

На правах рукописи

Полякова Ольга Александровна

**ЗНАЧИМОСТЬ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПРИ ПЕРИОДИЧЕСКИХ
ОСМОТРАХ УРОВНЯ С-РЕАКТИВНОГО ПРОТЕИНА КАК
МАРКЕРА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА**

3.1.18. – Внутренние болезни (медицинские науки)

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2021

Диссертационная работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Кириченко Андрей Аполлонович, доктор медицинских наук, профессор.

Научный руководитель:

Остроумова Ольга Дмитриевна, доктор медицинских наук, профессор.

Официальные оппоненты:

Кисляк Оксана Андреевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

Привалова Елена Витальевна, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры госпитальной терапии № 1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Ведущая организация:

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России.

Защита состоится « 24 » февраля 2022 г. в 12 часов на заседании Диссертационного совета 21.3.054.02 на базе ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России по адресу: 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2, стр. 1.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России по адресу: 125445, г. Москва, ул. Беломорская, д. 19/38 и на сайте ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России <https://www.rmapo.ru/>

Автореферат разослан « ____ » _____ 202__ г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук,
профессор

Мазанкова Людмила Николаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы диссертации

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) - серьезная проблема общественного здравоохранения во всем мире (E. Bossone et al., 2019). В Российской Федерации (РФ), несмотря на достигнутые успехи в диагностике и профилактических мероприятиях, ССЗ остаются ведущей причиной смертности и инвалидизации трудоспособного населения (С.А. Бойцов и др., 2018).

Одним из важных инструментов здравоохранения по снижению заболеваемости и смертности от ССЗ среди лиц молодого и среднего возраста, рассматриваются периодические медицинские осмотры (ПМО) (С.Г. Дордина и др., 2017). ПМО обязательны к прохождению, ориентированы не только на принятие решения о профессиональной пригодности работника, но и на раннее выявление признаков хронических неинфекционных заболеваний, в частности, ССЗ (В.В. Трошин и др., 2019). Однако, обследование при ПМО не всегда позволяет эффективно выявлять факторы риска ССЗ (Г.А. Фадеев и др., 2019). Вместе с тем, не все развивающиеся ССЗ можно объяснить наличием традиционных факторов риска (А.В. Концевая и др., 2020).

В настоящее время особое значение придается роли хронического системного воспаления в инициации и прогрессировании ССЗ, поскольку воспаление лежит в основе не только атеросклеротического процесса, метаболических нарушений, но и в развитии раннего сосудистого старения (О.П. Ротарь и др., 2020; P.M. Ridker et al., 2021). Кроме того, медикаментозное влияние на выраженность воспалительного процесса подтвердило свою эффективность в снижении рисков развития сердечно-сосудистых событий (А.Г. Обрезан и др., 2020; A.W. Aday et al., 2018).

Выраженность хронического воспаления зависит от многих факторов, в том числе от баланса противо- и провоспалительных систем (А.А. Кириченко и др., 2020). Существуют сведения, что некоторые генетические факторы, снижающие активность ферментов системы цитохрома P450, метаболизирующих арахидоновую кислоту, увеличивают вероятность развития хронического воспалительного процесса за счет подавления синтеза противовоспалительных молекул - эпоксиэйкозатриеновых кислот (Y.Y. Zhang et al., 2019). В

ряде работ показано, что лица, имеющие полиморфные варианты гена *CYP2C19*, имеют более высокий риск ССЗ (Y. Yang et al., 2020).

Среди сосудистых маркеров (интерлейкин-6, сывороточный амилоид А, фракции липидов, липопротеин (а) и др.), в том числе идентифицирующих хроническое системное воспаление, особое место занимает высокочувствительный С-реактивный белок (вч-СРБ) (В.А. Метельская и др., 2020; С. Schulte et al., 2020). Так как доказано, что вч-СРБ является сильнейшим однофакторным предиктором ССЗ, даже при низкой концентрации липопротеинов низкой плотности, сопоставимым по значению с уровнем холестерина или артериальным давлением (АД), и единственным биомаркером, дополняющим прогностическую ценность к традиционным факторам риска (А.А. Кириченко, 2018; S. Kaptoge et al., 2010). Кроме того, появляется все больше работ, свидетельствующих и о непосредственном участии вч-СРБ в атерогенезе (L. Badimon et al., 2018). Однако эти исследования не относились к российской популяции, и большинство из них включало лиц старше 55 лет, поэтому значимость определения вч-СРБ как маркера сердечно-сосудистого риска у лиц до 55 лет до конца не определена как во всем мире, так и в РФ.

