафедрой "Терапия", ORCID: 0000-0002-7463-9259, Салямов Л. И. — к.м.н., доцент, доцент кафедры "Терапия", ORCID: 0000-0001-7130-0316, Хромова А. А. — к.м.н., старший преподаватель кафедры "Терапия", ORCID: 0000-0001-7239-6620, Куприянова С. Н. — к.ф.-м.н., доцент кафедры "Математика и суперкомпьютерное моделирование", ORCID: 0000-0002-2683-3022, Квасова О. Г. — старший преподаватель кафедры "Терапия", ORCID: 0000-0001-7008-6995, Илясов И. Б. — врач-рентгенохирург отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения, ORCID: 0000-0002-8070-5515.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
v.oleynikov@gmail.com

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ВА — венечная артерия, ГЗС — гемодинамически значимый стеноз, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КА — коронарный атеросклероз, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ОА — общие сонные артерии, ОХС — общий холестерин, СРПВ — скорость распространения пульсовой волны, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — сердечно-сосудистый риск, ТГ — триглицериды, ТКМ — толщина комплекса интима-медиа, ФР — факторы риска, В-РВВ — скорость распространения пульсовой волны в артериях мышечного типа, DC — коэффициент поперечной растяжимости, L-/CAVI₁ — сердечно-лодыжечный сосудистый индекс справа и слева, IosPWV — локальная скорость распространения пульсовой волны, R/L-PWV — скорость распространения пульсовой волны в артериях преимущественно эластического типа справа и слева.

Рукопись получена 22.05.2020

Рецензия получена 25.05.2020

Принята к публикации 16.06.2020



Для цитирования: Олейников В. Э., Салямов Л. И., Хромова А. А., Куприянова С. Н., Квасова О. Г., Илясов И. Б. Прогнозирование коронарного атеросклероза у пациентов с ишемической болезнью сердца молодого возраста с использованием неинвазивного биомаркера. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(12):3924. doi:10.15829/1560-4071-2020-3924

Prediction of coronary atherosclerosis in young patients with coronary artery disease using a non-invasive biomarkerOleinikov V. E.¹, Salyamova L. I.¹, Khromova A. A.¹, Kupriyanova S. N.¹, Kvasova O. G.¹, Ilyasov I. B.²

Aim. To develop a combined biomarker for non-invasive diagnostics of the severity of coronary artery (CA) atherosclerosis in patients with coronary artery disease (CAD) and in those without clinical manifestations of atherosclerosis under 50 years of age using structural and functional parameters of large arteries and the lipid profile.

Material and methods. A total of 92 patients with CAD and 28 healthy ones were included. Depending on the results of coronary angiography, patients with CAD were divided into 3 groups: without hemodynamically significant stenosis (HSS)

(HSS_{1<50%}, n=30), with HSS of one CA (HSS_{1>50%}, n=37), with HSS of 2 and more CA (HSS_{2>50%}, n=25). The subjects underwent a biochemical blood test, carotid duplex ultrasound, volumetric sphygmography.

Results. In individuals with HSS_{1<50%}, lipid metabolism disorders were diagnosed in 63,3% (n=19), in HSS_{1>50%} group — 78,4% (n=29), in HSS_{2>50%} group — 92% of cases (n=23) ($p_{1-3}<0,05$). Carotid intima-media thickness exceeding the threshold level was found in 40% of patients with HSS_{1<50%}, in 51% of patients with HSS_{1>50%}

and 64% of patients with $HSS_{2>50\%}$ ($p_{1-3}<0,05$). According to the results of volumetric sphymography, the severity of CA atherosclerosis was associated with a higher pulse wave velocity and $L-/CAVI_1$.

At the next stage, a complex parameter for predicting coronary atherosclerosis (CA biomarker) was developed, including sex, structural and functional indicators of the arteries (intima-media thickness, β -stiffness index, $L-/CAVI_1$) and biochemical parameters (total cholesterol, triglycerides, low density lipoproteins). In healthy people, the level of CA biomarker was 2,7 (95% CI, 2,3-3,9); in patients with CAD with any degree of CA lesion — 6,4 (95% CI, 5,2-9,6). The CA biomarker threshold of 5 points with a sensitivity of 87,5% and a specificity of 90,5% was determined as the optimal cut-off point; area under the curve — 0,965 (95% CI, 0,943-0,987) ($p<0,0001$).

Conclusion. In patients with CAD, the presence and degree of coronary atherosclerosis are associated with the deterioration of most structural and functional artery parameters. The developed complex CA biomarker is of interest for non-invasive screening of preclinical CA atherosclerosis in patients with a low relative risk.

Key words: coronary artery disease, coronary atherosclerosis, biomarker, arterial stiffness, biochemical parameters.

