

Гаврилова Наталья Евгеньевна

**Интегрированные биомаркеры
неинвазивной оценки
коронарного атеросклероза**

14.01.05 - Кардиология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Москва – 2016

Работа выполнена в отделе клинической кардиологии и молекулярной генетики и в отделе изучения биохимических маркеров хронических неинфекционных заболеваний ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные консультанты:

доктор медицинских наук, профессор,
чл.-корр. РАН

Бойцов Сергей Анатольевич

доктор биологических наук, профессор

Метельская Виктория Алексеевна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор,
руководитель научно-клинического отдела
атеросклероза Научно-клинического и
образовательного центра «Кардиология»
медицинского факультета ФГБОУ ВО «Санкт-
Петербургский государственный университет»

Гуревич Виктор Савельевич

доктор медицинских наук, профессор,
руководитель отдела ангиологии ФГБУ «Российский
кардиологический научно-производственный
комплекс» Минздрава России (Москва)

Карпов Юрий Александрович

доктор медицинских наук, профессор,
заведующая кафедрой поликлинической терапии
лечебного факультета ФГБОУ ВО «Российский
национальный исследовательский медицинский
университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России
(Москва)

Чукаева Ирина Ивановна

Ведущая организация:

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Минобрнауки России (Москва)

Защита состоится «_____» _____ 2017 года в _____ час _____ мин на заседании Диссертационного совета Д 208.016.01 на базе ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России по адресу: 101990, г. Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр.3.

С диссертацией можно ознакомиться в читальном зале ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России (101990, г. Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр.3) и на сайте www.gnicpm.ru.

Автореферат разослан «___» _____ 2017 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
кандидат медицинских наук, с.н.с.

Киселева Наталия Васильевна

Список сокращений и условных обозначений

АД	Артериальное давление
Апо А1	Аполипопротеин А1
Апо В	Аполипопротеин В
АСБ	Атеросклеротическая бляшка
ВНОК	Всероссийское научное общество кардиологов
ВСА	Внутренняя сонная артерия
вчСРБ	Высокочувствительный С-реактивный белок
ДАД	Диастолическое артериальное давление
ДИ	Доверительный интервал
ДС	Дуплексное сканирование
ИЛ-6	Интерлейкин-6
ИМ	Инфаркт миокарда
ИМТ	Индекс массы тела
ИР	Инсулинорезистентность
ИФА	Иммуно-ферментный анализ
КАГ	Коронароангиография
КБС	Коронарная болезнь сердца
ЛВП	Липопротеины высокой плотности
ЛНП	Липопротеины низкой плотности
ЛП(а)	Липопротеин (а)
ЛПП	Липопротеины промежуточной плотности
ОСА	Общая сонная артерия
ОХС	Общий холестерин
ОШ	Отношение шансов
САД	Систолическое артериальное давление
СД	Сахарный диабет
ССЗ	Сердечно-сосудистые заболевания
ТГ	Триглицериды
ТИМ	Толщина интима-медиа
ХНИЗ	Хронические неинфекционные заболевания
ЧСС	Частота сердечных сокращений
EAS	European Atherosclerosis Society
GS	Gensini Score
IAS	International Atherosclerosis Society
ISA	International Symposium of Atherosclerosis
ROC	Receiver operating characteristic
SCORE	Systematic COronary Risk Evaluation
SYNTAX	Synergy between percutaneous coronary intervention with Taxus and cardiac surgery

Общая характеристика работы

Актуальность проблемы. Начиная с середины XX века, основными причинами смерти населения всех стран мира, в т. ч. и России, являются ХНИЗ, среди которых ССЗ занимают лидирующее место и составляют 53,5% в структуре общей смертности. Общеизвестно, что высокая распространенность ССЗ обусловлена как наследственными факторами, так и особенностями образа жизни (курение, нездоровое питание, низкая физическая активность, злоупотребление алкоголем), которые приводят к развитию артериальной гипертонии, гиперхолестеринемии, СД и ожирения, способствующих развитию и прогрессированию основных ССЗ (Оганов Р.Г. и др., 2012).

В основе большинства ССЗ лежит атеросклероз, который в течение многих лет протекает бессимптомно и к моменту проявления клинической симптоматики, как правило, достаточно выражен. Внезапная сердечная смерть или острый ИМ > в 50% случаев являются первыми симптомами КБС, т.е. развиваются 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 (Бокерия Л.А. и др., 2002; Гуревич В.С., 2006; Оганов Р.Г. и др., 2012; Greenland P, 2003; Khot UN, 2003; Fruchart JC, 2008; Wong ND, 2013).

Традиционно известно, что для пациентов с КБС прогностическим фактором развития сердечно-сосудистых осложнений является тяжесть коронарного поражения, и это подтверждается результатами клинических исследований и длительными проспективными наблюдениями (Friesinger GC, 1970; Brymer JF, 1974; Humphries JO, 1974; Proudfit WL, et al., 1978). Вместе с тем показано, что в 68% случаев ИМ развивается при поражении коронарных артерий <50% и только в 18 и 14% – при поражении коронарных артерий 50-70% и >70%, соответственно (Falk E, et al., 1995).

Таким образом, актуальной является разработка алгоритмов неинвазивной диагностики поражения коронарных артерий, начиная с самых ранних стадий, и до выраженных поражений с высокой степенью стенозов, с целью стратификации риска и уточнения показаний к проведению инвазивного обследования.

Различные шкалы позволяют классифицировать пациентов в категории низкого, умеренного и высокого риска развития ССЗ. В Европе для прогнозирования суммарного фатального 10-летнего риска ССЗ были введены шкалы HeartScore, SCORE (Conroy RM, et al., 2003). В США валидизировано большое количество шкал риска, однако наиболее широко используются шкалы, построенные на основании результатов Фрамингемского исследования, а также шкала риска Американского общества кардиологов (Goff Jr DC, et al., 2014).

Проявления субклинического атеросклероза тоже служат независимым предиктором повышенного кардиоваскулярного риска. Отсутствие атеросклероза связано с ежегодным риском коронарных событий <1%, тогда как наличие субклинического атеросклероза увеличивает риск до 1-3% (Greenland P, et al., 2003; Weessler AM, 2004). Оценка сердечно-сосудистого риска, которая базируется на выявлении традиционных факторов риска, обладает высокой прогностической значимостью на популяционном уровне, однако в плане предсказания индивидуального риска оказывается мало информативной. В последние годы появился целый ряд так называемых новых биологических маркеров - биохимических, структурных, функциональных, генетических, но до сих пор нет единого мнения относительно их использования в клинко-диагностической практике, их прогностическая значимость не до конца установлена (Helfand M, et al., 2003; Khot UN, et al., 2003; Vasan RS, et al., 2006; Mancina G, et al., 2007; Schiendorf KH, et al., 2009; Steyerberg EW, et al., 2010; Langlois MR, 2012). Применение циркулирующих биомаркеров, отражающих различные патофизиологические пути, которые участвуют в атерогенезе, в настоящее время может привести лишь к незначительному улучшению прогнозирования риска (Vasan RS, 2006; Helfand M, 2009). В литературе содержатся данные, свидетельствующие об улучшении прогнозирования риска развития и степени выраженности коронарного атеросклероза при помощи двух различных подходов: либо применение дополнительных биохимических маркеров, либо использование неинвазивных методов визуализации субклинических атеросклеротических изменений сосудов.

Методики неинвазивной диагностики субклинического атеросклероза занимают особое место в стратификации риска развития КБС у пациентов при отсутствии 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 визуальных маркеров (Framingham Heart Study, Malmo Diet and Cancer Study, Cardiovascular Health Study) (Wang TJ, et al., 2006; Bao JJ, et al., 2007; Melander O, 2009; Blankenberg S, 2010). Однако даже в сочетании, большинство биомаркеров показали минимальные улучшения в диагностике заболевания (Wang TJ, 2011).

Таким образом, проведенный нами анализ литературных источников отечественных и зарубежных авторов по использованию индивидуальных клинко-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 степени его выраженности.

Цель исследования. Выявить и изучить сочетания визуальных и биохимических параметров и разработать панели интегрированных биомаркеров для неинвазивной диагностики коронарного атеросклероза и оценки его выраженности.

Задачи исследования:

1. Выбрать метод количественной оценки поражения коронарных артерий на основе сравнительного анализа ангиографических шкал; предложить и обосновать отрезные точки для их использования в клинической практике в качестве критериев наличия и выраженности коронарного атеросклероза.

2. Оценить аналитические характеристики параметров каротидного атеросклероза, выявляемого с помощью ДС, для диагностики наличия и оценки выраженности коронарного атеросклероза.

3. Оценить аналитические характеристики определяемых в крови биохимических показателей нарушений функционирования метаболических систем, участвующих в атерогенезе, для диагностики наличия и оценки выраженности коронарного атеросклероза.

4. Изучить связь между характером субфракционного распределения апо В-содержащих липопротеинов и наличием и выраженностью коронарного атеросклероза.

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

6. При среднесрочном проспективном наблюдении (48 мес.) изучить возможность оценки риска развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с коронарным атеросклерозом любой степени выраженности, наличие которого можно диагностировать с помощью интегрированного биомаркера.

Научная новизна работы. Впервые с использованием мультимаркерного подхода выполнено комплексное изучение взаимосвязей между наличием и выраженностью коронарного атеросклероза, визуальными характеристиками сосудистой стенки и уровнем биохимических маркеров.

Впервые проанализирован субфракционный спектр ЛНП, позволивший предложить коэффициент (К), который отражает повышенную атерогенность апо В-

содержащих ЛНП и позволяет диагностировать наличие риска коронарного атеросклероза даже при нормолипидемии.

Сформирован и предложен интегрированный биомаркер (i-BIO), доступный для определения в практическом здравоохранении, позволяющий проводить дифференциальную неинвазивную диагностику коронарного атеросклероза и оценку его выраженности с целью выбора тактики дальнейшего обследования и лечения.

Практическая значимость. У пациентов с коронарным атеросклерозом целесообразно использовать балльную шкалу GS для оценки степени его выраженности.

Разработанный коэффициент $K = ((\text{ЛОНП} + \text{ЛНП}2 + \text{ЛНП}3 - 7) / \text{ЛНП}1)$ целесообразно определять у пациентов при нормолипидемии на фоне приема статинов для оценки атерогенности ЛНП с целью определения повышенного риска наличия коронарного атеросклероза.

На основании комбинации клинико-инструментальных методов и биохимических маркеров, доступных в практическом здравоохранении, разработан неинвазивный интегрированный биомаркер для индивидуальной дифференциальной верификации наличия и выраженности коронарного атеросклероза с целью уточнения показаний к проведению инвазивных методов исследования и лечения, применение которых позволит оптимизировать диагностику, возможности прогнозирования и выбор стратегии терапии КБС.

Публикации. Основные положения диссертации и результаты исследования были доложены и обсуждены на II Международном медицинском научно-практическом форуме «Ангиология: инновационные технологии в диагностике и лечении заболеваний сосудов. Интервенционная кардиология» (25-28 февраля 2013, Челябинск), Российском национальном конгрессе кардиологов «Кардиология: от науки – к практике» (24-27 сентября 2013, Санкт-Петербург), 81 Конгрессе EAS (2-5 июня 2013, Лион, Франция), 4 Санкт-Петербургской школе по диагностике и лечению атеросклероза (20-21 февраля 2014, Санкт-Петербург), на EuroPrevent 2014 (08-10 мая 2014, Амстердам, Нидерланды), 82 Конгрессе EAS (31 мая-3 июня 2014, Мадрид, Испания), Российском национальном конгрессе кардиологов (24-26 сентября 2014, Казань), 3 ежегодной конференции «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы» (7-8 ноября 2014, Самара), VII ежегодной научно-практической конференции «Атеросклероз – плотина на реке жизни» Научного общества по атеросклерозу (25 ноября 2014, Москва), 5 Санкт-Петербургской школе по диагностике и лечению атеросклероза (25-26 февраля 2015, Санкт-Петербург), XI Всероссийском конгрессе «Артериальная гипертония: от теории к практике» (18-20 марта 2015, Кемерово), IV Международном форуме

кардиологов и терапевтов (30 марта-01 апреля 2015, Москва), EuroPrevent 2015 (14-16 мая 2015, Лиссабон, Португалия), 83 Конгрессе EAS (22-25 марта 2015, Глазго, Великобритания), 17 Международном симпозиуме по атеросклерозу ISA (23-26 мая 2015, Амстердам, Нидерланды), Российском национальном конгрессе кардиологов (22-25 сентября 2015, Москва), 14 Европейском конгрессе терапевтов (14-16 октября 2015, Москва), X Национальном конгрессе терапевтов (14-16 октября 2015, Москва), 4 ежегодной Всероссийской конференции «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы» (16-17 октября 2015, Самара), Межрегиональной конференции кардиологов и терапевтов (10-11 ноября 2015, Саратов), 6 Санкт-Петербургской школе (с международным участием) по диагностике и лечению атеросклероза (25-26 февраля 2016, Санкт-Петербург), V Международном форуме кардиологов и терапевтов (29-31 марта 2016, Москва), 84 Конгрессе EAS (29 мая–01 июня 2016, Инсбрук, Австрия), Симпозиуме IAS «Дни Аничкова» (02-04 июня 2016, Санкт-Петербург), EuroPrevent meeting 2016 (14-15 июня 2016, София Антиполис, Франция), Российском национальном конгрессе кардиологов (20-23 сентября 2016, Екатеринбург).

По теме диссертации опубликовано 30 печатных работ в российских и зарубежных рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК России (16 статей и 13 тезисов, 1 патент на изобретение).

Внедрение в практику. Результаты исследования внедрены в научно-практическую работу Отдела изучения биохимических маркеров риска ХНИЗ и Отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики ФГБУ «ГНИЦПМ» Минздрава России; включены в учебный план кафедры биохимии ФГБУ «РМАПО» Минздрава России; получен патент на изобретение №2601117 от 06.10.2016.

Апробация материалов диссертации состоялась на заседании Ученого совета ФГБУ «ГНИЦПМ» Минздрава России «29» сентября 2016 г.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 190 страницах, состоит из введения, 5 глав, включающих обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты собственных исследований, обсуждение, заключение, выводов, практических рекомендаций и списка использованных источников, состоящего из 54 отечественных и 256 зарубежных работ; иллюстрирована 31 таблицей и 30 рисунками.

Содержание работы

Материалы и методы исследования. Настоящее исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинской 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 включены 502 пациента в возрасте >18 лет (средний возраст 61,2±9,4 года), поступивших и обследованных в стационаре ФГБУ «ГНИЦПМ» Минздрава России с 12.05.2011 по 03.06.2013 гг., которым была выполнена диагностическая КАГ (рисунок 1).

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

Критерии исключения: перенесенное <6 мес. 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); СД обоих типов в стадии декомпенсации (уровень гликированного гемоглобина >11% или уровень глюкозы в течение суток ≥11,0 ммоль/л); фракция выброса левого желудочка <40%; онкологические заболевания; заболевания крови и иммунной системы, беременность или период кормления.