Кардиоваскулярная патология занимает ведущее место в структуре заболеваемости и смертности населения России и стран мира [1, 2]. Развитию и прогрессированию сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) атеросклеротического генеза способствуют традиционные модифицируемые факторы риска (ФР): дислипидемия, артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет, курение, гиподинамия, ожирение, злоупотребление алкоголем [1]. Нередко атеросклероз протекает бессимптомно в течение многих лет. Прогрессирование заболевания в конечном итоге может привести к развитию острого сердечно-сосудистого события — инфаркту миокарда или внезапной сердечной смерти [3].

Результаты исследований свидетельствуют о существенной гетерогенности основных ФР ишемической болезни сердца (ИБС) в различных популяциях. Так, Hubacek JA, et al. (2017) проанализировали указанные выше ФР у пациентов разных стран, перенесших острый коронарный синдром. Были выявлены этнические и географические различия, а также изменение профиля традиционных факторов сердечно-сосудистого риска (ССР) [4]. По данным других авторов, 15-20% пациентов не имеют ФР развития ССЗ [5]. В связи с этим оценка индивидуального риска, особенно у лиц молодого возраста, с использованием традиционных шкал затруднена и малоинформативна. Вероятно, разработка и использование новых маркеров в дополнение к классическим ФР поможет улучшить стратификацию лиц с субклиническим атеросклерозом [6].

Цель настоящего исследования состояла в разработке у пациентов с ИБС и у лиц без клинических проявлений атеросклероза моложе 50 лет комбинированного биомаркера неинвазивной диагностики выраженности атеросклероза венечных артерий (ВА) с использованием показателей структурно-функционального состояния крупных артерий и липидного спектра.

Relationships and Activities: none.

¹Penza State University, Penza; ²N.N. Burdenko Penza Regional Clinical Hospital, Penza, Russia.

Oleinikov V.E.* ORCID: 0000-0002-7463-9259, Salyamova L.I. ORCID: 0000-0001-7130-0316, Khromova A.A. ORCID: 0000-0001-7239-6620, Kupriyanova S.N. ORCID: 0000-0002-2683-3022, Kvasova O.G. ORCID: 0000-0001-7008-6995, Ilyasov I.B. ORCID: 0000-0002-8070-5515.

*Corresponding author:
v.oleynikof@gmail.com

Received: 22.05.2020 **Revision Received:** 25.05.2020 **Accepted:** 16.06.2020

For citation: Oleinikov V.E., Salyamova L.I., Khromova A.A., Kupriyanova S.N., Kvasova O.G., Ilyasov I.B. Prediction of coronary atherosclerosis in young patients with coronary artery disease using a non-invasive biomarker. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(12):3924. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-3924

Материал и методы

Настоящее исследование было одобрено Локальным этическим комитетом Пензенского государственного университета. Обследуемые включались в испытание после подписания информированного согласия.

Обследовано 92 пациента с различными формами ИБС, из них 77 мужчин (84%) и 15 женщин (16%). Средний возраст больных составил 41 (37;49) год. Первичный инфаркт миокарда был выявлен у 54 человек; нестабильная стенокардия — у 32; у 6 диагностировали стабильную стенокардию 3-4 функционального класса по Канадской классификации.

Критериями включения являлись возраст от 30 до 50 лет; ИБС, подтвержденная коронароангиографией, изменениями на электрокардиограмме и/или динамикой кардиоспецифических ферментов (тропонин I, креатинфосфокиназа-МВ), документированной госпитализацией по поводу нестабильной стенокардии.

Критерии исключения: тяжелые сопутствующие заболевания, неконтролируемая АГ, сахарный диабет 1 и 2 типа, хроническая сердечная недостаточность III-IV функционального класса, хроническая болезнь почек (>3а стадии).

Группа контроля была сформирована из 28 здоровых лиц (табл. 1). Критериями включения являлись отсутствие жалоб, анамнестических, физикальных, лабораторных и инструментальных данных, подтверждающих наличие ССЗ и/или поражение других органов и систем; оптимальное или нормальное артериальное давление (АД) согласно рекомендациям экспертов Российского кардиологического общества; отсутствие систематического/регулярного приема каких-либо лекарственных препаратов.

Всем обследуемым проводили биохимический анализ крови с определением глюкозы, общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), липопротеинов высокой и низкой плотности (ЛНП) на аппарате Olympus AU400 ("Olympus corporation", Япония).