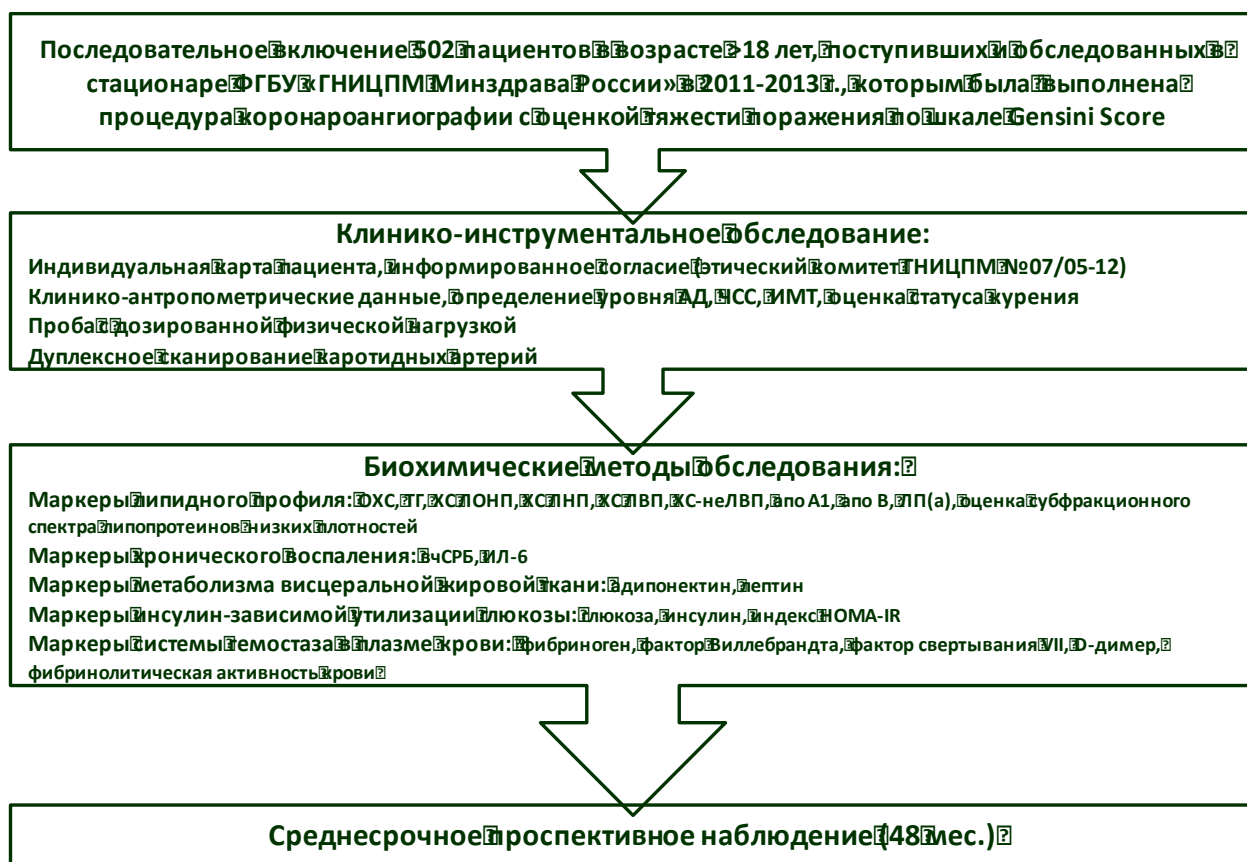


Рис. 1. Дизайн исследования

При включении в исследование измеряли рост и вес пациентов, рассчитывали ИМТ по формуле: вес(кг)/рост(м²). Массу тела измеряли с точностью до 0,1 кг, рост – с

точностью до 0,5 см. При ИМТ ≥ 30 кг/м² диагностировали ожирение (ВНОК, 2009). По статусу курения выделяли лиц, никогда не куривших, куривших в прошлом и курящих в настоящее время - лица, выкуривающие хотя бы одну сигарету/папиросу в сутки. АД измеряли на правой руке в положении пациента сидя после 5-10-минутного отдыха 2 раза через 5 мин., в анализ включали среднее 2-х измерений; ЧСС измеряли в течение 60 сек. в положении пациента сидя после отдыха. Всем пациентам была выполнена КАГ по методике Judkins (1967 г.) с использованием, как правило, трансфеморального доступа в условиях рентгеноперационной на ангиографической установке «Philips Integris Allura» и «General Electric Innova 4100». Для количественной оценки стенозов применяли компьютерную программу установки «General Electric Innova 4100». КАГ проводили, учитывая наличие хотя бы одной из причин: стенокардия напряжения, ИМ в анамнезе, нарушения ритма сердца. Пациенты до госпитализации и во время пребывания в стационаре получали необходимые лекарственные препараты в соответствии с их диагнозом и клиническим состоянием.

Наличие атеросклероза каротидных артерий диагностировали при помощи метода ДС 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 ТИМ и определением наличия АСБ в просвете каротидных артерий. В качестве нормы, предложенной экспертами Европейского общества по гипертонии и Европейского общества кардиологов в 2007 г., выбраны значения ТИМ $< 0,9$ мм. За увеличение ТИМ приняты значения от 0,9 мм 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.

Биохимические параметры определяли в сыворотке или плазме, полученной стандартными методами из венозной крови, взятой после 12-часового голодания перед КАГ. Стандартизацию и контроль качества анализа биохимических параметров осуществляли в соответствии с требованиями «Федеральной системы внешней оценки качества». Концентрацию ОХС, ТГ и ХС ЛВП (после осаждения ЛНП фосфорновольфраматом натрия в присутствии хлористого магния) ферментными методами с использованием диагностических наборов фирмы «Human» (Германия) на автоанализаторе «Konelab 20i» (Финляндия). Концентрацию ХС ЛНП рассчитывали по формуле Friedewald при уровне ТГ $\leq 4,5$ ммоль/л: $\text{ХС ЛНП} = \text{ОХС} - (\text{ХС ЛВП} + \text{ТГ} / 2,2)$ ммоль/л. Концентрацию основных белков ЛНП и ЛВП – апо В и апо А1 – определяли с помощью диагностических наборов «DiaSys» на автоанализаторе «Sapphire-400» (Япония). Повышенным считали уровень ОХС $> 4,0$ и $> 5,0$ ммоль/л, ХС ЛНП $> 2,5$ и $> 1,8$

ммоль/л, ТГ $\geq 1,7$ и $> 2,0$ ммоль/л, ХС-неЛВП $\geq 2,6$ и $\geq 3,3$ ммоль/л, апо В > 100 мг/дл, пониженным – уровень ХС ЛВП $\leq 1,0$ ммоль/л для мужчин и $\leq 1,2$ ммоль/л для женщин, апо А1 ≤ 137 мг/дл (нижняя квартиль) (Российские рекомендации, V пересмотр, 2012). Уровень ЛП(а) определяли на биохимическом анализаторе «Sapphire-400» (Япония) с использованием ферментных наборов. Повышенным считали уровень ЛП(а) более 46 мг/дл (верхняя квартиль). Субфракционный спектр апо В-содержащих липопротеинов оценивали с помощью «Липопринт ЛНП системы» (Quantimetrix Lipoprint LDL System, США), которая включает электрофорез в готовых трубочках с 3% полиакриламидным гелем, сканирование, компьютерную обработку данных. Концентрацию глюкозы в сыворотке крови определяли глюкозооксидантным методом на автоанализаторе «Sapphire-400» с помощью диагностических наборов «DiaSys», а уровень инсулина – иммунохемилюминесцентным методом на приборе «Architect i 2000SR» (Abbot Diagnostics, США). Показатель ИР - индекс ИР тканей – НОМА-IR, оценивали, используя НОМА-модель, рассчитывая его по формуле: $НОМА-IR = \frac{ГлН(ммоль/л) \times ИнсН(мкЕд/мл)}{22,5}$; где ГлН – концентрация глюкозы в сыворотке крови натощак, ИнсН – концентрация инсулина натощак. Повышенным считали уровень глюкозы $\geq 7,0$ ммоль/л, инсулина $\geq 14,0$ мкЕд/мл, индекса НОМАIR $\geq 2,74$ (ВОЗ 2006/2011; Американская диабетическая ассоциация 2003/2012). Уровни адипонектина, лептина и ИЛ-6 определяли с помощью ИФА согласно инструкции производителя: адипонектин (BioVendor, Чехия), лептин (Diagnostic Biochem Canada Inc., Канада), ИЛ-6 (eBioscience, an Affymetrix Company, Австрия). Сниженным считали уровень адипонектина $< 8,0$ мкг/мл (медиана), повышенным – уровень лептина ≥ 20 нг/мл (медиана), ИЛ-6 $\geq 4,0$ пг/мл (верхняя квартиль). Уровень вчСРБ определяли высокочувствительным иммунотурбидиметрическим методом на биохимическом анализаторе «Sapphire-400» (Япония); повышенным считали уровни вчСРБ $\geq 1,0$ и $\geq 3,0$ 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. Фибринолитическую активность оценивали стандартным методом Ковальского и др. по времени спонтанного лизиса эуглобулиновой сгустка плазмы крови, образованного в ответ на добавление 0,025М CaCl₂. За нормофибринолиз принимали время лизиса сгустка от 180 до 260 мин; значения > 260 мин считали гипофибринолизом; значения < 180 мин – гиперфибринолизом.

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 каждой из непрерывных величин в зависимости от их типа распределения представлено либо среднее (Mean) и стандартное отклонение (SD), либо медиана (M) и квантили распределения (Q25-75). Проверку на нормальность распределения проводили при помощи критерия Шапиро-Уилка. Для исследования зависимости признаков в таблицах сопряженности 2x2 применяли двусторонний критерий Фишера, а в таблицах сопряженности mxn, где m>2 или n>2, - критерий χ^2 - Пирсона. Сравнение средних в трех группах проводили с помощью дисперсионного анализа (ANOVA), сравнение медиан - с помощью его непараметрического аналога – критерия Краскела-Уоллиса. Для множественных сравнений средних в трех группах использовали критерий Тьюки для неравных групп, в четырех и более группах – критерий Шеффе, или их непараметрические аналоги. Для статистических критериев р-значение округлялось до третьего знака после запятой, поэтому запись р=0,000 означает, что р<0,0005. Для оценки вероятности обнаружения коронарного атеросклероза и степени его выраженности применяли логистическую регрессию с определением ОШ в однофакторных и многофакторных моделях. Шансом в каждой группе пациентов называли вероятность наличия исследуемого признака к вероятности его отсутствия. Для построения 95% 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. Для оценки выживаемости (вероятности наступления терминального события) использовали кривые выживаемости Каплана-Мейера и модель пропорциональных рисков Кокса. Уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

Результаты исследования

Клинико-антропометрические характеристики пациентов. В течение 2011-2013 гг. обследованы 502 пациента, из которых 70,7% (n=355) составили мужчины и 29,3% (n=147) женщины. Средний возраст обследованных – 61,2±9,4 года. Основные клинико-антропометрические характеристики пациентов представлены в таблице 1. Женщины оказались старше мужчин: 64,5±9,2 лет vs 59,9±9,1 года, соответственно (р=0,000). При анализе распределения по полу выявлено преобладание женщин в группе с непораженными коронарными артериями: 59,5% vs 40,5% (р=0,000). В группе с выраженным поражением коронарных артерий преобладали мужчины, в то время как в группе с отсутствием поражения коронарных артерий - женщины.

Избыточную массу тела (ИМТ >26,4 кг/м²) имели 3/4 обследованных, а у четверти обследованных диагностировали ожирение 2 ст. и выше - ИМТ >32,9 кг/м². Средние

значения САД и ДАД находились на целевых уровнях - $131,0 \pm 15,4$ и $80,3 \pm 8,6$ мм рт.ст., соответственно. Антигипертензивную терапию принимали 97% пациентов. В группе с отсутствием поражения коронарных артерий <3 антигипертензивных препаратов принимали 12,4% пациентов, а в группе с наличием поражения – 18,4%; ≥ 3 антигипертензивных препаратов принимали 87,6% и 81,6% пациентов, соответственно ($p=0,065$).

Таблица 1

Клинико-антропометрические характеристики пациентов

Показатель	Значение
Возраст, лет	$61,2 \pm 9,4$
ИМТ, кг/м ²	$29,6 \pm 4,8$
Окружность талии, см	$100,1 \pm 9,6$
САД, мм рт.ст.	$131,0 \pm 15,4$
ДАД, мм рт.ст.	$80,3 \pm 8,6$
ЧСС, уд. в 1 мин.	$69,4 \pm 8,4$
Перенесенный ИМ, %	41,6
Перенесенный инсульт, %	5,8
СД, %	16,5
Статус курения, %	15,9
Прием антигипертензивной терапии, %	97,4
Прием статинов, %	51,6

Среди всей обследованной когорты в настоящее время курят 15,9% пациентов, причем мужчины курят чаще, чем женщины - 22,5% vs 2,8%, соответственно. Среди никогда не куривших отмечено 42,7% мужчин и 89,8% женщин ($p=0,000$). В группе без поражения коронарных артерий курят в настоящее время 6,5% пациентов, что в 3 раза меньше по сравнению с группой с наличием поражения коронарных артерий, где курят 18,2% пациентов ($p=0,021$). При оценке курящих пациентов в группах с умеренным поражением коронарных артерий по сравнению с выраженным поражением значимых различий не выявлено - 14,0% vs 18,2% ($p=0,358$). Примечательно, что в группе с выраженным поражением коронарных артерий отмечалось наибольшее количество пациентов, бросивших курить (20%). Было установлено, что употребляют алкоголь в умеренных количествах 57,3% мужчин и 25,0% женщин ($p=0,000$). Среди обследованной группы женщин лиц, злоупотребляющих алкоголем не выявлено, тогда как среди мужчин этот показатель составил 1,4%. Женщины чаще не употребляют алкоголь по сравнению с мужчинами – 75,0% и 41,3%, соответственно ($p=0,000$). Перенесенный ИМ в

анализируемой когорте регистрировали в 41,6% случаев. По возрасту различия между пациентами с наличием или отсутствием перенесенного ИМ отсутствовали: $61,5 \pm 9,1$ и $60,9 \pm 9,9$ лет, соответственно ($p=0,452$). Инсульт в анамнезе отмечен у 5,8% всех обследованных. Уровень САД был достоверно выше в группе с инсультом в анамнезе и составил $137,5 \pm 17,2$ мм рт. ст. vs $130,6 \pm 15,3$ мм рт. ст. ($p=0,02$), в то время как уровень ДАД не отличался в обеих группах - $79,8 \pm 8,8$ и $80,4 \pm 8,6$ мм рт. ст., соответственно ($p=0,718$). При отсутствии поражения коронарных артерий все пациенты не имели инсульт в анамнезе, в то же время среди пациентов с наличием коронарного атеросклероза 6,8% перенесли инсульт ($p=0,044$).

Выбор ангиографической шкалы для определения тяжести коронарного атеросклероза. В настоящее время единственным надежным методом диагностики атеросклеротического поражения коронарных артерий является КАГ, однако различные шкалы, построенные на ее основе, дают однонаправленную, но различно выраженную информацию о состоянии коронарного русла. Комбинированные шкалы по сравнению с обычной оценкой степени стеноза в процентах позволяют получить с большей чувствительностью и надежностью прогностические результаты (Neeland IJ, et al., 2012).

В работе проведено сравнение двух наиболее широко используемых на практике и чаще всего встречающихся по данным MEDLINE и Google Scholar (2012) ангиографических шкал (GS и SYNTAX) с оценкой тяжести коронарного атеросклероза при помощи компьютерной программы системы «General Electric Innova 4100».

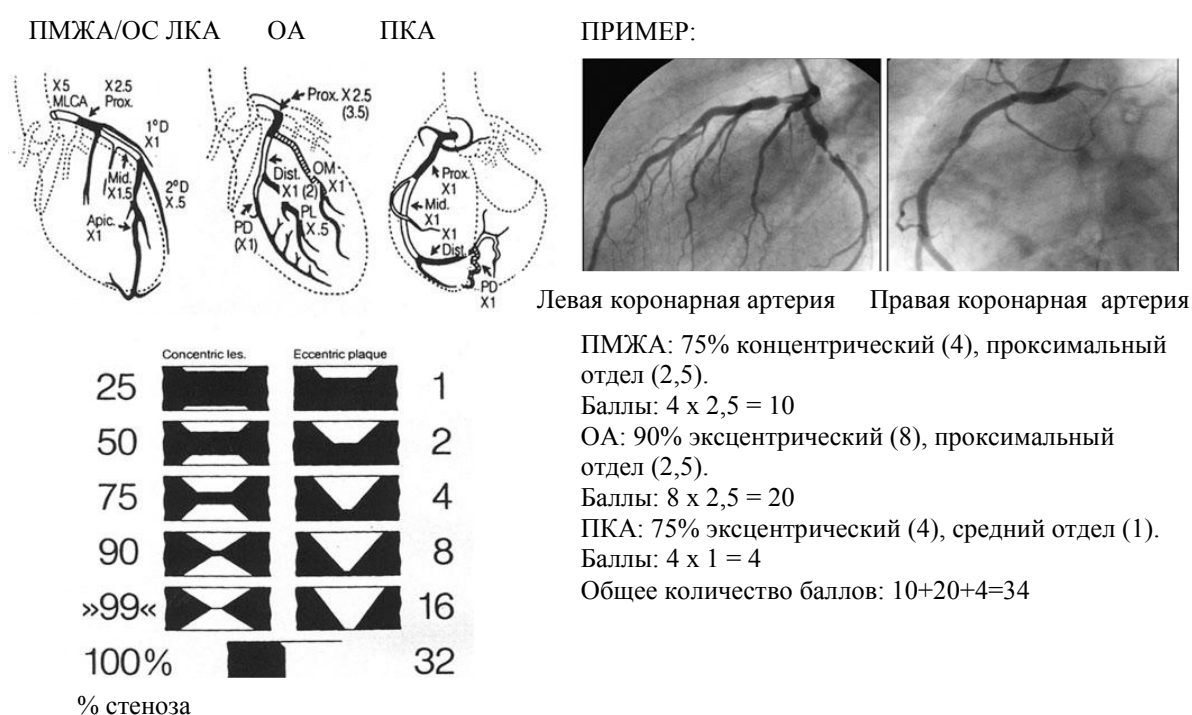
Шкала SYNTAX – система балльной оценки, используемая для распределения пациентов по степени поражения в зависимости от количества и локализации стеноза коронарных артерий. При подсчете баллов по шкале SYNTAX рекомендуется воспользоваться компьютерным алгоритмом количественной оценки поражения. При использовании шкалы SYNTAX оцениваются артерии $>1,5$ мм в диаметре при их поражении $>50\%$. По данным шкалы SYNTAX пациенты подразделяются на 4 группы (Sianos G, et al., 2005): нормальные коронарные артерии - 0 баллов; незначительное поражение - 1-22 балла; поражение средней степени - 23-32 балла; тяжелое поражение коронарных артерий - >32 баллов.

Шкала GS учитывает степень стенозирования всех коронарных артерий, включая ветви 1 и 2 порядков, от 25% до 100% степени стеноза, совокупность множественного поражения коронарных артерий, локализацию поражения в 15 сегментах. Сужению просвета коронарных артерий присваиваются баллы от 1 до 32, полученное значение умножается на коэффициент от 0,5 до 5,0 в зависимости от локализации стеноза коронарных артерий. Полученные значения суммируются (рисунок 2).

Эта шкала представляется удобным инструментом, однако в настоящее время, отсутствуют четкие отрезные точки для определения выраженности атеросклеротического поражения коронарных артерий, затрудняющие ее использование в практических целях.

Вся когорта пациентов была разделена на группы по медиане для шкалы GS (35 баллов) с выделением отдельной группы с отсутствием поражения по шкале GS: 0 баллов (n=73), 1-34 балла (n=176), ≥35 баллов (n=253).

По результатам количественной оценки стенозов коронарных артерий всех пациентов по степени стенозирования коронарных артерий разделили на 5 групп: 0-20% (n=73) – отсутствие поражения коронарных артерий, 21-50% (n=32) и 51-70% (n=13) – умеренное поражение, ≥71% (n=384) – выраженное поражение коронарных артерий.



Примечание: ПМЖА – передняя межжелудочковая артерия, ОС ЛКА – основной ствол левой коронарной артерии, ПКА – правая коронарная артерия, ОА – огибающая артерия

Рис. 2. Пример оценки атеросклеротического поражения коронарных артерий с помощью шкалы GS (Gensini G, 1983)

Согласно полученным данным, все пациенты с коронарным поражением 0-20% имели 0 баллов по шкале GS и SYNTAX. Пациенты из группы со стенозом коронарных артерий 21-50% и в группе со стенозом 51-70% имели низкие показатели при оценке как по шкале GS (1-34 балла), так и по шкале SYNTAX (1-22 балла). В случае выраженного поражения коронарных артерий ≥71% по шкале GS 72,6% пациентов имели ≥35 баллов,

остальные 27,4% пациентов имели 1-34 балла. В то же время при выраженном поражении коронарных артерий ($\geq 71\%$) по шкале SYNTAX пациенты распределились следующим образом: 11,9% пациентов имели поражение >32 баллов, а 88,1% – 1-32 балла (таблица 2).

Шкалы GS и SYNTAX равнозначны в определении минимального и умеренного поражения коронарных артерий. Однако, при наличии выраженного поражения коронарных артерий ($\geq 71\%$) критерий по шкале GS ≥ 35 баллов позволяет выявить 72,6% пациентов, в то время как критерий по шкале SYNTAX >32 баллов только лишь 11,9% пациентов ($p=0,000$), среди которых критерию по шкале GS ≥ 35 баллов удовлетворяют 97,2% пациентов. Таким образом, для оценки тяжести поражения коронарных артерий применяли шкалу GS с разделением пациентов на три группы: 0 баллов – отсутствие поражения коронарных артерий, 1-34 балла – умеренное поражение коронарных артерий, ≥ 35 баллов – выраженное поражение коронарных артерий.

Таблица 2

Количественная оценка поражения коронарных артерий

Степень максимального стеноза коронарных артерий, %	Шкала GS, баллы	Шкала SYNTAX, баллы
0-20% (n=73)	0	0
21-50% (n=32)	1-34	1-22
51-70% (n=13)	1-34	1-22
$\geq 71\%$ (n=384)	1-34 (27,4%) ≥ 35 (72,6%)	1-32 (88,1%) >32 (11,9%)

При распределении по полу среди групп обследованных преобладали женщины в группе с непораженными коронарными артериями ($p=0,000$). Достоверных различия по возрасту, значению ИМТ, окружности талии, уровню САД и ДАД, уровню ЧСС отсутствовали.

Оценка липидного профиля на фоне применения липид-снижающей терапии (статинов). В настоящее время в лечении дислипидемий достигнут значительный прогресс, тем не менее, половина сердечно-сосудистых событий происходит среди пациентов с умеренным или низким уровнем ОХС, а остаточный риск развития сердечно-сосудистых событий сохраняется почти у 70% пациентов, несмотря на хорошо разработанные стратегии, включающие применение высоких доз статинов (Dallmeier D, et al., 2014; Gadi R, et al., 2015).

Все пациенты в зависимости от приема статинов были распределены на две группы: в группу 1 вошли пациенты, не принимавшие статины в течение 6 мес. до

включения в исследование, в группу 2 – пациенты, принимавшие статины до включения в исследование ≥ 6 мес. Примечательно, что пациенты распределились равномерно: 243 (48,4%) пациента – группа 1 и 259 (51,6%) – группа 2. В зависимости от дозы принимаемого препарата интенсивной липид-снижающей терапией (высокие дозы) считали прием 40/80 мг аторвастатина, или 20/40 мг розувастатина, или 40 мг симвастатина; неинтенсивной липид-снижающей терапией (низкие дозы) – любые другие дозы и препараты.

Статистически достоверных различий по возрасту не выявлено ни между пациентами, принимавшими и не принимавшими статины ($p=0,408$), ни между пациентами, находящимися на фоне неинтенсивной и интенсивной липид-снижающей терапии - $61,0 \pm 9,8$ vs $60,8 \pm 9,2$ лет ($p=0,697$). Достоверных различий по клинико-антропометрическим характеристикам между группой 1 и 2 выявлено не было, однако степень выраженности коронарного атеросклероза, определяемая по GS, в группе пациентов, не принимающих статины, была достоверно ниже (31 балл) по сравнению с пациентами, находящимися на фоне терапии статинами (40 баллов) ($p=0,011$).

Согласно полученным результатам, в группе без коронарного атеросклероза ($GS=0$), 73,0% пациентов не принимали липид-снижающие препараты, что оказалось достоверно выше, чем доля пациентов, принимающих низкие (23,0%) и высокие дозы статинов (4,0%) ($p=0,0003$). В группе с умеренным поражением коронарного русла ($GS=1-34$) число пациентов, не принимающих препараты, было ниже и составило 42,3%, остальные находились на терапии статинами, при этом практически одинаковое количество пациентов принимало низкие и высокие дозы - 29,7 и 28,0%, соответственно. При выраженном поражении коронарного русла ($GS \geq 35$) почти половина (45,5%) пациентов продолжала не принимать липид-снижающую терапию, остальные вновь распределились поровну в зависимости от дозы препарата - 28,0% на низких дозах и 26,5% на высоких.

Анализ липидного профиля сыворотки крови обследованной когорты показал более высокие уровни ОХС - $5,1 \pm 1,3$ vs $4,8 \pm 1,2$ ммоль/л ($p=0,009$), ХС ЛНП - $3,3 \pm 1,2$ vs $3,0 \pm 1,1$ ммоль/л ($p=0,005$) и ХС-нелВП - $4,2 \pm 1,3$ vs $3,8 \pm 1,2$ ммоль/л ($p=0,003$) в группе 1, куда вошли пациенты, не принимавшие статины. По остальным исследуемым метаболическим параметрам различий среди пациентов, принимающих и не принимающих статины, выявлено не было. В группе пациентов, не принимающих статины, по сравнению с пациентами, находящимися на фоне приема низких или высоких доз препаратов, уровни ОХС ($p=0,003$) и ХС ЛНП ($p=0,004$) были достоверно выше.

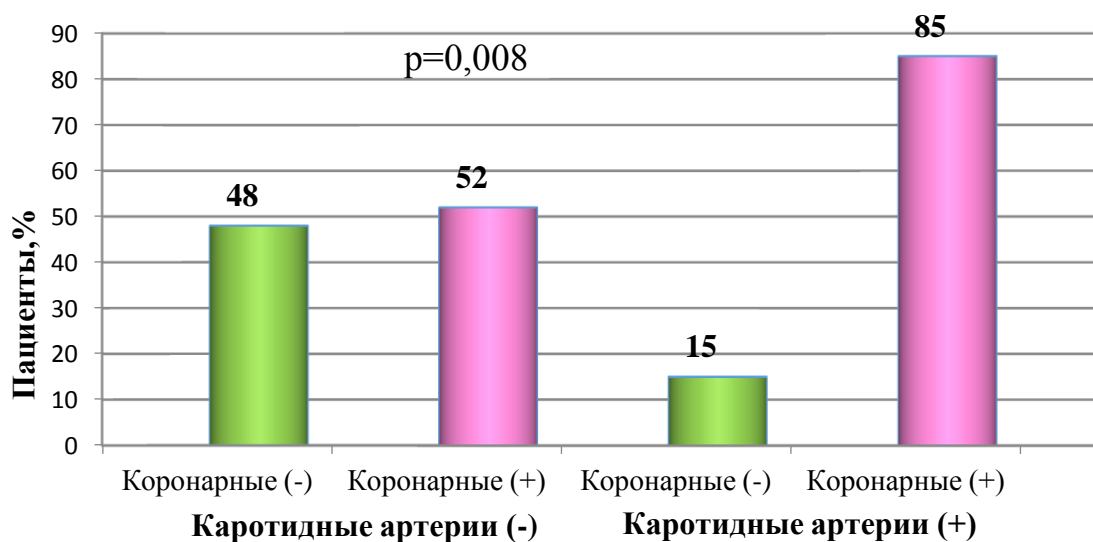
Достижение целевого уровня ОХС $<5,0$ ммоль/л отмечено у 62,1% пациентов при приеме неинтенсивной и у 52,5% на фоне интенсивной липид-снижающей терапии. Достижение уровня ОХС $<4,0$ ммоль/л отмечено лишь у трети обследованных на фоне терапии статинами; различия между группами оказались статистически значимыми ($p=0,005$).

Целевой уровень ХС ЛНП $<2,5$ ммоль/л в группе пациентов, не принимающих гиполипидемическую терапию, имели 29,1% пациентов, а при приеме неинтенсивной и интенсивной липид-снижающей терапии целевой уровень был достигнут у большего числа пациентов – 44,0% и 33,9% пациентов соответственно ($p=0,014$). Однако достижение целевого уровня ХС ЛНП $<1,8$ ммоль/л в группе пациентов на фоне низких и высоких доз статинов имело место только у 11,2% и 12,7% ($p=0,206$).

Получены данные, по которым уровень ХС-неЛВП $\leq 3,3$ ммоль/л имели только 30,1% пациентов, не принимающих препараты, при приеме неинтенсивной липид-снижающей терапии 42,9% пациентов достигли уровня ХС-неЛВП $\leq 3,3$ ммоль/л и 36,4% пациентов, находящихся на фоне интенсивной липид-снижающей терапии ($p=0,041$). Однако при оценке уровня ХС-неЛВП для пациентов очень высокого риска $\leq 2,6$ ммоль/л достижение целевого уровня отмечено лишь у 16,4% на фоне приема низких доз и 17,0% на фоне приема высоких доз препаратов ($p=0,048$). Уровня apo B <100 мг/дл не достигли 18,8% пациентов на фоне низких доз препаратов и 20,3% пациентов на фоне высоких доз ($p=0,005$). Отсутствие достижения уровня apo A1 >137 мг/дл отмечено на фоне низких доз у 23,9% пациентов и на фоне высоких доз у 28,8% пациентов ($p=0,634$). Среди пациентов с отсутствием коронарного атеросклероза треть находились на фоне липид-снижающей терапии, при этом среди пациентов с выраженным поражением коронарного русла ($GS \geq 35$) принимали гиполипидемические препараты только 54,5% пациентов.

Таким образом, в настоящее время в реальной клинической практике терапия атерогенных дислипидемий остается субоптимальной и значительная часть пациентов не достигает целевых значений липопротеинов, которые рекомендованы в настоящее время для снижения риска КБС. В связи с этим, очевидно, сохраняется необходимость поиска маркеров остаточного риска. При этом следует принимать во внимание значимость выявления и коррекции других, нелипидных, факторов риска, к которым можно отнести как метаболические нарушения в виде инсулинорезистентности, повышенной склонности к тромбообразованию, хроническое воспаление, эндотелиальную дисфункцию, так и нарушения, детектируемые на ранних стадиях с помощью клинко-инструментальных (визуальных) методов.

Аналитические характеристики параметров каротидного атеросклероза для диагностики наличия и оценки выраженности коронарного атеросклероза. Оценка наличия или отсутствия АСБ в каротидных артериях в комбинации с измерением ТИМ позволяет точнее диагностировать субклинический атеросклероз. При отсутствии поражения каротидных артерий достоверных различий в выявляемости коронарного атеросклероза не выявлено, тогда как при наличии поражения каротидных артерий поражение коронарных артерий встречается в 5,6 раз чаще - двусторонний критерий Фишера $p=0,008$ (рисунок 3).



Примечание: Каротидные артерии (+) – поражение каротидных артерий $>0\%$; коронарные артерии (+) – поражение коронарных артерий по шкале GS >0 баллов

Рис. 3. Выявление поражения коронарных артерий по наличию поражения каротидных артерий

Анализ результатов пациентов, разделенных на группы в зависимости от наличия и/или отсутствия поражения коронарных и каротидных артерий, не выявил различий по возрасту, уровню САД и ДАД, ЧСС, ИМТ.

Среднее значение ТИМ в группах в зависимости от выраженности коронарного атеросклероза, оцениваемого с помощью шкалы GS, увеличивается с нарастанием степени тяжести атеросклеротического поражения коронарных артерий ($p=0,001$) (рисунок 4).

Значение ТИМ $>0,9$ мм сопряжено с более высоким значением индекса GS - 35,0 vs 10,0 баллов ($p=0,002$), что свидетельствует о более тяжелом поражении коронарных артерий у этой категории пациентов. Степень поражения коронарных артерий,

оцениваемая по шкале GS в баллах, коррелирует со значением ТИМ – коэффициент корреляции Спирмана $R=0,190$ ($p=0,006$).