Таблица 1

Сравнительная характеристика антропометрических данных и некоторых традиционных ФР

Показатели	Здоровые (n=28)	ГЗС _{1<50%} (n=30)	ГЗС _{1>50%} (n=37)	ГЗС _{2>50%} (n=25)
Возраст, лет	43 (36;48)	42 (33;47)	44 (34;49)	45 (35;49)
Женщины, п/%	16/57%	5/16,7%*	2/5,4% [†]	3/12% [†]
Мужчины, п/%	12/43%	25/83,3%*	35/94,6% [†]	22/88% [†]
Рост, см	172 (156;182)	174 (158;180)	175 (159;181)	173 (155;180)
ИМТ, кг/м ²	23 (22;30)	26 (24;36)*	27 (25;35) [†]	26,5 (23;36) [†]
Абдоминальное ожирение, п/%	0/0%	17/56,7%*	24/64,9% [†]	16/64% [†]
Систолическое АД, мм рт.ст.	110 (105;120)	115 (107;125)	112 (105;120)	115 (108;125)
Диастолическое АД, мм рт.ст.	70 (60;80)	75 (65;85)	75 (63;84)	73 (68;80)
АГ, п/%	0/0%	20/66,7%*	22/59,5% [†]	16/64% [†]
Длительность АГ, лет	–	4 (2;5)	6 (3;8)	8 (5;10) [#]
Табакокурение, п/%	0/0%	7/23,3%*	28/75,7% [†]	15/60% [#]
Отягощенная наследственность, п/%	7/25%	13/43,3%*	20/54,1% [†]	14/56% [†]

Примечание: все различия статистически значимые ($p < 0,05$), * — между здоровыми и ГЗС_{1<50%}, [†] — между здоровыми и ГЗС_{1>50%}, [†] — между здоровыми и ГЗС_{2>50%}, ⁰ — между ГЗС_{1<50%} и ГЗС_{1>50%}, [#] — между ГЗС_{1<50%} и ГЗС_{2>50%}.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ГЗС — гемодинамически значимый стеноз, ИМТ — индекс массы тела.

Структурно-функциональные свойства общих сонных артерий (ОСА) изучали ультразвуковым методом с применением технологии RF на сканере MyLab 90 (“Esaote”, Италия) по следующим показателям: толщина комплекса интима-медиа (ТКИМ), индексы жесткости α и β , коэффициент поперечной растяжимости (DC), локальная скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) в сонной артерии (locPWV) [7].

Методом объёмной сфигмографии с помощью прибора VS-1000 (“Fukuda Denshi”, Япония) оценивали СРПВ в артериях преимущественно эластического типа справа и слева (R/L-PWV), в артериях мышечного типа (B-PWV), сердечно-лодыжечный сосудистый индекс CAVI справа и слева (L-/CAVI_l).

Лабораторно-инструментальное исследование пациентов с ИБС выполняли без отмывочного периода с сохранением назначенной по основному заболеванию терапии в соответствии с клиническими рекомендациями Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Для статистической обработки результатов использовали лицензионную версию программы Statistica 13.0 (StatSoft Inc., США). Значимость различий оценивали методом дисперсионного анализа (ANOVA) с использованием критерия Ньюмена-Кейлса. Значения представляли с 95% доверительным интервалом (ДИ). Сравнение качественных признаков проводили с помощью χ^2 -критерия. При разработке шкалы неинвазивной оценки наличия и степени атеросклероза ВА использовали логистическую регрессию. С целью изучения чувствительности, специфичности параметров и модели применяли ROC-анализ. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

Для изучения особенностей структурно-функционального состояния различных участков артериального русла в зависимости от результатов коронароангиографии пациентов разделили на 3 группы. В 1 группу вошли 30 больных без гемодинамически значимого стеноза (ГЗС) ВА (ГЗС_{1<50%}). Вторую группу составили 37 человек с ГЗС одной ВА (ГЗС_{1>50%}). В 3-ю группу включили 25 пациентов с ГЗС 2 и более артерий сердца (ГЗС_{2>50%}). Сравнимые лица не отличались по возрасту, уровню офисного АД, росту (табл. 1).

Среди больных ИБС всех групп преобладали мужчины, что обусловлено гендерными особенностями течения заболевания. Здоровые обследуемые имели наименьший уровень индекса массы тела и не курили в отличие от пациентов с ИБС. Распространенность АГ в группах больных составила 59,5–66,7% длительностью от 4 до 8 лет. Неблагоприятный метаболический фенотип [8] установлен у 17 человек (56,7%) с ИБС без ГЗС ВА, у 24 человек (64,9%) с ГЗС_{1>50%} и 16 больных (64%) с ГЗС_{2>50%}. В контрольной группе закономерно диагностирован здоровый кардиометаболический профиль.

При анализе параметров липидного профиля у больных ИБС отмечено повышение ОХС, ЛНП, ТГ и снижение липопротеинов высокой плотности, при максимальных изменениях в группе ГЗС_{2>50%}. У лиц с ГЗС_{1<50%} нарушение липидного обмена диагностировано в 63,3% случаев ($n=19$), в группе ГЗС_{1>50%} — у 29 человек (78,4%), ГЗС_{2>50%} — в 92% случаев ($n=23$) ($p_{1-3} < 0,05$). Нарушение углеводного обмена достоверно чаще наблюдалось в группах с ГЗС одной и более ВА (рис. 1).

Сравнительная оценка показателей ОСА, регистрируемых технологией RF, выявила наименьшие значения ТКМ у здоровых лиц. Прогрессирование атеросклероза ВА сопровождалось увеличением показателя с максимальными цифрами у больных ГЗС_{2>50%}. Анализ соответствия ТКМ нормальным значениям продемонстрировал ее увеличение больше порогового уровня у 40% пациентов с ГЗС_{1<50%}, у 51% лиц с ГЗС_{1>50%} и у 64% больных с ГЗС_{2>50%} ($p_{1-3}<0,05$). Также на фоне нарастания коронарного атеросклероза (КА) выявлено повышение индексов жесткости и снижение DC, что привело к увеличению каротидной *locPWV* (табл. 2).

По данным объемной сфигмографии, выраженность атеросклероза ВА ассоциировалась с более высокими значениями СРПВ в артериях различного калибра и индекса L-/CAVI₁. При этом у здоровых людей данные показатели были достоверно ниже по сравнению с пациентами, страдающими ИБС. В когорте больных значения параметров отличались между группами с минимальными цифрами у пациентов без ГЗС ВА, промежуточными в группе ГЗС_{1>50%} и максимальными у пациентов ГЗС_{2>50%} (табл. 2).

При детальном анализе скоростных показателей в различных участках сосудистого русла выявлено, что у больных с ГЗС_{1<50%} патологические значения СРПВ в артериях преимущественно эластического типа диагностированы у 20% обследуемых, в артериях мышечного типа — у 16,7%. У больных группы ГЗС_{1>50%} пороговый уровень R/L-PWV был превышен в 35,1% случаев, B-PWV — в 21,6%. Атеросклероз двух и более ВА оказался ассоциирован с патологическими показателями СРПВ в 44% и 48% случаев, соответственно ($p<0,05$).

На следующем этапе была изучена возможность прогнозирования КА (биомаркер-КА) с помощью комбинации гендерных, лабораторных и инструментальных параметров. Предварительно определили предсказывающую способность каждого анализируемого показателя сосудистой жесткости с помощью

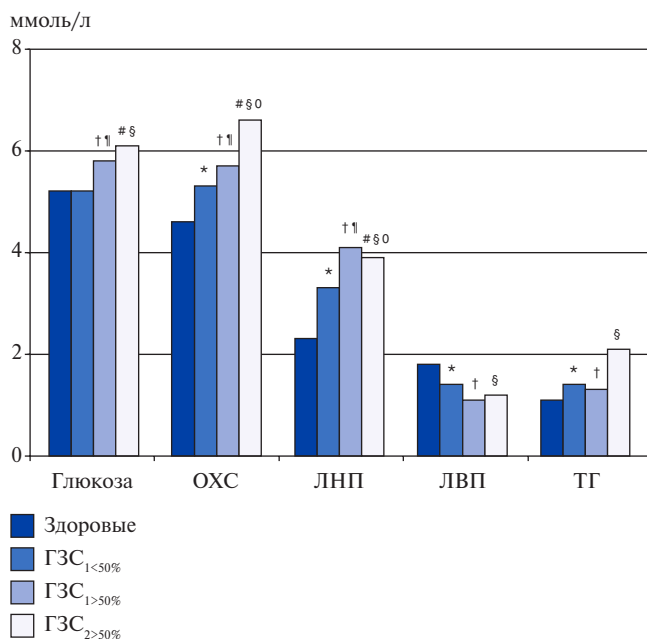


Рис. 1. Биохимические показатели в группах сравнения.

Примечание: все различия статистически значимые ($p<0,05$); * — между здоровыми и ГЗС_{1<50%}, † — между ГЗС_{1<50%} и ГЗС_{1>50%}, ‡ — между здоровыми и ГЗС_{1>50%}, § — между ГЗС_{1>50%} и ГЗС_{2>50%}, # — между ГЗС_{1<50%} и ГЗС_{2>50%}.

Сокращения: ГЗС — гемодинамически значимый стеноз, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ОХС — общий холестерин, ТГ — триглицериды.

Таблица 2

Структурно-функциональное состояние артерий различного калибра в группах сравнения