Выявлена статистически значимая связь между количеством АСБ в каротидных артериях и значением баллов по шкале GS. В группе с АСБ=0 количество баллов по шкале GS=3, что статистически не отличается от пациентов с АСБ=1-2 ($GS=22$, $p=0,215$), однако имеются статистически значимые различия между группами АСБ=0 и АСБ ≥ 3 ($GS=38$, $p=0,003$).

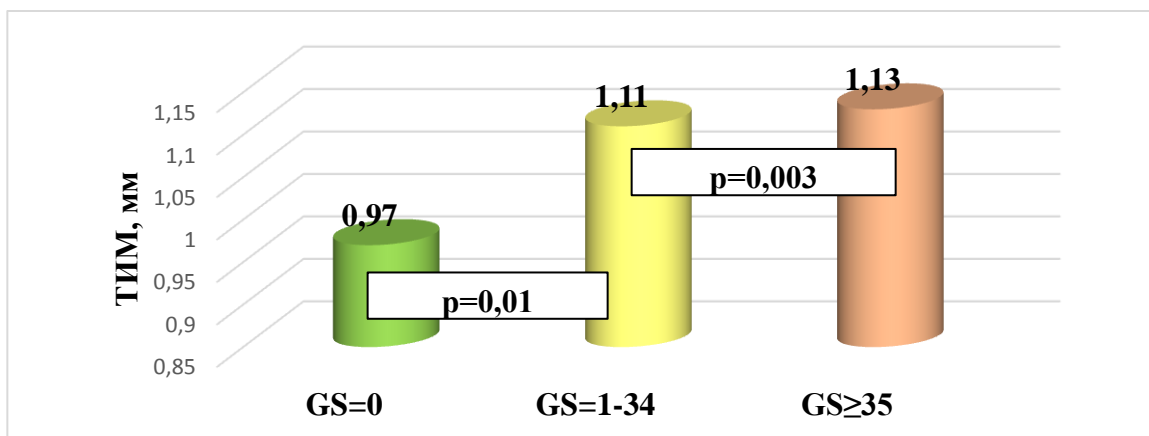


Рис. 4. Значение ТИМ в зависимости от выраженности поражения коронарных артерий по шкале GS

Анализ зависимости наличия и количества АСБ в каротидных артериях от выраженности коронарного атеросклероза, показал, что в группе с отсутствием поражения коронарных артерий ($GS=0$) АСБ в каротидных артериях отсутствуют почти у половины (47,8%) пациентов, тогда как в группах с умеренным ($GS=1-34$) и выраженным ($GS \geq 35$) поражением коронарных артерий АСБ в каротидных артериях не выявляются лишь в четверти (26,1%) случаев. При отсутствии поражения коронарных артерий ($GS=0$) в 39,3% случаев по данным ДС каротидных артерий пациенты имели АСБ ≥ 3 в каротидных артериях, в то время как при наличии коронарного атеросклероза любой степени выраженности ($GS>0$), наличие АСБ ≥ 3 в каротидных артериях встречалось в 1,6 раза чаще (61,8%). В группе с выраженным поражением коронарных артерий ($GS \geq 35$) преобладали пациенты с АСБ ≥ 3 в каротидных артериях – 65,6% ($n=61$).

Поражение каротидных артерий $>45\%$ среди пациентов с отсутствием поражения коронарных артерий ($GS=0$) встречается в 7,1% случаев, а среди пациентов с наличием коронарного атеросклероза любой степени выраженности у 24,3% пациентов.

Для определения вероятности наличия и выраженности коронарного атеросклероза использовали ROC-анализ. Расчеты показали, что значение площади под кривой (AUC) отличается от 0,5 для таких маркеров, как ТИМ, количество АСБ и степень стеноза каротидных артерий.

Оказалось, что при использовании значения ТИМ $>0,9$ мм в качестве отрезной точки для определения вероятности наличия поражения коронарных артерий, оцениваемой по шкале GS >0 , чувствительность теста составляет 87,0%, специфичность метода – 23,0%. Для определения выраженного поражения GS ≥ 35 значение ТИМ $>0,9$ мм оказалось неинформативно ($p=0,088$).

Значение АСБ ≥ 3 в качестве отрезной точки обладает умеренной чувствительностью и специфичностью, как в определении наличия – 61% и 68%, соответственно, так и выраженности коронарного атеросклероза – 66% и 53%, соответственно, оцениваемого по шкале GS >0 .

Степень стеноза каротидных артерий $>45\%$ в качестве отрезной точки обладает высокой специфичностью – 95% и 86%, но низкой чувствительностью – 26% и 31% в определении наличия и выраженности коронарного атеросклероза, оцениваемого по шкале GS.

По данным ДС каротидных артерий была сформирована визуальная шкала, позволяющая по степени поражения каротидных артерий оценивать наличие коронарного атеросклероза и его выраженность.

Визуальная шкала включает значение ТИМ ($\leq 0,9$; $>0,9$ мм), количество АСБ (<3 ; ≥ 3), степень стенозирования каротидных артерий ($\leq 45\%$; $>45\%$) с присвоением баллов каждой комбинации (таблица 9, стр.33). Аналитические характеристики визуальной шкалы, сформированной по данным ДС каротидных артерий в определении вероятности наличия и выраженности поражения коронарных артерий по шкале GS продемонстрированы на рисунке 5.

Таким образом, сформированная визуальная шкала при значении ≥ 2 баллов указывает на наличие коронарного атеросклероза с чувствительностью 66% и специфичностью 68%, а при значении ≥ 3 баллов с чувствительностью 65% и специфичностью 58% указывает на наличие выраженного поражения коронарных артерий.

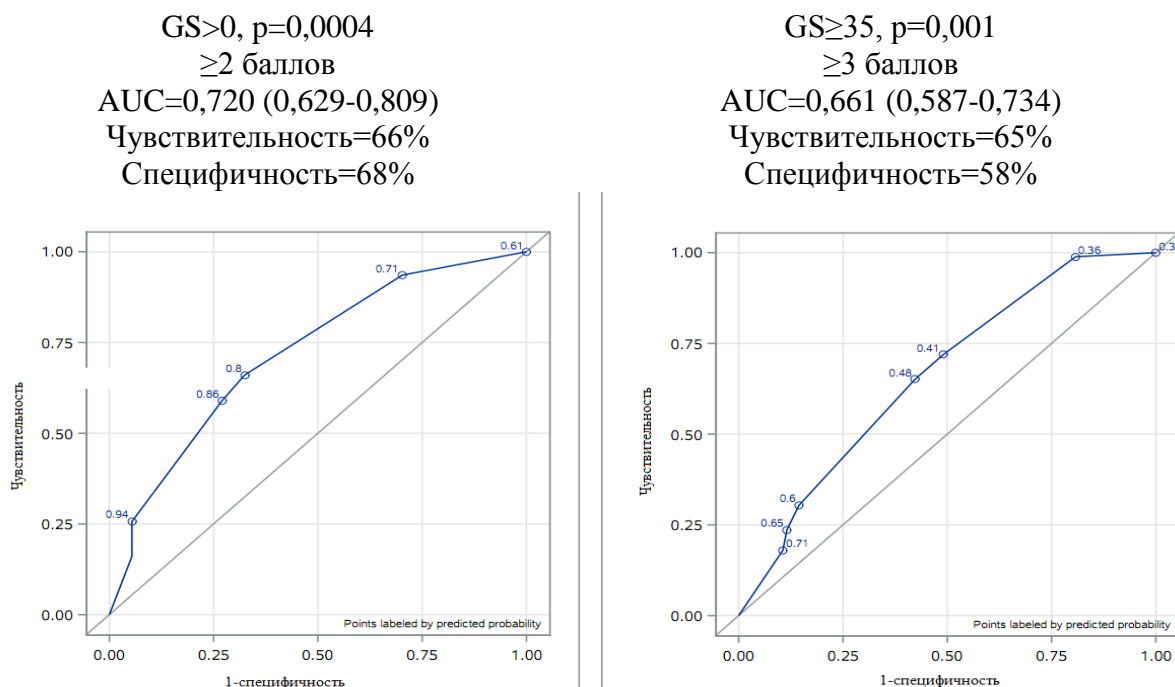


Рис. 5. Определение вероятности наличия и выраженности коронарного атеросклероза при помощи визуальной шкалы

Аналитические характеристики определяемых в крови биохимических показателей для диагностики наличия и оценки выраженности коронарного атеросклероза. Достоверные различия уровня липидов в группах по количеству GS баллов получены по значениям уровня ХС ЛВП, ХС ЛНП, апо А1 и апо В. Менее атерогенный липидный профиль наблюдается в группе с выраженным поражением коронарных артерий по сравнению с группой с умеренным поражением или при отсутствии поражения коронарных артерий, что по всей видимости, обусловлено приемом статинов. Однако в группе с выраженным поражением коронарных артерий отмечен более низкий уровень гормона висцеральной жировой ткани – адипонектина и более высокий уровень вчСРБ (таблица 3). Учитывая менее атерогенный спектр липидного профиля у пациентов с выраженным коронарным атеросклерозом, который обусловлен, по всей видимости, приемом статинов, был проведен углубленный анализ субфракционного спектра ЛНП.

Таблица 3

Биохимические параметры пациентов в зависимости от распределения по GS

Параметры mean±SD;M, Q25-75	GS=0	GS=1-34	GS≥35
Маркеры липидного профиля: ОХС, ХС ЛОНП, ХС ЛНП, ХС ЛВП, ХС-нелВП, ТГ, апо А1, апо В, ЛП(а)			
ХС ЛНП, ммоль/л	3,8±1,2	3,0±0,9 ^a	3,2±1,2 ^b
ХС ЛВП, ммоль/л	1,1±0,3	1,0±0,2 ^a	1,0±0,3
Апо А1, мг/дл	170,0±27,9	156,9±30,4	153,7±24,2 ^b
Апо В, мг/дл	100,2±27,4	90,4±22,3	86,9±25,2 ^b
Маркеры хронического воспаления: вчСРБ, ИЛ-6			
вчСРБ, мг/л	3,5 (1,9-7,7)	2,6 (1,3-5,4)	4,5 (2,1-7,9) ^c
Маркеры метаболизма висцеральной жировой ткани: адипонектин, лептин			
Адипонектин, мкг/мл	10,4 (7,7-13,6)	7,9 (5,5-12,5) ^a	7,5 (5,9-10,1) ^b
Маркеры инсулин-зависимой утилизации глюкозы: глюкоза, инсулин, индекс НОМА-IR			
Маркеры системы гемостаза: фибриноген, фактор Виллебрандта, фактор свертывания VII, D-димер, фибринолитическая активность крови			
Прием статинов, % пациентов	27	57,7	54,5

Примечание: *p<0,05; a – между GS=0 и GS=1-34; b – между GS=0 и GS≥35; c – между GS=1-34 и GS≥35

Анализ субфракционного распределения апо В-содержащих липопротеинов в зависимости от наличия и выраженности коронарного атеросклероза. Липопротеины плазмы крови представляют собой гетерогенный спектр частиц, различающихся по плотности, размеру, электрическому заряду, химическому составу. Среди апо В-содержащих липопротеинов низких плотностей по размеру и плотности выделяют подфракции: основные подфракции – крупные (ЛНП1) и средние (ЛНП2) частицы, минорные подфракции – более плотные и мелкие частицы; наиболее часто из них встречаются частицы ЛНП3, реже еще более мелкие и плотные ЛНП4-ЛНП7. Увеличение концентрации мелких плотных частиц ЛНП может иметь место даже при нормальном уровне ХС ЛНП в крови, что рассматривается как фактор, способствующий ускоренному развитию КБС. Такое состояние называют атерогенной нормолипидемией (Berneis KK, et al., 2002; Blankstein R, et al., 2011; Oravec S, et al., 2011).

В ходе анализа субфракционного спектра апо В-содержащих липопротеинов для каждой липопротеиновой фракции определяли соответствующую ей площадь под кривой и на основании концентрации ХС в исследуемом образце крови рассчитывали относительное содержание каждой субфракции (в %), а именно: ЛОНП, крупных частиц ЛНП1, средних ЛНП2 и суммы мелких плотных частиц ЛНП3-7. Анализ проведен в группе, включающей 310 пациентов (М/Ж 203/107).

Анализ взаимосвязей между поражением коронарного русла или его выраженностью, с одной стороны, и субфракционным спектром липопротеинов низких плотностей, с другой, выявил, что в группе GS>0 доля ЛОНП - $21,0 \pm 4,1$ vs $19,3 \pm 4,1\%$ ($p=0,004$) и ЛППС - $11,4 \pm 3,4$ vs $10,5 \pm 3,3\%$ ($p=0,047$) была выше, а доля ЛППА - $8,4 \pm 2,5$ vs $9,4 \pm 2,6\%$ ($p=0,006$) и крупных частиц ЛНП1 - $16,8 \pm 4,2$ vs $18,2 \pm 4,2\%$ ($p=0,013$) ниже по сравнению с группой GS=0 (рисунок 6). В группе с GS \geq 35 доля частиц ЛППС оказалась достоверно выше по сравнению с лицами из подгруппы GS<35 - $11,8 \pm 3,7$ vs $10,8 \pm 3,0\%$ ($p=0,008$) (рисунок 6).

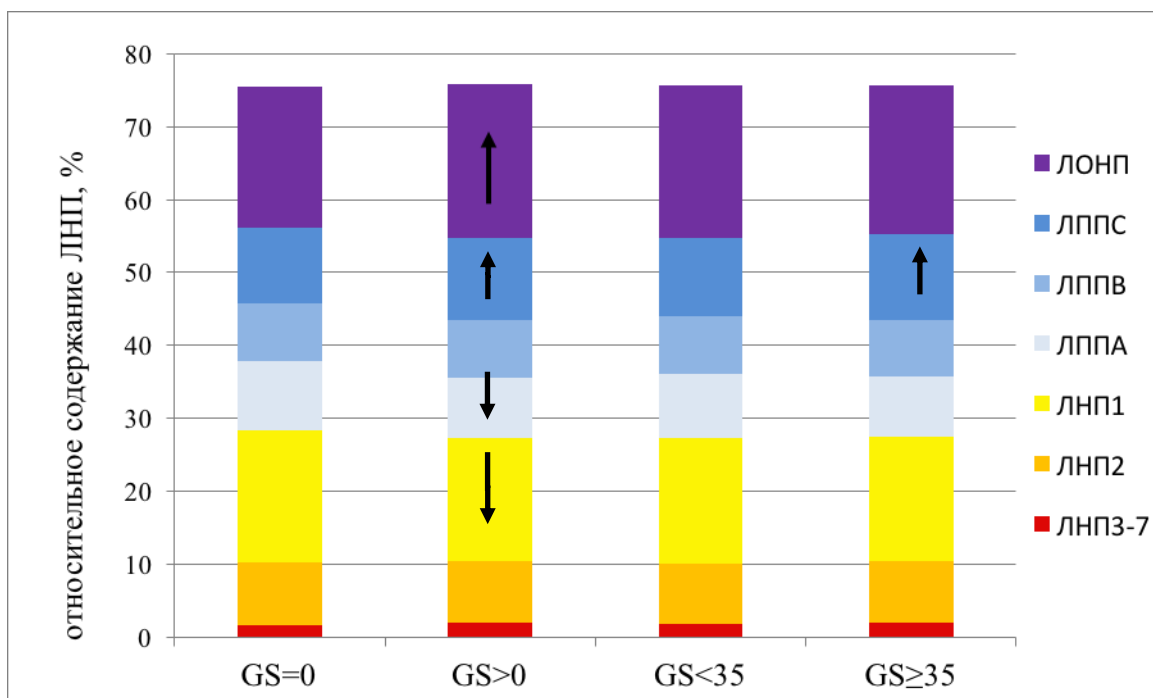


Рис. 6. Субфракционное распределение липопротеинов при поражении коронарных артерий

Анализ полученных данных при помощи метода многофакторной логистической регрессии показал, что риск наличия коронарного атеросклероза (GS>0) сопряжен с

увеличением доли ЛОНП - ОШ=1,1, 95% ДИ 1,0–1,2 (p=0,039), мелких плотных частиц ЛНПЗ-7 - ОШ=1,3, 95% ДИ 1,0-1,6 (p=0,049), а повышение доли ЛНП2 снижает риск наличия выраженного коронарного атеросклероза по шкале GS на 10% - ОШ=0,9, 95% ДИ 0,8–1,0 (p=0,014). Риск наличия выраженного атеросклероза $GS \geq 35$, как оказалось, ассоциирован с увеличением доли ЛППС - ОШ=1,1, 95% ДИ 1,0-1,2 (p=0,031) (таблица 4).