Показатели	Здоровые (n=28)	ГЗС _{1<50%} (n=30)	ГЗС _{1>50%} (n=37)	ГЗС _{2>50%} (n=25)
УЗИ ОСА технологией RF				
ТКИМ, мм	458 (418;531)	545 (498;614)* ⁰	657 (586;702) ^{†§}	724 (674;789) ^{†#}
DC, 1/кПа	0,03 (0,02;0,04)	0,025 (0,015;0,03)*	0,02 (0,01;0,03) [†]	0,015 (0,1;0,2) ^{†#}
Индекс α	2,7 (2,1;3,5)	4,1 (3,4;4,9)* ⁰	5,1 (4,2;5,8) ^{†§}	6,7 (5,8;7,9) ^{†#}
Индекс β	5,5 (4,7;5,9)	7,3 (6,2;7,8)* ⁰	8,9 (7,9;9,6) ^{†§}	10,4 (9,6;10,9) ^{†#}
<i>locPWV</i> , м/с	4,3 (3,8;5,2)	5,6 (4,1;6,1)* ⁰	7,2 (4,8;8,5) ^{†§}	8,1 (5,9;9,4) ^{†#}
Объемная сфигмография				
R/L-PWV, м/с	10,2 (8,3;11,7)	11,6 (8,9;12,5)* ⁰	12,8 (9,2;13,6) ^{†§}	13,9 (9,6;14,7) ^{†#}
B-PWV, м/с	6,7 (5,3;7,9)	7,5 (6,8;8,3)* ⁰	8,8 (7,1;9,4) ^{†§}	9,4 (7,6;10,3) ^{†#}
L-/CAVI ₁	6,4 (5,6;7,3)	7,2 (6,2;8,4)* ⁰	8,3 (6,7;9,4) ^{†§}	9,5 (7,1;10,4) ^{†#}

Примечание: все различия статистически значимые ($p<0,05$); * — между здоровыми и ГЗС_{1<50%}, † — между здоровыми и ГЗС_{1>50%}, ‡ — между здоровыми и ГЗС_{2>50%}, § — между ГЗС_{1<50%} и ГЗС_{1>50%}, # — между ГЗС_{1<50%} и ГЗС_{2>50%}, 0 — между ГЗС_{1<50%} и ГЗС_{1>50%}.

Сокращения: ГЗС — гемодинамически значимый стеноз, ОСА — общие сонные артерии, ТКМ — толщина комплекса интима-медиа, УЗИ — ультразвуковое исследование, DC — коэффициент поперечной растяжимости, *locPWV* — локальная скорость распространения пульсовой волны, B-PWV — скорость распространения пульсовой волны в артериях мышечного типа, L-/CAVI₁ — сердечно-лодыжечный сосудистый индекс справа и слева, R/L-PWV — скорость распространения пульсовой волны в артериях преимущественно эластического типа справа и слева.

Таблица 3

Шкалирование показателей,
использованных при расчете биомаркера-КА

Показатель	Баллы
Пол	Женский — 0 Мужской — 1
Параметры артериальной ригидности:	
ТКИМ, $\mu\text{м}$	<550 — 0 ≥ 550 — 1
Индекс β	<5 — 0 ≥ 5 — 1
$L-/CAVI_1$	$<7,5$ — 0 $\geq 7,5$ — 1
Липидный профиль:	
ОХС, ммоль/л	<5 — 0 ≥ 5 — 1
ТГ, ммоль/л	$<1,7$ — 0 $1,7-2,0$ — 1 $\geq 2,0$ — 2
ЛНП, ммоль/л	$<1,8$ — 0 $1,8-2,6$ — 1 $\geq 2,6$ — 2

Сокращения: ЛНП — липопротеины низкой плотности, ОХС — общий холестерин, ТГ — триглицериды, ТКИМ — толщина комплекса интима-медиа, $L-/CAVI_1$ — сердечно-лодыжечный сосудистый индекс справа и слева.

ROC-анализа. Построенные математические модели позволили выделить наиболее значимые неинвазивные параметры (ТКИМ, индекс жесткости β , $L-/CAVI_1$) у пациентов с ИБС, которые в дальнейшем были включены в состав биомаркера-КА. По данным ROC-анализа площадь под кривой AUC для ТКИМ составила 0,961 (95% ДИ 0,897-1,0) ($p<0,0001$), для индекса β — 0,943 (95% ДИ 0,873-0,989) ($p<0,0001$), для $L-/CAVI_1$ — 0,957 (95% ДИ 0,869-0,998) ($p<0,0001$). Остальные показатели структурно-функционального состояния артерий (индекс α , DC, locPWV , $R/L-PWV$, $B-PWV$) имели низкую чувствительность, специфичность и невысокие значения AUC, которые колебались у разных показателей от 0,573 (95% ДИ 0,433-0,713) до 0,626 (95% ДИ 0,480-0,771) ($p<0,05$). При изучении пола и лабораторных параметров ОХС, ТГ, ЛНП площади под кривой составили от 0,913 (95% ДИ 0,889-0,964) до 0,948 (95% ДИ 0,894-0,992) ($p<0,0001$).

В ходе исследования применяли методику шкалирования показателей в баллах, присвоенных в зависимости от степени изменения параметра от нормальных значений. С помощью построенной шкалы проводилась оценка вклада различных комбинаций лабораторных и инструментальных параметров в диагностику КА. Таким образом, в биомаркер-КА были включены пол, показатели структурно-функционального состояния артериальной стенки (ТКИМ, индекс жесткости β , $L-/CAVI_1$) и биохимические параметры (ОХС, ТГ, ЛНП) (табл. 3).