Таблица 4

Маркеры наличия коронарного атеросклероза и его выраженности

Доля липопротеинов, %	GS>0		GS≥35	
	ОШ, 95% ДИ	p	ОШ, 95% ДИ	p
ЛОНП	1,1 (1,0 – 1,2)	0,039	0,97 (0,9-1,0)	0,381
ЛППС	1,0 (0,9 – 1,2)	0,566	1,1 (1,0-1,2)	0,031
ЛППВ	1,1 (0,9 – 1,4)	0,316	0,9 (0,8-1,1)	0,467
ЛППА	0,8 (0,7 – 1,0)	0,068	0,9 (0,8-1,1)	0,464
ЛНП1	1,0 (1,0 – 1,2)	0,158	1,0 (0,95-1,2)	0,322
ЛНП2	0,9 (0,8 – 1,0)	0,014	0,9 (0,8-1,0)	0,183
ЛНПЗ-7	1,3 (1,0 – 1,6)	0,049	1,2 (0,97-1,4)	0,102

На основании результатов проведенного анализа предложен параметр (коэффициент К), отражающий соотношение между относительным содержанием (%) атерогенных субфракций липопротеинов, включая ЛОНП, средние ЛНП2 и мелкие плотные частицы ЛНПЗ+ЛНП4+ЛНП5+ЛНП6+ЛНП7 (ЛНПЗ-7), и крупных физиологически активных частиц ЛНП1: $K = ((\text{ЛОНП} + \text{ЛНП2} + \text{ЛНПЗ-7}) / \text{ЛНП1})$. Коэффициент К, вычисленный как отношение $((\text{ЛОНП} + \text{ЛНП2} + \text{ЛНПЗ-7}) / \text{ЛНП1}) > 1,7$ (медиана) в определении наличия коронарного атеросклероза обладает специфичностью 65,5%, чувствительностью 55,1% (двусторонний критерий Фишера p=0,007).

Таким образом, при величине $K > 1,7$ показатель свидетельствует о повышенной атерогенности апо В-содержащих липопротеинов низких плотностей даже при нормолипидемии и указывает на наличие атеросклеротического поражения коронарных артерий; вероятность поражения коронарных артерий увеличивается в 2,2 раза по сравнению с лицами, имеющими $K \leq 1,7$; ОШ=2,2; 95% ДИ 1,2-3,8 (p=0,006).

Среди пациентов, которым проведен анализ субфракционного спектра, 157 (49,4%) пациентов не принимали статины, а 153 (50,6%) пациента находились на фоне приема статинов в течение не менее 6 мес. Среди пациентов, не принимающих статины или принимающих низкие дозы, различий в субфракционном распределении липопротеинов в

зависимости от наличия и выраженности коронарного атеросклероза выявлено не было ($p=0,905$). Однако достоверные различия в субфракционном спектре были получены среди пациентов, принимающих умеренные и высокие дозы статинов. В группе без поражения коронарных артерий доля ЛНП1 оказалась выше по сравнению с группой с умеренным ($p=0,000$) и выраженным ($p=0,001$) поражением коронарного русла. Среди пациентов, не принимающих статины, коэффициент $K=1,6$ ($Q25-75=1,3-2,1$), а среди пациентов находящихся на фоне приема низких и высоких доз статинов составляет 1,8 ($Q25-75=1,4-2,6$) и 1,9 ($Q25-75=1,4-2,7$) соответственно ($p=0,022$), что подтверждает возможность использования данного коэффициента для оценки вероятности наличия коронарного атеросклероза у лиц на фоне приема статинов.

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

Представлены математические модели определения вероятности наличия коронарного атеросклероза и степени его выраженности, которые включают следующие ключевые переменные, объединенные в комплексы или панели факторов, определяющих риск. Рассмотрение различных моделей риска коронарного атеросклероза позволяет понять, каким образом совокупность нарушений, отражаемая в анализируемых показателях, детерминирует вероятность наличия атеросклероза и его выраженность, и разработать маркеры для определения риска наличия коронарного атеросклероза, а также степени его выраженности.

Для выявления факторов, ассоциирующихся с наличием/отсутствием коронарного атеросклероза или со степенью его выраженности, построены комплексные логистические регрессионные модели. Многофакторная модель 1.1 (таблица 5), оценивающая вероятность наличия коронарного атеросклероза ($GS>0$) с учетом показателей липидного профиля, показателей обмена висцеральной жировой ткани, углеводного обмена, системы гемостаза и визуальных параметров, оказалась значима ($p=0,013$).

Согласно результатам однофакторного анализа, определяющего независимый вклад каждого параметра в оценку риска наличия коронарного атеросклероза ($GS>0$), значимыми показателями оказались мужской пол, наличие ≥ 3 АСБ в каротидных артериях, повышенный уровень апо В >100 мг/дл, ИЛ-6 $>4,0$ пкг/мл и сниженный уровень

адипонектина <8,0 мкг/мл. Многофакторный анализ, позволяющий определить совокупный вклад указанных параметров, показал, что с риском наличия коронарного атеросклероза достоверно ассоциируются мужской пол - ОШ=5,1, 95% ДИ 1,0-25,0 (p=0,044), наличие ≥ 3 АСБ в каротидных артериях - ОШ=7,4, 95% ДИ 1,5-36,6 (p=0,014).

Таблица 5

Модель 1.1. ОШ наличия коронарного атеросклероза (GS>0) в однофакторной и многофакторной моделях логистической регрессии

Фактор (n=138)	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОШ (5-95% ДИ)	p	ОШ (5-95% ДИ)	p
Мужской пол	5,3 (2,0-13,9)	0,001	5,1 (1,0-25,2)	0,044
ТИМ >0,9 мм	2,0 (0,7-6,0)	0,189	1,8 (0,3-10,3)	0,509
АСБ в каротидных артериях ≥ 3	2,6(1,1-6,6)	0,035	7,4 (1,5-36,6)	0,014
Стеноз каротидных артерий >45%	3,4(0,7-15,6)	0,111	1,5 (0,2-11,3)	0,672
САД ≥ 140 мм рт. ст.	0,8 (0,3-2,0)	0,606	1,4 (0,3-6,9)	0,669
ДАД ≥ 90 мм рт. ст.	0,4 (0,2-1,2)	0,102	0,1 (0,0-0,4)	0,004
ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л	1,3(0,5-3,1)	0,611	0,9 (0,2-3,9)	0,861
ХС ЛВП $\leq 1,0$ (м), $\leq 1,2$ (ж) ммоль/л	0,9 (0,4-2,3)	0,906	1,3 (0,3-5,6)	0,745
ХС ЛНП $\geq 2,5$ ммоль/л	0,6(0,2-1,8)	0,384	1,1 (0,1-16,1)	0,935
ЛП(а) ≥ 46 мг/дл	4,1 (0,9-18,8)	0,066	6,5 (0,7-58,7)	0,092
Апо А1 ≤ 137 мг/дл	1,1 (0,4-3,0)	0,894	1,0 (0,1-7,2)	0,970
Апо В ≥ 100 мг/дл	0,3 (0,1-0,7)	0,009	0,3 (0,1-1,3)	0,294
Лептин ≥ 20 нг/мл	0,4 (0,1-1,2)	0,092	0,7 (0,1-4,0)	0,694
Адипонектин <8,0 мкг/мл	3,5 (1,3-9,4)	0,015	2,6 (0,6-11,8)	0,206
ИЛ-6 $\geq 4,0$ пг/мл	0,3 (0,1-0,8)	0,024	0,2 (0,04-1,1)	0,068
вчСРБ $\geq 3,0$ мг/л	1,6 (0,6-3,8)	0,319	1,2 (0,2-5,6)	0,837
Фибриноген >4,0 г/л	1,0 (0,4-2,5)	0,969	0,4 (0,1-2,0)	0,270
Фибринолитическая активность >260 мин	1,5(0,6-3,8)	0,385	4,2 (0,8-20,8)	0,079
Глюкоза $\geq 7,0$ ммоль/л	3,0 (0,4-24,2)	0,307	10,3 (0,4-26,5)	0,157
Инсулин ≥ 14 мкЕд/мл	1,2 (0,4-3,2)	0,760	0,5 (0,1-3,9)	0,503
НОМА-IR $\geq 2,74$	1,5 (0,6-3,6)	0,141	2,1 (0,4-12,0)	0,408

С целью повышения значимости модели за счет уменьшения числа параметров и тем, самым, расширения объема выборки, была рассмотрена модель 1.2 с включением в качестве переменных визуальных показателей ДС каротидных артерий, параметров липидного спектра и метаболизма абдоминальной жировой ткани. Согласно этой модели (таблица 6), вероятность наличия коронарного атеросклероза (GS>0) ассоциируется с

мужским полом - ОШ=4,6, 95% ДИ 2,0-10,8 ($p=0,000$), наличием ≥ 3 АСБ в каротидных артериях и стенозом каротидных артерий $>45\%$ - ОШ=4,5, 95% ДИ 1,0-20,2 ($p=0,046$), а также со сниженным $<8,0$ мкг/мл уровнем адипонектина - ОШ=3,0, 95% ДИ 1,3-7,1 ($p=0,011$). При многофакторном анализе значимость сохранилась для всех этих параметров, за исключением наличия АСБ.

Таблица 6

Модель 1.2. ОШ наличия коронарного атеросклероза ($GS>0$) в однофакторной и многофакторной моделях логистической регрессии

Фактор (n=168)	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОШ (5-95% ДИ)	p	ОШ (5-95% ДИ)	p
Мужской пол	4,6 (2,0-10,8)	0,000	4,0 (1,4-11,1)	0,008
ТИМ $> 0,9$ мм	1,4 (0,5-3,6)	0,487	1,6 (0,6-4,8)	0,372
АСБ в каротидных артериях ≥ 3	2,2 (1,0-5,0)	0,05	1,9 (0,8-4,7)	0,152
Стеноз каротидных артерий $>45\%$	4,5 (1,0-20,2)	0,046	4,6 (1,0-22,4)	0,055
ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л	1,8 (0,8-4,1)	0,174	1,9 (0,8-4,7)	0,152
ЛП (а) ≥ 46 мг/дл	1,5 (0,6-3,9)	0,429	1,2 (0,4-3,5)	0,777
вчСРБ $\geq 3,0$ мг/л	1,3 (0,6-2,8)	0,558	0,9 (0,4-2,3)	0,870
Лептин ≥ 20 нг/мл	0,5 (0,2-1,3)	0,177	1,3 (0,4-4,0)	0,617
Адипонектин $<8,0$ мкг/мл	3,0 (1,3-7,1)	0,011	2,7 (1,0-7,1)	0,040

Многофакторный анализ для определения риска выраженного коронарного атеросклероза ($GS \geq 35$), включающий клинические, инструментальные параметры и показатели липидного спектра, показал значимость модели ($p=0,013$, $n=133$). Независимый вклад при проведении однофакторного анализа вносят утолщение ТИМ $>0,9$ мм - ОШ=2,5, 95% ДИ 1,0-6,4 ($p=0,043$), количество АСБ в каротидных артериях ≥ 3 - ОШ=2,3, 95% ДИ 1,1-4,7 ($p=0,021$), степень стеноза каротидных артерий $>45\%$ - ОШ=4,5, 95% ДИ 1,7-11,8 ($p=0,002$).

В таблице 7 представлены результаты анализа однофакторной и многофакторной логистической регрессии для построения модели 2.1 с целью определения вероятности наличия выраженного коронарного атеросклероза ($GS \geq 35$). На первом этапе значимыми оказались все визуальные параметры, повышенные уровни ХС ЛНП и апо В, глюкозы и индекса инсулинорезистентности НОМА-IR, а также сниженное $<8,0$ мкг/мл содержание адипонектина.

Таблица 7

**Модель 2.1. ОШ наличия выраженного коронарного атеросклероза ($GS \geq 35$) в
однофакторной и многофакторной моделях логистической регрессии**

Фактор (n=138)	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОШ (5-95% ДИ)	p	ОШ (5-95% ДИ)	p
Мужской пол	1,4 (0,7-2,9)	0,300	1,2 (0,4-3,6)	0,793
ТИМ >0,9 мм	2,8 (1-7,6)	0,048	3,4 (0,8-14,4)	0,088
АСБ в каротидных артериях ≥ 3	2,3 (1,1-4,6)	0,020	4,2 (1,5-11,7)	0,005
Стеноз каротидных артерий >45%	2,6 (1,1-6,1)	0,028	2,7 (0,8-9,0)	0,098
САД ≥ 140 мм рт .ст.	0,8 (0,4-1,6)	0,490	0,7 (0,2-2,2)	0,568
ДАД ≥ 90 мм рт. ст.	0,6 (0,2-1,5)	0,302	0,3 (0,1-1,1)	0,071
ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л	1,0 (0,5-1,9)	0,961	1,1 (0,4-3,3)	0,865
ХС ЛВП $\leq 1,0$ (м), $\leq 1,2$ (ж) ммоль/л	0,7 (0,3-1,4)	0,269	0,4 (0,1-1,0)	0,057
ХС ЛНП $\geq 2,5$ ммоль/л	0,4 (0,2-0,8)	0,014	0,3 (0,1-1,4)	0,124
ЛП(а) ≥ 46 мг/дл	1,3 (0,6-2,8)	0,561	0,7 (0,2-2,0)	0,454
Апо А1 ≤ 137 мг/дл	0,7 (0,3-1,6)	0,448	0,6 (0,2-2,1)	0,427
Апо В ≥ 102 мг/дл	0,4 (0,2-0,9)	0,026	0,3 (0,1-1,1)	0,06
Лептин ≥ 20 нг/мл	0,9 (0,5-1,9)	0,874	0,7 (0,2-2,0)	0,508
Адипонектин <8,0 мкг/мл	2,4 (1,2-4,8)	0,012	3,1 (1,1-8,6)	0,027
ИЛ-6 $\geq 4,0$ пг/мл	1,1 (0,5-2,3)	0,826	1,4 (0,5-4,4)	0,547
вчСРБ $\geq 3,0$ мг/л	2,1 (1,0-4,1)	0,035	1,4 (0,5-3,9)	0,471
Фибриноген >4,0 г/л	1,6 (0,8-3,3)	0,152	1,3 (0,5-3,4)	0,654
Фибринолитическая активность >260 мин	1,6 (0,8-3,3)	0,152	2,8 (1,0-7,8)	0,044
Глюкоза $\geq 7,0$ ммоль/л	4,8 (1,2-18,1)	0,021	6,3 (1,1-34,9)	0,034
Инсулин ≥ 14 мкЕд/мл	1,6 (0,7-3,4)	0,238	1,3 (0,3-5,2)	0,725
НОМА-IR $\geq 2,74$	2,8 (1,2-6,2)	0,012	1,6 (0,4-5,7)	0,496

При многофакторном анализе значимость в определении вероятности выраженного коронарного атеросклероза ($GS \geq 35$) сохранилась для комплекса показателей, включающего наличие ≥ 3 АСБ в каротидных артериях по данным ДС - ОШ=4,2, 95% ДИ 1,5-11,7 ($p=0,005$), сниженного уровня адипонектина <8,0 мкг/мл - ОШ=3,1, 95% ДИ 1,1-8,6 ($p=0,027$), сниженной фибринолитической активности крови (время лизиса эуглобулинового сгустка >260 мин.) - ОШ=2,8, 95% ДИ 1,0-7,8 ($p=0,044$) и повышенного $\geq 7,0$ ммоль/л уровня глюкозы крови - ОШ=6,3, 95% ДИ 1,1-34,9 ($p=0,034$).