В соответствии с разработанной шкалой для каждого пациента рассчитывали индивидуальное зна-

чение биомаркера-КА, состоящее из суммы баллов. Согласно полученным результатам, среди пациентов с ИБС наименьшие значения комбинированного параметра установлены в группе $\text{ГЗС}_{1<50\%}$ — 5,1 (95% ДИ 4,6-5,7), промежуточные у пациентов с $\text{ГЗС}_{1>50\%}$ — 7,8 (95% ДИ 7,4-8,3), максимальные значения в группе $\text{ГЗС}_{2>50\%}$ — 9,2 (95% ДИ 8,8-10,6). Различия оказались достоверными между всеми сравниваемыми группами ($p<0,01$). Значения параметра у здоровых лиц составили 2,7 (95% ДИ 2,3-3,9), у больных ИБС с любой степенью поражения ВА — 6,4 (95% ДИ 5,2-9,6). Разность средних значений оказалась равна 3,7 (95% ДИ 2,9-5,2) ($p<0,001$).

Для оценки прогностической способности биомаркера-КА применяли ROC-анализ с построением ROC-кривых. В качестве оптимальной отрезной точки было определено пороговое значение биомаркера-КА 5 баллов с достаточно высокой чувствительностью 87,5% и специфичностью 90,5% (рис. 2). Площадь под кривой AUC составила 0,965 (95% ДИ 0,943-0,987) ($p<0,0001$). У всех здоровых людей значения биомаркера-КА оказались <5 баллов. В группе ИБС с любой степенью КА 87,5% больных имели уровень биомаркера-КА ≥ 5 баллов. Комбинированный параметр <5 баллов, выявленный в 12,5% случаев, наблюдался только у пациентов с отсутствием ГЗС ВА. У всех больных с ГЗС одной и более ВА уровень биомаркера-КА составил ≥ 5 баллов.

Обсуждение

В соответствии российскими клиническими рекомендациями “Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза” (2020г) [9] для оценки ССР рекомендовано использование шкалы SCORE, позволяющей выявить риск первого смертельного сердечно-сосудистого события атеросклеротического генеза на основе традиционных факторов: пол, возраст, гиперхолестеринемия, систолическое АД, курение. Важными проблемами использования такой модели являются возрастные ограничения и игнорирование других важных ФР [8].

Предприняты попытки реклассификации кардиоваскулярного риска с использованием дополнительных параметров: социально-экономический статус, масса тела, отягощенный семейный анамнез и новые маркеры. К последним относят оценку индекса кальцификации ВА с помощью компьютерной томографии, выявление атеросклеротической бляшки сонных артерий ультразвуковым методом, определение лодыжечно-плечевого индекса [8, 9]. Однако использование компьютерной томографии и коронароангиографии в рутинной практике является слишком затратным и недоступно у бессимптомных пациентов. Ультразвуковое исследование крупных артерий в В-режиме ручным методом так-

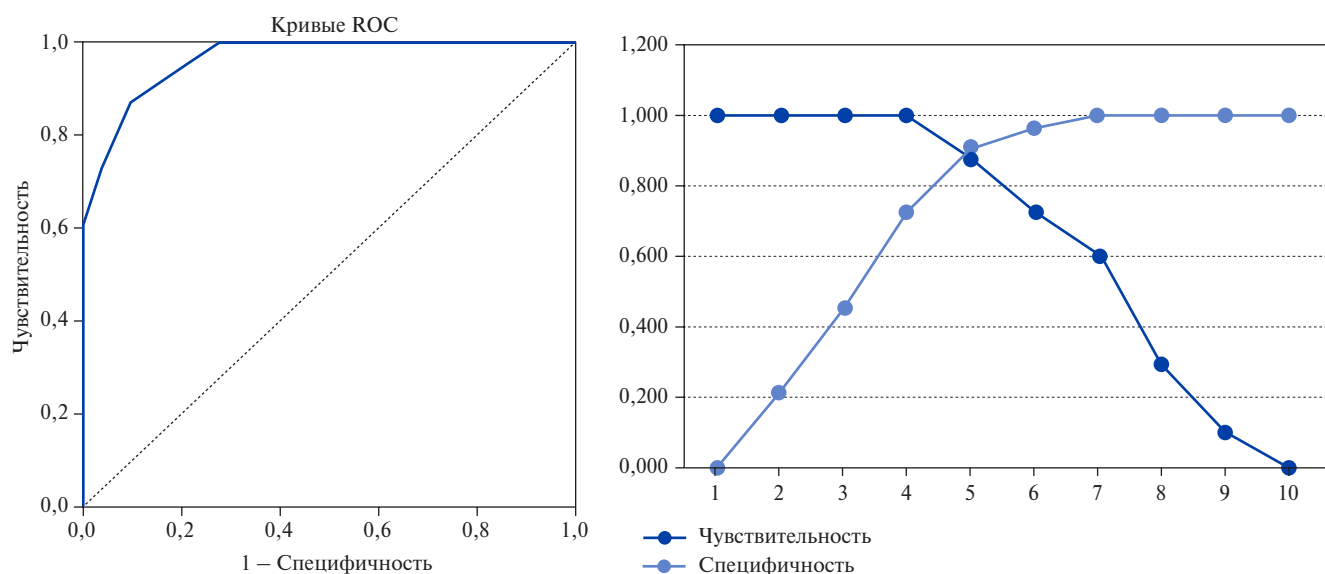


Рис. 2. ROC-кривые прогнозирования КА с пороговым значением биомаркера-КА равным 5.

же не лишено недостатков. Определение лодыжечно-плечевого индекса целесообразно только у лиц старшего возраста из-за низкой распространенности субклинического поражения периферических артерий у молодых людей [10].

В научной литературе последних лет активно обсуждается возможность улучшения прогнозирования атеросклероза ВА с помощью дополнительных биохимических маркеров и неинвазивной диагностики субклинического поражения магистральных сосудов [6, 11]. Очевидно, определение новых маркеров в совокупности с традиционными факторами способно улучшить оценку ССР, что особенно актуально у людей молодого возраста. Вместе с тем до сих пор не найден алгоритм применения новых маркеров в клинической практике, не установлена их прогностическая ценность в стратификации ССР [12].

Huidong Li, et al. изучили возможность ранней диагностики атеросклероза на основе 11 биохимических маркеров воспаления. Согласно результатам, наиболее информативной оказалась модель, основанная на определении интерлейкина-6, D-димера, цистатина С. Чувствительность составила 87%, специфичность — 92%, площадь под кривой — 0,936 [11]. С целью неинвазивной диагностики вероятности наличия и выраженности атеросклероза ВА российскими исследователями Метельской В.А. и др. был предложен интегрированный биомаркер i-BIO, включающий оценку биохимических параметров (триглицериды, глюкоза, фибриноген, высокочувствительный С-реактивный белок, адипонектин) и показателей атеросклероза сонных артерий [6]. В настоящей работе также была изучена возможность использования биохимических показателей и параметров артериальной ригидности как по от-

дельности, так и в комбинации, для стратификации лиц с субклиническим течением атеросклероза ВА. Однако в отличие от указанных выше работ мы использовали более распространенные в клинической практике лабораторные маркеры.

Из проанализированных биохимических показателей более высокую диагностическую ценность имели параметры липидного профиля. В частности, у здоровых добровольцев зарегистрированы наименьшие значения ОХС, ЛНП и ТГ по сравнению с больными ИБС. При этом у пациентов с разной степенью поражения ВА установлены межгрупповые различия в распространенности дислипидемии.

Доказано, что развитие острых форм ИБС возможно при бессимптомном атеросклеротическом изменении артериального русла [3]. В связи с чем в данном исследовании мы изучили структурно-функциональные свойства сосудов по параметрам, регистрируемым ультразвуковым методом, технологией высокочастотного сигнала RF и объемной сфигмографией. Важно подчеркнуть, что исследование ОСА на основе анализа радиочастотного сигнала проводили в автоматическом режиме с высокой разрешающей способностью и независимо от предустановок исследователя, что актуализирует оценку ТКМ и показателей локальной ригидности в реальной практике [7]. Используемая нами оценка региональной жесткости методом объемной сфигмографии с помощью прибора VS-1000 является достаточно простой, доступной и в настоящее время широко используется в клинических исследованиях и рутинной работе [10].

При исследовании ОСА технологией RF установлены наименьшие значения ТКМ у здоровых лиц, а развитие атеросклеротического процесса в ВА со-

проводилось возрастанием показателя. Наличие и прогрессирование КА оказалось связано с повышением индексов жесткости β и α , каротидной СРПВ и снижением DC, однако в недостаточной мере для использования в шкалировании.

По данным объемной сфигмографии детальный анализ показателей СРПВ в артериях преимущественно эластического и мышечного типа выявил достоверные отличия между здоровыми людьми и пациентами с различной степенью КА. Также наличие атеросклеротических изменений венечного русла сопровождалось увеличением индекса L-/CAVI₁, причем были выявлены и межгрупповые отличия у больных ИБС с преобладающим уровнем в группе ГЗС_{2>50%}.

При детальном анализе вышеперечисленных показателей установлено, что ряд из них по отдельности связаны с наличием и выраженностью КА. Это позволило в настоящей работе предложить комбинацию наиболее информативных параметров в оценке риска поражения ВА. На основании полученных результатов разработан новый комплексный параметр — биомаркер-КА, включающий пол, лабораторные (ОХС, ТГ, ЛНП) и инструментальные (ТКИМ, индекс жесткости β , L-/CAVI₁) показатели.