Рассмотрение модели 2.2 для оценки наличия выраженного коронарного атеросклероза (таблица 8) показало, что независимый вклад (по данным однофакторного

анализа) вносят увеличение ТИМ $>0,9$ мм - ОШ=2,4, 95% ДИ 1,1-5,3 ($p=0,029$), наличие ≥ 3 АСБ в каротидных артериях - ОШ=1,9, 95% ДИ 1,0-3,4 ($p=0,043$), стеноз каротидных артерий $>45\%$ - ОШ=2,4, 95% ДИ 1,2-5,0 ($p=0,019$), а также повышенный уровень вчСРБ $\geq 3,0$ мг/л - ОШ=2,7, 95% ДИ 1,5-5,0 ($p=0,001$) и сниженный $<8,0$ мкг/мл уровень адипонектина - ОШ=1,8, 95% ДИ 1,0-3,3 ($p=0,049$). По данным многофакторного анализа значимым оказалось сочетание утолщения ТИМ $>0,9$ мм, повышенного $\geq 3,0$ мг/л уровня вчСРБ и сниженного $<8,0$ мкг/мл уровня адипонектина.

Таблица 8

Модель 2.2. ОШ наличия выраженного коронарного атеросклероза ($GS \geq 35$) в однофакторной и многофакторной моделях логистической регрессии

Фактор (n=168)	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОШ (5-95% ДИ)	p	ОШ (5-95% ДИ)	p
Мужской пол	1,4 (0,8-2,6)	0,281	1,3 (0,6-2,8)	0,526
ТИМ $>0,9$ мм	2,4 (1,1-5,3)	0,029	2,8 (1,2-6,5)	0,019
АСБ в каротидных артериях ≥ 3	1,9 (1,0-3,4)	0,043	1,8 (0,9-3,7)	0,122
Стеноз каротидных артерий $>45\%$	2,4 (1,2-5,0)	0,019	1,9 (0,9-4,3)	0,101
ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л	1,0 (0,6-1,7)	0,970	1,0 (0,5-1,9)	0,912
ЛП (а) ≥ 46 мг/дл	1,2 (0,6-2,4)	0,544	1,1 (0,5-2,1)	0,883
вчСРБ $\geq 3,0$ мг/л	2,7 (1,5-5,0)	0,001	2,5 (1,3-4,7)	0,007
Лептин ≥ 20 нг/мл	1,0 (0,5-1,8)	0,960	1,5 (0,7-3,2)	0,247
Адипонектин $<8,0$ мкг/мл	1,8 (1,0-3,3)	0,049	2,0 (1,0-4,0)	0,039

Таким образом, поиск маркеров оценки риска наличия и выраженности коронарного атеросклероза с помощью метода логистической регрессии позволил предложить два комплексных параметра. Для определения риска наличия коронарного атеросклероза ($GS > 0$) предложен комплексный маркер, который включает сочетание мужского пола с поражением каротидных артерий - степень стеноза $>45\%$, сниженный уровень адипонектина $<8,0$ мкг/мл и коэффициент $K > 1,7$, отражающий повышенное содержание апо В-содержащих липопротеинов. Данный маркер увеличивает риск обнаружения коронарного атеросклероза ($GS > 0$) в 6 раз - ОШ=6,0, 95% ДИ 2,0-18,3 ($p=0,000$). Чувствительность этого комплексного маркера равна 87%, специфичность 45%, положительная прогностическая ценность составляет 93%.

Для определения высокого риска выраженного коронарного атеросклероза ($GS \geq 35$) предложен комплексный маркер, который включает сочетание повышенной ТИМ $>0,9$ мм,

высокого уровня вчСРБ $\geq 3,0$ мг/л, сниженного уровня адипонектина $< 8,0$ мкг/мл и повышенное значение коэффициента $K > 1,7$. Данный маркер увеличивает риск обнаружения выраженного коронарного атеросклероза ($GS \geq 35$) в 4 раза - ОШ=4,4, 95% ДИ 1,4-10,5 ($p=0,007$). Тест обладает довольно низкой чувствительностью - 37%, но высокоспецифичен - 85%, а его положительная прогностическая ценность достигает 70%.

Иными словами, предложенные комплексные маркеры с удовлетворительными аналитическими характеристиками позволяют выявлять либо лиц без атеросклеротического поражения коронарных артерий, либо пациентов с выраженным коронарным атеросклерозом. Поэтому с целью поиска маркера оценки риска субклинического поражения был проведен анализ комбинаций комплементарных диагностических инструментов, позволивший разработать новый показатель, названный интегрированным биомаркером (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, среди визуальных параметров, включенных в i-BIO, представлены ТИМ ($\leq 0,9$; $> 0,9$ мм), количество АСБ (< 3 ; ≥ 3), степень стенозирования каротидных артерий (≤ 45 ; $> 45\%$). Среди метаболических параметров включены уровень ТГ ($\leq 1,7$; $> 1,7$ ммоль/л), глюкозы ($\leq 5,5$; 5,6-6,0; 6,1-6,9; $\geq 7,0$ ммоль/л), фибриногена ($\leq 4,0$; $> 4,0$ г/л), вчСРБ ($< 1,0$; 1,0-3,0; $\geq 3,0$ мг/л) и адипонектина ($< 8,0$; $\geq 8,0$ мкг/мл), которые представлены в таблице 9. Сумма баллов считается для каждого пациента и составляет индивидуальное значение i-BIO.

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) ($p=0,000$) коронарным поражением. Также различия выявлены между группой с умеренным и выраженным коронарным атеросклерозом ($p=0,012$).

Интегрированный биомаркер (i-BIO)

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

Анализ данных i-BIO для оценки риска коронарного атеросклероза ($GS > 0$) с последовательным включением переменных показал, что значение i-BIO при включении всех вышеуказанных переменных за исключением параметров апо В-содержащих ЛНП увеличивает риск коронарного атеросклероза в 6,3 раза - ОШ=6,3, 95% ДИ 2,6-15,2 ($p=0,00003$) (рисунок 7).

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. Пороговый уровень i-BIO для оценки риска наличия и выраженности коронарного атеросклероза определяли по наиболее оптимальному сочетанию значений чувствительности и специфичности. Для определения порогового уровня строились графики зависимостей чувствительности и специфичности от значения i-BIO, пороговое значение определяли в точке пересечения построенных кривых (рисунок 8).

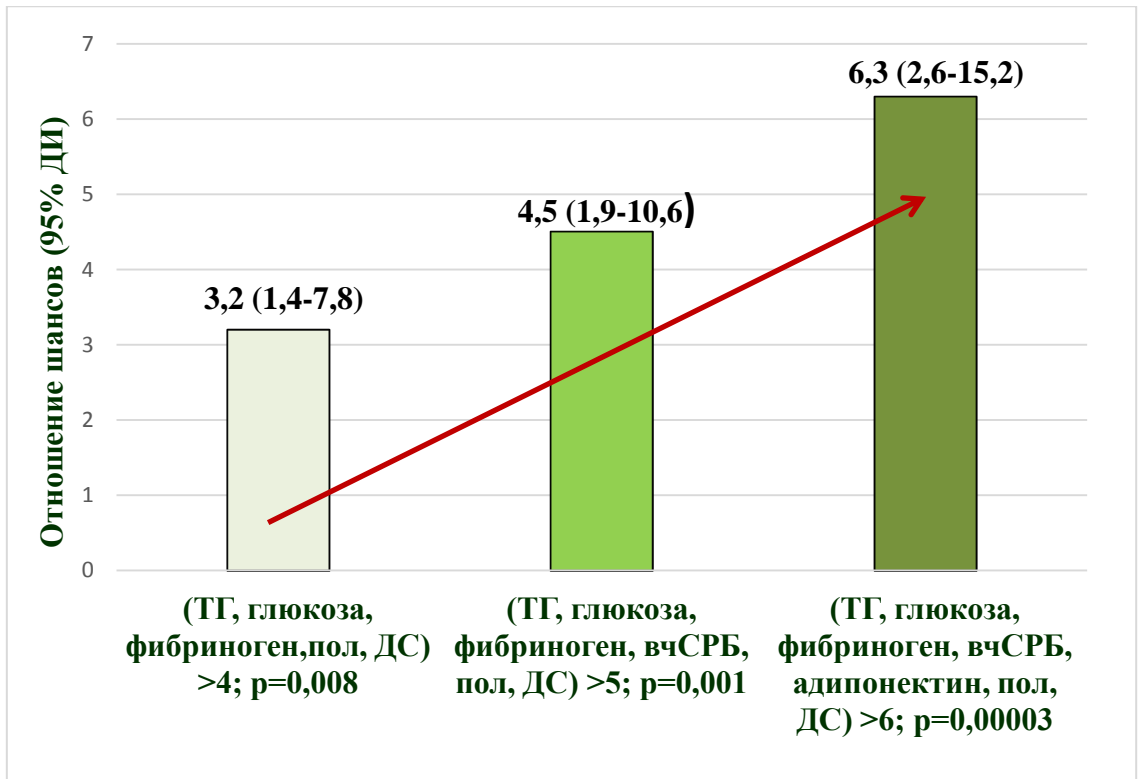


Рис. 7. Риск наличия коронарного атеросклероза (GS>0)

GS>0, p=0,000
 AUC=0,732 (0,627-0,837)
 Чувствительность=78,3%
 Специфичность=63,9%

GS≥35, p=0,000
 AUC=0,692 (0,614-0,771)
 Чувствительность=75,3%
 Специфичность=57,7%

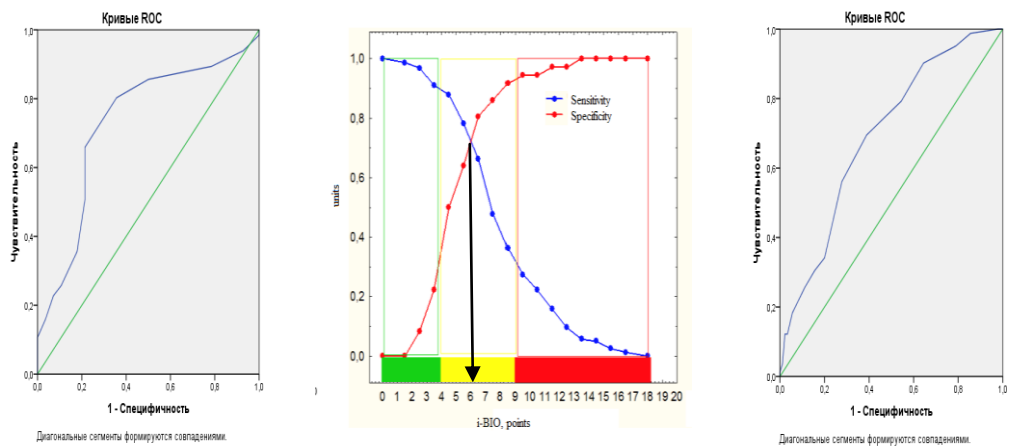


Рис. 8. Определение вероятности наличия и выраженности коронарного атеросклероза (i-BIO=6 баллов)

Ложноположительные результаты более значимы, чем ложноотрицательные для оценки риска наличия коронарного атеросклероза ($GS>0$). В данном случае, была выбрана отрезная точка с высокой чувствительностью. i -ВЮ при превышении порогового значения 4 балла с чувствительностью 87,8% и специфичностью 48,6% позволяет выявлять пациентов с коронарным атеросклерозом ($GS>0$) (рисунок 9).

Риск наличия коронарного атеросклероза ($GS>0$) среди пациентов с i -ВЮ >4 баллов увеличивается в 7,3 раза по сравнению с пациентами, имеющими i -ВЮ ≤ 4 баллов - ОШ=7,3; 95% ДИ 3,2-16,4 ($p=0,000$). Риск наличия коронарного атеросклероза ($GS>0$) среди пациентов с i -ВЮ ≥ 9 баллов увеличивается в 18 раз по сравнению с пациентами, имеющими i -ВЮ ≤ 4 баллов - ОШ=18; 95% ДИ 4,7-69,1 ($p=0,00002$). Риск наличия коронарного атеросклероза ($GS>0$) среди пациентов с i -ВЮ=5-8 баллов увеличивается в 5,1 раза по сравнению с пациентами, имеющими i -ВЮ ≤ 4 баллов - ОШ=5,1; 95% ДИ 2,2-12,0 ($p=0,002$).

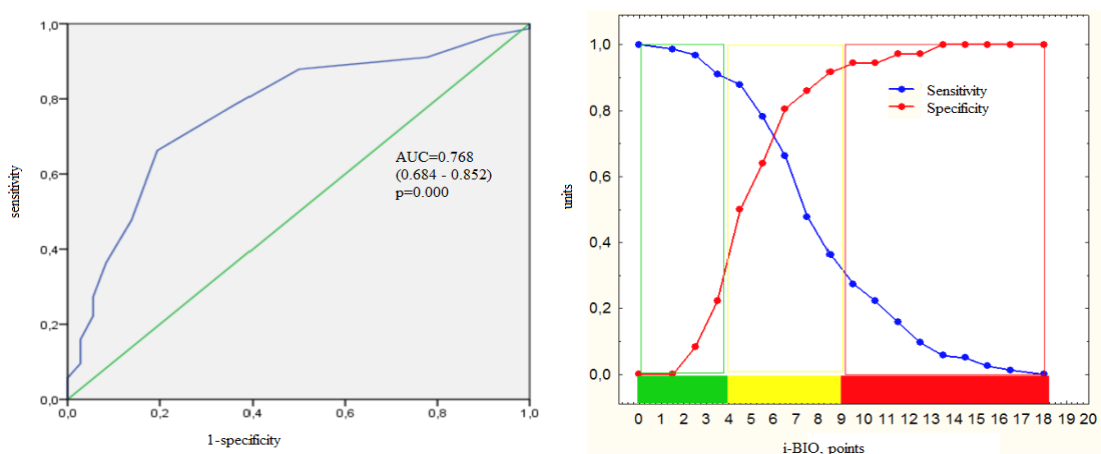


Рис. 9. ROC-анализ для прогнозирования коронарного атеросклероза ($GS>0$) при помощи i -ВЮ

Исключение ложноотрицательных результатов более значимо, чем исключение ложноположительных результатов, для оценки отрезной точки, определяющей риск выраженного коронарного атеросклероза ($GS\geq 35$). i -ВЮ при пороговом значении ≥ 9 баллов со специфичностью 79,8% и относительно низкой специфичностью 43,8% позволяет исключить пациентов, не имеющих выраженного коронарного атеросклероза ($GS<35$) (рисунок 10).