ROC-анализ диагностической ценности разработанного биомаркера-КА продемонстрировал высокую эффективность в выявлении любой степени

КА. При пороговом значении комплексного параметра равном 5 баллам чувствительность теста составила 87,5%, специфичность — 90,5%. Площадь под кривой AUC равная 0,965 свидетельствует о высокой диагностической ценности биомаркера-КА. Разработанный биомаркер оказался сопоставим по диагностической ценности с иными комплексными параметрами неинвазивной диагностики атеросклероза [6, 11].

Заключение

У пациентов с доказанной ИБС наличие и степень атеросклероза ВА ассоциированы с прогрессирующим ухудшением большинства показателей, характеризующих структурно-функциональные свойства артерий различного калибра. Это позволяет включать параметры ригидности в комплексную оценку ССР.

Разработанный комплексный биомаркер-КА представляет интерес для неинвазивного скрининга доклинического атеросклероза ВА у пациентов с низким относительным риском. Это позволит оказывать персонализированную помощь на ранних стадиях заболевания, не допуская развития сердечно-сосудистых катастроф.

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

Литература/References

- Roth GA, Johnson C, Abajobir A, et al. Global, Regional, and National Burden of Cardiovascular Diseases for 10 Causes, 1990 to 2015. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(1):1-25. doi:10.1016/j.jacc.2017.04.052.
- Shlyakhto EV, Konradi AO. The main directions and prospects of translational research in cardiology. *Bulletin of ROSZDRAVNADZOR*. 2015;5:33-7. (In Russ.) Шляхто Е.В., Конради А.О. Основные направления и перспективы трансляционных исследований в кардиологии. *Вестник Росздравнадзора*. 2015;5:33-7.
- Fernández-Alvira JM, Fuster V, Pocock S, et al. Predicting Subclinical Atherosclerosis in Low-Risk Individuals. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(20):2463-2473. doi:10.1016/j.jacc.2017.09.032.
- Hubacek JA, Stanek V, Gebauerova M, et al. Traditional risk factors of acute coronary syndrome in four different male populations — total cholesterol value does not seem to be relevant risk factor. *Physiol Res*. 2017;66(1):S121-S128. doi:10.33549/physiolres.933597.
- Fruchart J-C, Davignon J, Hermans MP, et al. Residual macrovascular risk in 2013: what have we learned? *Cardiovasc Diabetol*. 2014;13:26-43. doi:10.1186/1475-2840-13-26.
- Metelskaya VA, Gavrilova NE, Yarovaia EA, et al. An integrative biomarker: opportunities for non-invasive diagnostics of coronary atherosclerosis. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;(6):132-8. (In Russ.) Метельская В.А., Гаврилова Н.Е., Яровая Е.А. и др. Интегрированный биомаркер: возможности неинвазивной диагностики коронарного атеросклероза. *Российский кардиологический журнал*. 2017;(6):132-8. doi:10.15829/1560-4071-2017-6-132-138.
- Nilsson P. Early Vascular Ageing — A Concept in Development. *Eur Endocrinol*. 2015;11(1):26-31. doi:10.17925/EE.2015.11.01.26.
- Cardiovascular prevention 2017. National guidelines. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;(6):7-122. (In Russ.) Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. *Российский кардиологический журнал*. 2018;(6):7-122. doi:10.15829/1560-4071-2018-6-7-122.
- Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat of Atherosclerosis. Russian recommendations VII revision. *Atherosclerosis and dyslipidemia*. 2020;38(1):7-42. (In Russ.) Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пересмотр. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2020;38(1):7-42. doi:10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002.
- Rogoza AN, Zairova AR, ZHernakova YuV, et al. The state of the vascular wall in the adult population by the example of the inhabitants of Tomsk, according to the study of ESSE-RF. Systemic hypertension. 2014;11(4):42-8. (In Russ.) Порожа А.Н., Заирова А.Р., Жернакова Ю.В. и др. Состояние сосудистой стенки в популяции взрослого населения на примере жителей Томска, по данным исследования ЭССЕ-РФ. *Системные гипертензии*. 2014;11(4):42-8. doi:10.26442/2075-082X_11.4.42-48.
- Huidong Li, Pei Zhang, Shuaifang Y, et al. Modeling analysis of the relationship between atherosclerosis and related inflammatory factors. *Saudi J Biol Sci*. 2017;24(8):1803-1809. doi:10.1016/j.sjbs.2017.11.016.
- Steyerberg EW, Vickers AJ, Cook NR, et al. Assessing the performance of prediction models: a framework for traditional and novel measures. *Epidemiology*. 2010;21(1):128-38. doi:10.1097/EDE.0b013e3181c30fb2.