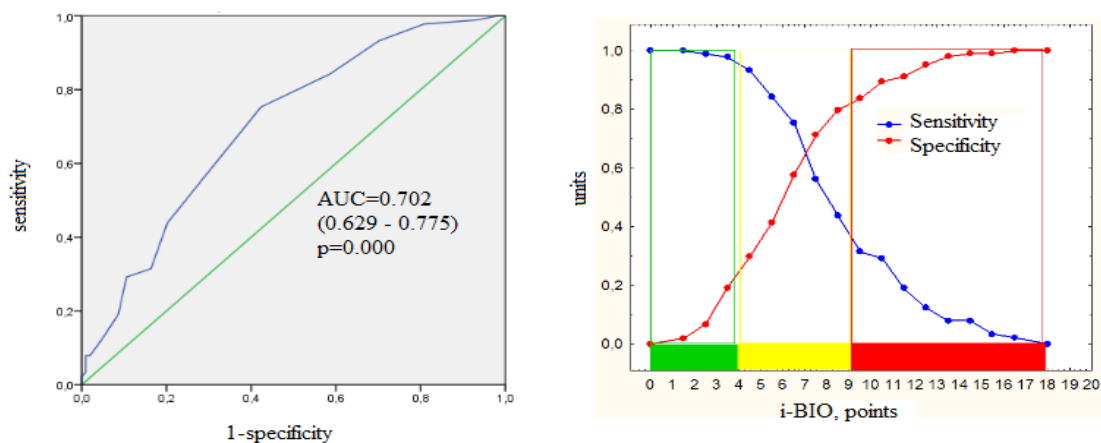


Рис. 10. ROC-анализ для прогнозирования выраженного коронарного атеросклероза ($GS \geq 35$) при помощи i-BIO

Риск выраженного коронарного атеросклероза ($GS \geq 35$) при значении $i\text{-BIO} \geq 9$ баллов в 3,1 раза выше, чем у пациентов с $i\text{-BIO} < 9$ баллов - ОШ=3,1; 95% ДИ 1,6-5,8 ($p=0,001$). Риск выраженного коронарного атеросклероза ($GS \geq 35$) при значении $i\text{-BIO} = 5-8$ баллов в 4,4 раза выше, чем у пациентов с $i\text{-BIO} \leq 4$ баллов - ОШ=4,4; 95% ДИ 1,7-11,5 ($p=0,003$).

Все пациенты были разделены на три группы в соответствии со значением $i\text{-BIO}$: 0-4 балла, 5-8 баллов, 9-17 баллов. В группе пациентов с $i\text{-BIO} = 0-4$ 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 ($GS \geq 35$). В группе пациентов с $i\text{-BIO} = 5-8$ баллов, 83,3% имели любую степень поражения коронарных артерий ($GS > 0$). Среди пациентов с $i\text{-BIO} \geq 9$ баллов, 65% имели выраженное поражение коронарных артерий ($GS \geq 35$) и только 5% из них имели непораженные коронарные артерии (ложноположительный результат) (таблица 10).

В таблице 11 представлен анализ чувствительности, специфичности, аккуратности и точности для $i\text{-BIO}$ и показателей, включенных в анализ, для определения наличия и выраженности коронарного атеросклероза. Наибольшими значениями показателей чувствительности и позитивной предсказательной ценности для определения наличия коронарного атеросклероза ($GS > 0$) обладают $i\text{-BIO}$ при использовании порогового значения > 4 баллов и вчСРБ при использовании порогового значения $\geq 1,0$ мг/л, а наибольшими значениями аккуратности – $i\text{-BIO}$ (таблица 11).

Таблица 10

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

Наибольшими значениями показателей специфичности и негативной предсказательной ценности для определения выраженности коронарного атеросклероза (GS≥35) обладают i-BIO при использовании порогового значения ≥9 баллов, ТГ при использовании порогового значения ≥2,0 ммоль/л, глюкоза при использовании порогового значения ≥7,0 ммоль/л и данные ДС каротидных артерий - ТИМ >0,9 мм, АСБ ≥3, степень стеноза >45%, а наибольшими значениями аккуратности – i-BIO (таблица 11).

Взаимосвязи между нарастанием количества баллов по i-BIO и фактом приема статинов не выявлено (p=0,078, χ^2 Пирсона=5,11).

Таблица 11

**Показатели чувствительности, специфичности, аккуратности и точности
исследуемых биомаркеров для определения наличия и выраженности коронарного
атеросклероза**

Показатель	Чувствит.	Специф.	Аккуратн.	Точность	
				Позитивная предсказат. ценность	Негативная предсказат. ценность
Определение наличия коронарного атеросклероза (GS>0)					
i-BIO >4 баллов	0,878	0,486	0,803	0,878	0,486
Мужской пол	0,724	0,568	0,694	0,876	0,328
ТГ ≥1,7 ммоль/л	0,486	0,676	0,508	0,859	0,231
ТГ ≥2,0 ммоль/л	0,301	0,838	0,404	0,887	0,221
Глюкоза >5,5 ммоль/л	0,583	0,649	0,596	0,875	0,270
Глюкоза >6,0 ммоль/л	0,321	0,811	0,415	0,877	0,221
Глюкоза ≥7,0 ммоль/л	0,122	0,973	0,285	0,950	0,208
вчСРБ ≥1,0 мг/л	0,872	0,081	0,720	0,800	0,130
вчСРБ ≥3,0 мг/л	0,558	0,432	0,534	0,806	0,188
Фибриноген >4,0 г/л	0,391	0,595	0,430	0,803	0,188
Адипонектин <8,0 мкг/мл	0,545	0,730	0,580	0,895	0,276
Визуальная шкала	0,160	0,946	0,311	0,926	0,211
Определение выраженности коронарного атеросклероза (GS≥35)					
i-BIO ≥9 баллов	0,438	0,798	0,632	0,650	0,624
Мужской пол	0,719	0,375	0,534	0,496	0,609
ТГ ≥1,7 ммоль/л	0,449	0,567	0,513	0,471	0,546
ТГ ≥2,0 ммоль/л	0,315	0,760	0,554	0,528	0,564
Глюкоза >5,5 ммоль/л	0,652	0,558	0,601	0,558	0,652
Глюкоза >6,0 ммоль/л	0,360	0,760	0,575	0,561	0,581
Глюкоза ≥7,0 ммоль/л	0,146	0,933	0,570	0,650	0,561
вчСРБ ≥1,0 мг/л	0,899	0,135	0,487	0,471	0,609
вчСРБ ≥3,0 мг/л	0,633	0,529	0,591	0,546	0,647
Фибриноген >4,0 г/л	0,499	0,654	0,560	0,526	0,581
Адипонектин <8,0 мкг/мл	0,596	0,596	0,596	0,558	0,633
Визуальная шкала	0,180	0,894	0,565	0,593	0,560

Анализ выживаемости. В анализ включены пациенты, которым выполнено ДС каротидных артерий и проведена оценка интегрированного биомаркера (n=205). Отклик среди этой группы пациентов составил 80% (n=164). Не выявлено различий по возрасту в исследуемых группах (t-тест Стьюдента p=0,680).

Для изучения возможности оценки риска развития сердечно-сосудистых осложнений при краткосрочном проспективном наблюдении построены кривые выживаемости в группах с отсутствием ($GS=0$) и наличием коронарного атеросклероза ($GS>0$), который можно неинвазивно диагностировать с помощью i-ВЮ.

В качестве конечной точки определяли необратимые события: фатальный ИМ/инсульт + нефатальный ИМ/инсульт + повторная реваскуляризация коронарных артерий. Выявлено достоверное различие между временем наступления конечного события в данных двух группах ($p=0,0048$) (таблица 12, рисунок 11).

Таблица 12

**Вероятность наступления комбинированной конечной точки
(фатальный/нефатальный ИМ/инсульт + повторная реваскуляризация
коронарных артерий)**

Время наблюдения, мес.	GS=0 (n=32)	GS>0 (n=132)
	Накопленная вероятность наступления события, %	
6	0	11
12	0	14
18	0	20
24	0	24
30	3	27
36	3	30
42	3	32
48	36	37

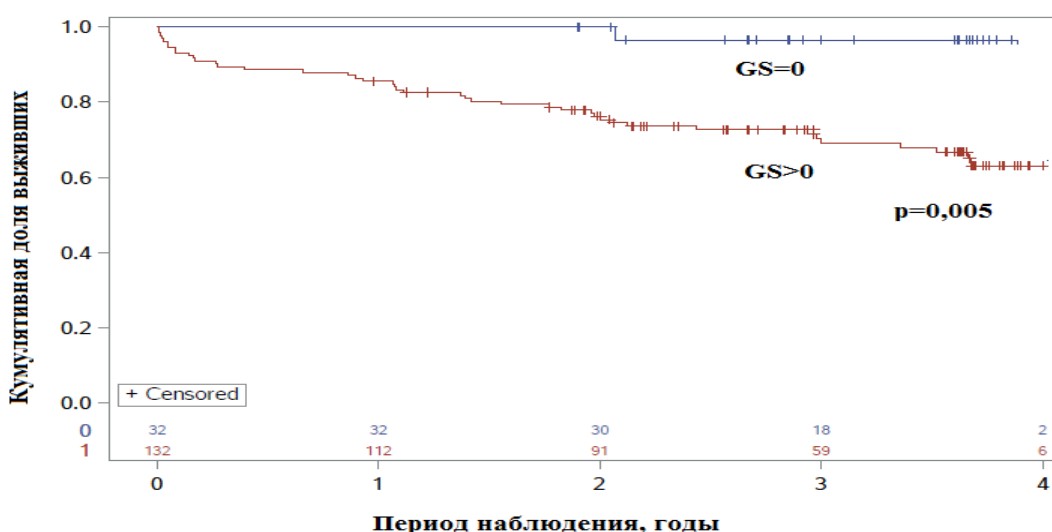


Рис. 11. Кривые выживаемости Каплана-Мейера в зависимости от наличия коронарного атеросклероза

При применении регрессионной модели Кокса пропорционального риска с включением в модель двух переменных, было показано, что риск наступления комбинированной конечной точки в 6,3 раза выше у пациентов с наличием поражения коронарных артерий ($GS>0$), которое, согласно данным настоящего исследования, можно неинвазивно диагностировать с помощью i-BIO (таблица 13).

Таблица 13

Результаты регрессионной модели Кокса пропорциональных рисков

Группа	Степень свободы	Оценка параметра	Стандартная ошибка оценки	Достигнутый уровень значимости	Относительный риск	95% ДИ относительного риска
GS>0	1	1,83	0,73	0,012	6,3	1,5-26,3
пол	1	0,13	0,32	0,681	1,14	0,6-2,1

На основании полученных результатов предложен алгоритм определения риска наличия и выраженности коронарного атеросклероза (рисунок 12).

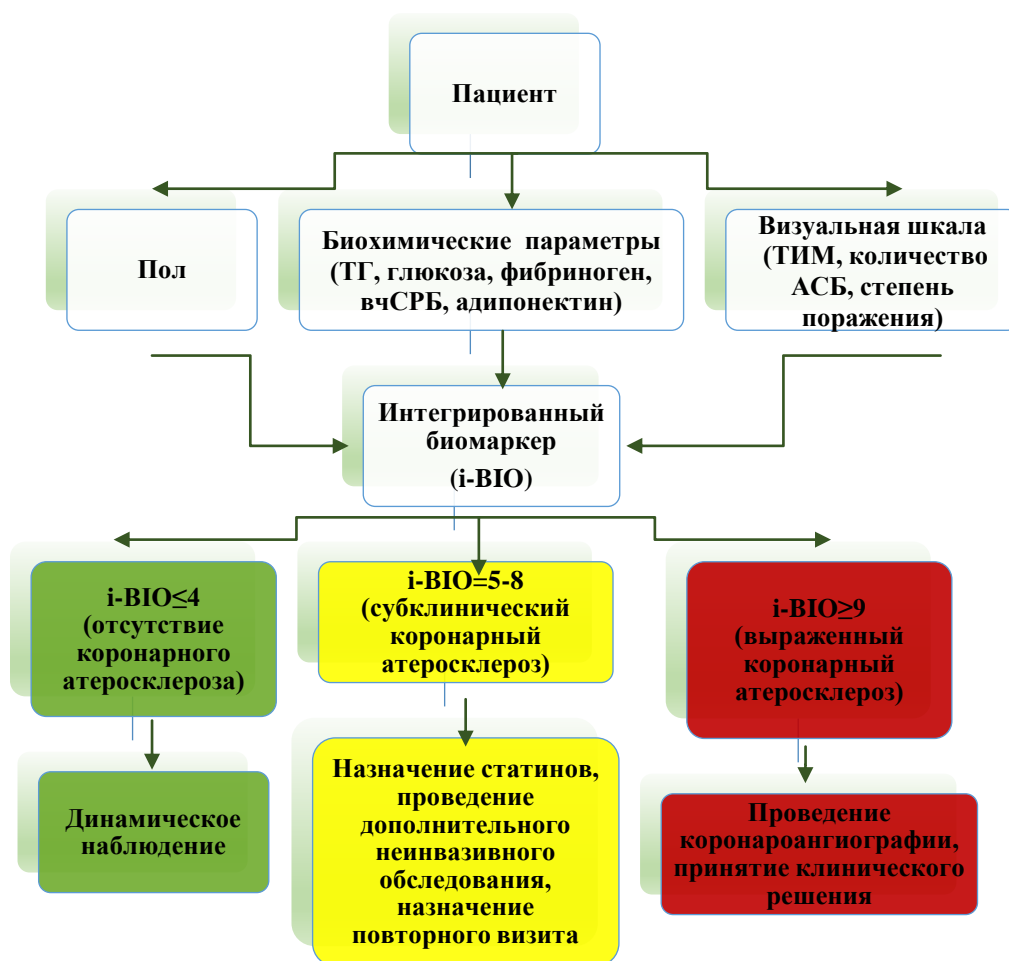


Рис. 12. Алгоритм применения маркера i-BIO для оценки наличия и выраженности коронарного атеросклероза

Заключение. В результате одномоментного исследования, проведенного в ФГБУ «ГНИЦПМ» в 2011-2013 гг., с применением мультимаркерного подхода выявлены биомаркеры, определяющие риск наличия и степени 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 позволяет идентифицировать степень атеросклеротического поражения коронарного русла и более точно прогнозировать риск развития осложнений КБС у каждого пациента.

На основании проведенного аналитического анализа для оценки наличия и выраженности коронарного атеросклероза была выбрана шкала GS; предложены отрезные точки для разделения пациентов на группы: 0 баллов – отсутствие поражения коронарных артерий, 1–34 балла – умеренное поражение коронарных артерий, ≥ 35 баллов – выраженное поражение коронарных артерий. Эти значения можно использовать для адекватного определения выраженности коронарного атеросклероза, учитывая протяженность и значимость атеросклеротического изменения коронарных артерий.

По данным ДС каротидных артерий была сформирована визуальная шкала, позволяющая по степени их поражения прогнозировать наличие коронарного атеросклероза и оценивать его выраженность. Шкала включает значение ТИМ ($\leq 0,9$; $> 0,9$ мм), количество АСБ (< 3 ; ≥ 3), степень стенозирования каротидных артерий ($\leq 45\%$; $> 45\%$) с присвоением баллов каждой комбинации. Показано, что сформированная шкала при значении ≥ 2 баллов указывает на наличие коронарного атеросклероза, а при значении ≥ 3 баллов свидетельствует о выраженном поражении коронарных артерий.

Таким образом, в работе определена значимость выявляемого при помощи ДС каротидного атеросклероза для оценки наличия и выраженности коронарного атеросклероза с помощью основных характеристик поражения каротидного русла - ТИМ, количество АСБ, степень стеноза. Однако, как было показано, метод ДС каротидных артерий обладает умеренными аналитическими характеристиками: чувствительностью и специфичностью.

Результаты, продемонстрировавшие менее атерогенный липидный профиль у пациентов с выраженным коронарным атеросклерозом, который связан, по всей видимости, с приемом статинов, обусловили необходимость проведения углубленного анализа субфракционного спектра липопротеинов низких плотностей. Полученные данные позволили предложить параметр - коэффициент К, свидетельствующий о

повышенной атерогенности апо В-содержащих липопротеинов и указывающий на высокий риск наличия коронарного атеросклероза даже при нормолипидемии.

Важным, с точки зрения формирования биомаркеров, представляется изучение независимого влияния биохимических показателей нарушений функционирования метаболических систем, участвующих в атерогенезе, на вероятность наличия и выраженности коронарного атеросклероза. В результате поиска маркеров оценки риска наличия и выраженности коронарного атеросклероза с помощью метода логистической регрессии предложены два комплексных биомаркера: для определения риска наличия коронарного атеросклероза; для определения высокого риска выраженного коронарного атеросклероза. Предложенные комплексные маркеры с удовлетворительными аналитическими характеристиками позволяют выявлять либо лиц без атеросклеротического поражения коронарных артерий, либо пациентов с выраженным коронарным атеросклерозом, при этом пациентов с субклиническими поражениями выделить в отдельную группу не удастся. В связи с этим на основе анализа комбинаций комплементарных диагностических инструментов был проведен поиск адекватного маркера оценки риска субклинического поражения, в результате чего был сформирован так называемый интегрированный биомаркер (i-БИО).

Этот биомаркер предназначен для оценки суммарного вклада биохимических и визуальных параметров в определение отсутствия коронарного атеросклероза или наличия поражения коронарных артерий любой степени выраженности. Включение i-БИО в предлагаемый нами алгоритм оценки наличия и выраженности поражений коронарных артерий свидетельствует о возможности его использования 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 выбора адекватной тактики ведения и лечения пациента.

Крайне важно, что предложенный интегрированный биомаркер доступен для применения в практическом здравоохранении и позволяет стратифицировать пациентов в зависимости от наличия и выраженности коронарного атеросклероза, а также выбирать оптимальную тактику ведения пациента с учетом возможности применения инвазивной стратегии, направляя на проведение КАГ и реваскуляризации пациентов высокого риска.

В заключение следует отметить, что поиск новых биомаркеров, расширение знаний о механизмах их действия, способах их количественного определения и умение интерпретировать результаты лежат в основе выбора той комбинации (панели) биохимических показателей и визуальных параметров, которая позволит установить

характер и выраженность метаболических нарушений, детерминирующих ранние стадии формирования атеросклеротического поражения и его прогрессирования и выбрать адекватную (персонализированную) терапию.

Выводы

1. Для разделения пациентов на группы предложены и обоснованы отрезные точки по шкале Gensini Score: с отсутствием коронарного атеросклероза – 0 баллов, с минимальным и умеренным поражением коронарных артерий 1-34 балла, и пациентов с выраженным поражением коронарных артерий ≥ 35 баллов.

2. Наличие поражения каротидных артерий любой степени выраженности, выявляемого при помощи дуплексного сканирования каротидных артерий, сопряжено с 5-кратным увеличением риска наличия коронарного атеросклероза (Gensini Score >0) ($p=0,0001$).

3. Оценены аналитические характеристики каротидного атеросклероза, как маркера поражения коронарных артерий: сформирована визуальная шкала, позволяющая по степени поражения каротидных артерий оценивать наличие коронарного атеросклероза и его выраженность, которая при значении ≥ 2 баллов указывает на наличие коронарного атеросклероза (чувствительность 66%, специфичность 68%), а при значении ≥ 3 баллов - на наличие выраженного поражения коронарных артерий (чувствительность 65%, специфичность 58%).

4. По данным логистического регрессионного анализа показателей, характеризующих функционирование отдельных метаболических систем, вовлеченных в атерогенез, с наличием коронарного атеросклероза ассоциирован повышенный уровень глюкозы, триглицеридов и сниженный уровень адипонектина, а с выраженным поражением – повышенный уровень вС-реактивного белка и фибриногена.

5. В соответствии с разработанным коэффициентом К, свидетельствующим о повышенной атерогенности апо В-содержащих липопротеинов низких плотностей, риск наличия поражения коронарных артерий (Gensini Score >0) при величине $K>1,7$ выше в 2,2 раза ($p=0,006$); коэффициент $K>1,7$ в определении риска коронарного атеросклероза обладает специфичностью 65,5%, чувствительностью 55,1% (двусторонний критерий Фишера $p=0,007$).

6. Сочетание мужского пола с поражением каротидных артерий (стеноз $>45\%$), сниженным уровнем адипонектина $<8,0$ мкг/мл, повышенным $K>1,7$ свидетельствует о наличии коронарного атеросклероза (Gensini Score >0) с чувствительностью 87% и специфичностью 45%.

7. Сочетание толщины интима-медиа $>0,9$ мм, повышенного уровня вЧС-реактивного белка $\geq 3,0$ мг/л, сниженного уровня адипонектина $<8,0$ мкг/мл, повышенного $K > 1,7$ свидетельствует о риске наличия выраженного коронарного атеросклероза (Gensini Score ≥ 35) с чувствительностью 37% и специфичностью 85%.

8. Разработанный с помощью кумулятивного подхода интегрированный биомаркер i-BIO, который включает пол, уровень триглицеридов, глюкозы, фибриногена, вЧС-реактивного белка, адипонектина, значения толщины интима-медиа, количество атеросклеротических бляшек в каротидных артериях и степень поражения каротидных артерий, при величине >4 баллов с чувствительностью 87,9% позволяет выявлять пациентов с наличием коронарного атеросклероза (Gensini Score >0), а при величине ≥ 9 баллов со специфичностью 79,8% позволяет исключить пациентов, не имеющих выраженного поражения коронарных артерий (Gensini Score <35).

9. Риск наличия коронарного атеросклероза (Gensini Score >0) среди пациентов с i-BIO >4 баллов в 7,3 раза выше по сравнению с лицами, имеющими i-BIO ≤ 4 баллов. Риск выраженного коронарного атеросклероза (Gensini Score ≥ 35) при значении i-BIO ≥ 9 баллов в 3,1 раза выше, чем у пациентов с i-BIO <9 баллов ($p=0,001$).

10. По данным среднесрочного проспективного наблюдения (48 мес.) риск развития сердечно-сосудистых осложнений (фатальный/нефатальный инфаркт миокарда/инсульт + повторная реваскуляризация коронарных артерий) в 6,3 раза ($p=0,012$) выше у пациентов с наличием поражения коронарных артерий (Gensini Score >0), которое можно неинвазивно определить при помощи i-BIO.

Практические рекомендации

1. Разработанные отрезные точки по шкале GS целесообразно использовать для адекватного определения выраженности коронарного атеросклероза, учитывая протяженность и значимость атеросклеротического поражения.

2. Для оценки атерогенности апо В-содержающих липопротеинов низких плотностей, даже при нормолипидемии, дополнительно к стандартным биохимическим методам оценки липидного профиля, рекомендовано использовать коэффициент К, полученный при анализе субфракционного спектра.

3. Для оценки наличия и выраженности коронарного атеросклероза и выбора тактики дальнейшего обследования и лечения без проведения инвазивных методов обследования (КАГ) целесообразно использовать алгоритм применения неинвазивного интегрированного биомаркера, в состав которого входят доступные в практическом здравоохранении клинично-инструментальные и лабораторные методы.

Список основных работ, опубликованных по теме диссертации

1. **Гаврилова Н.Е.**, Метельская В.А., Бойцов С.А. Значение дуплексного сканирования сонных артерий в раннем выявлении коронарного атеросклероза // Профилактическая медицина. -2013; -Т. 16. №6. -С. 85-89.
2. **Гаврилова Н.Е.**, Метельская В.А., Перова Н.В., Яровая Е.Б., Мазаев В.П., Уразалина С.Ж., Бойцов С.А. Взаимосвязь между выраженностью коронарного атеросклероза, факторами риска и маркерами атеросклеротического поражения каротидных и периферических артерий // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2013; -Т. 12. №1. –С. 40-45.
3. Озерова И.Н., Перова Н.В., Метельская В.А., Чернушевич О.И., **Гаврилова Н.Е.** Субфракционный спектр липопротеинов низких плотностей при разной степени стенозов коронарных артерий // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. -2013; -Т. 12. №4. –С. 16-20.
4. Озерова И.Н., Метельская В.А., Перова Н.В., **Гаврилова Н.Е.**, Чернушевич О.И. Связь субфракционного спектра липопротеинов с уровнем триглицеридов в крови при разной степени стенозов коронарных артерий // Атеросклероз и дислипидемии. -2014; №2(15). –С. 33-37.
5. **Гаврилова Н.Е.**, Метельская В.А., Перова Н.В., Яровая Е.Б., Бойцов С.А., Мазаев В.П. Выбор метода количественной оценки поражения коронарных артерий на основе сравнительного анализа ангиографических шкал // Российский кардиологический журнал. -2014; №6(110). –С. 24-29.
6. **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). –С. 108-112.
7. **Гаврилова Н.Е.**, Метельская В.А., Яровая Е.Б., Бойцов С.А. Толщина комплекса интима-медиа и выраженность коронарного атеросклероза // Врач. -2014; №10. –С. 56-59.
8. **Гаврилова Н.Е.**, Метельская В.А., Яровая Е.Б., Гомыранова Н.В., Бойцов С.А. Оценка липидного профиля при использовании липид-снижающей терапии (статинов) у лиц с коронарным атеросклерозом // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. -2015; -Т. 11. №5. –С. 459-463.
9. Озерова И.Н., Метельская В.А., Перова Н.В., **Гаврилова Н.Е.**, Бойцов С.А. Субфракционный спектр липопротеинов высокой плотности у больных коронарным

атеросклерозом // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. -2015; - Т. 14. №2. –С. 31-34.

10. **Гаврилова Н.Е.**, Метельская В.А., Бойцов С.А., Александрович О.В., Гуманова Н.Г., Яровая Е.Б. Маркеры нарушения метаболизма висцеральной жировой ткани у пациентов с коронарным атеросклерозом в зависимости от наличия сахарного диабета 2 типа // Терапевтический архив. -2015; -Т. 87. №10. –С. 31-36.

11. Озерова И.Н., Метельская В.А., Перова Н.В., **Гаврилова Н.Е.**, Бойцов С.А. Использование Липопринт-системы для исследования субфракционного спектра липопротеинов сыворотки крови // Клиническая лабораторная диагностика. -2016; -Т. 61. №5. –С. 271-275.

12. Метельская В.А., **Гаврилова Н.Е.**, Гуманова Н.Г., Литинская О.А., Яровая Е.Б., Бойцов С.А. Комбинация визуальных и метаболических маркеров в оценке вероятности наличия и выраженности атеросклероза коронарных артерий // Кардиология. -2016; - Т. 56. №7. –С. 47-53.

13. **Гаврилова Н.Е.**, Метельская В. А., Озерова И. Н., Яровая Е. Б., Бойцов С. А. Ассоциации субфракционного спектра аполипопротеин В-содержащих липопротеинов с каротидным и коронарным атеросклерозом // Российский кардиологический журнал. - 2016; №10 (138):64-70.

14. Озерова И.Н., Метельская В.А., **Гаврилова Н.Е.** Гендерные особенности субфракционного распределения липопротеинов плазмы крови // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. -2016; - Т. 15. №4. –С. 70-74.

15. Климушина М.В., Гуманова Н.Г., Горшков А.Ю., **Гаврилова Н.Е.**, Метельская В.А., Бойцов С.А. Эндотелийпротективная функция статинов у мужчин и женщин с коронарным атеросклерозом // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. -2016; - Т.12.№5. –С.503-508.

16. Gumanova N.G., **Gavrilova N.E.**, Chernushevich O.I., Kots A.Y., Metelskaya V.A. Ratios of Leptin to Insulin and Adiponectin to Endothelin Are Sex-Dependently Associated with Extent of Coronary Atherosclerosis // Biomarkers. -2016;DOI: 0.1080/1354750X.2016.1201539.

17. Метельская В.А., **Гаврилова Н.Е.**, Озерова И.Н., Яровая Е.Б., Бойцов С.А. Способ оценки атерогенности аполипопротеин В-содержащих липопротеинов. Патент на изобретение №2601117 от 06.10.2016, опубликовано Бюл. №10 от 27.10.16.

18. **Gavrilova N.E.**, Metelskaya V.A., Yarovaya E.B., Boytsov S.A. Carotid artery ultrasound dopplerography for detection of coronary artery disease severity estimated by Gensini score // Abstract book EuroPREvent, Netherlands, Amsterdam. European Journal of Preventive Cardiology. – 2014. – Vol. 21, No 1. – S.46-S.48 (P477).

19. Metelskaya V.A., **Gavrilova N.E.**, Yarovaya E.B., Gomyranova N.V., Boytsov S.A. Analysis of the associations between lipoprotein profile parameters and coronary artery disease severity estimated by Gensini Score // The 82 EAS Congress, Madrid, Spain, May 31st to June 3rd, 2014; *Atherosclerosis*, Vol. 235, Issue 2: e204.
20. Metelskaya V.A., Ozerova I.N., Perova N.V., Lankin V., **Gavrilova N.E.**, Vlasik T. Relationship of small dense LDL particles with parameters of oxidative stress in patients with coronary heart disease // The 82 EAS Congress, Madrid, Spain, May 31 - June 3, 2014; *Atherosclerosis*, Vol. 235, Issue 2: e204.
21. **Gavrilova N.**, Metelskaya V., Boytsov S., Gumanova N., Gomyranova N., Yarovaya E. Complex of non-invasive biomarkers for coronary atherosclerosis severity detection // Abstract book EuroPREvent, Portugal, Lisbon. *European Journal of Preventive Cardiology*. – 2015. -Vol. 22, No1.- S.14-S.45 (P199).
22. **Gavrilova N.E.**, Metelskaya V.A., Gumanova N.G., Alexandrovich O.V., Boytsov S.A. Biomarkers of abnormal visceral tissue metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease // The 83 EAS Congress, Glasgow, UK, 22nd–25th March, 2015; *Atherosclerosis*, Vol. 241, Issue 1: e171–e172.
23. Metelskaya V.A., Ozerova I.N., Perova N.V., **Gavrilova N.E.** Gender differences in low density lipoprotein particles distribution in patients with coronary artery disease // The 83 EAS Congress, Glasgow, UK, 22nd–25th March, 2015; *Atherosclerosis*, Vol. 241, Issue 1: e104.
24. **Гаврилова Н.Е.**, Метельская В.А., Бойцов С.А. Моделирование риска коронарного атеросклероза с использованием интегрированных биомаркеров // Материалы V научно-образовательной конференции кардиологов и терапевтов Кавказа, 27–28 октября 2015; *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. -2015; -Т. 14. -С. 15.
25. Климушина М.В., Горшков А.Ю., Гуманова Н.Г., **Гаврилова Н.Е.**, Метельская В.А. Взаимосвязь статинов и маркера эндотелиальной функции эндотелина у мужчин и женщин с коронарным атеросклерозом // Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Неинфекционные заболевания и здоровье населения России», 11-13 мая 2016; *Профилактическая медицина*. -2016; -Т.19. №2-2. -С. 40.
26. Озерова И.Н., Метельская В.А., **Гаврилова Н.Е.** Особенности субфракционного распределения липопротеинов низких плотностей у мужчин и женщин // Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Неинфекционные заболевания и здоровье населения России», 11-13 мая 2016; *Профилактическая медицина*. -2016; -Т.19. №2-2. -С. 62-63.

27. Metelskaya V., Ozerova I., **Gavrilova N.**, Boytsov S. Heterogeneity of plasma low density lipoproteins and high density lipoproteins: Some gender peculiarities in subfractional distribution // The 84 EAS Congress, Innsbruck, Austria, May 29 – June 1, 2016; *Atherosclerosis*, Vol. 252: e121.

28. Metelskaya V., Ozerova I., **Gavrilova N.**, Yarovaya E., Boytsov S. Subfractional distribution of Apo B-containing lipoproteins: a new marker for detection of individual cardiovascular risk // The 84 EAS Congress, Innsbruck, Austria, May 29 – June 1, 2016; *Atherosclerosis*, Vol. 252: e104.

29. **Gavrilova N.**, Metelskaya V., Ozerova I., Yarovaya E., Boytsov S. LDL subfractional analysis: A laboratory diagnostic assay in patients with carotid and coronary atherosclerosis // The 84 EAS Congress, Innsbruck, Austria, May 29 – June 1, 2016; *Atherosclerosis*, Vol. 252: e101.

30. **Gavrilova N.**, Metelskaya V.A., Yarovaya E.B., Boytsov S.A. Integrated biomarkers and coronary atherosclerosis: which path to take? // Book of abstracts. Symposium of the International Atherosclerosis Society “Anitschkow Days”, St.Petersburg, Russia, June 2-4, 2016; -p.15.