Таким образом, возможность использования вч-СРБ при ПМО как клинически значимого биомаркера сердечно-сосудистого риска у лиц трудоспособного возраста является актуальной научной проблемой, решение которой может позволить повысить эффективность не только раннего выявления факторов риска ССЗ, но и последующих профилактических и лечебных мероприятий.

Степень разработанности темы диссертации

Анализ работ, посвящённых использованию вч-СРБ в качестве маркера сердечно-сосудистого риска у лиц трудоспособного возраста, проходящих ПМО, выявил недостаточную степень разработанности данной проблемы. В подавляющем большинстве исследований, проведенных в РФ, из анализа не исключались пациенты с хроническими воспалительными заболеваниями рецидивирующего течения, ССЗ, в том числе перенесенными сердечно-сосудистыми событиями, а также принимающие лекарственные средства, влияющие на уровень вч-СРБ (нестероидные противовоспалительные препараты, контрацептивы, статины), в связи с чем истинная распространенность повышенных уровней вч-СРБ у лиц молодого и

среднего возраста в российской популяции до конца не установлена (А.В. Тонкошкурова и др., 2017; Т.В. Блинова и др., 2016). Вместе с тем, в работах отечественных авторов не проводился комплексный анализ, оценивающий взаимосвязь вч-СРБ с полом, возрастом, традиционными факторами риска и факторами, способными повлиять на его уровень (генетические факторы, болезни пародонта, частые респираторные заболевания в анамнезе, профессия), у лиц молодого и среднего возраста без сердечно-сосудистых событий в анамнезе и хронических воспалительных заболеваний. Поэтому в Российских национальных рекомендациях по кардиоваскулярной профилактике (2017 г.) подчеркивается необходимость дальнейшего изучения этого вопроса. Кроме того, до конца не установлена стабильность концентраций вч-СРБ и его повышенного уровня у лиц моложе 55 лет, так как в большинстве работ измерение вч-СРБ проводилось однократно (М.И. Нажева и др., 2015).

Имеются сведения, что между вч-СРБ и сердечно-сосудистым риском, определяемым по шкале «Systemic coronary risk evaluation» (SCORE), существует статистически значимая связь (М.И. Нажева и др., 2015). Тем не менее, понимание клинической значимости использования шкалы относительной категории риска по уровню вч-СРБ (American Heart Association/Centers for Disease Control; АНА/CDC, 2003) в дополнение к стандартным шкалам оценки сердечно-сосудистого риска (шкала относительного риска (European Society of Cardiology; ESC, 2016) и шкала SCORE) отсутствует, поэтому требуется дальнейшее изучение. Также, в РФ не проводились исследования, описывающие связь хронического воспаления, определяемого с помощью вч-СРБ, с генетическими факторами (*CYP2C19*2*, *CYP2C19*3*) у практически здоровых лиц.

Из анализа зарубежной литературы стало известно, что концентрации вч-СРБ у лиц старше 55 лет без острых воспалительных заболеваний, как правило, обладают постоянством, и исходное повышение вч-СРБ у относительно здоровых людей связано с риском будущих сердечно-сосудистых событий независимо от уровня холестерина и других факторов риска (S. Kaptoge et al., 2010). В Американских клинических рекомендациях по первичной профилактике ССЗ (American College of Cardiology/American Heart Association; АСС/АНА, 2019) за повышенный уровень вч-СРБ принимают значения ≥ 2 мг/л, а из-за того, что в подавляющем

большинстве исследований изучались пациенты в возрасте старше 55 лет, измерение уровня вч-СРБ рекомендовано проводить регулярно только мужчинам старше 50 лет и женщинам старше 60 лет. Между тем, среди лиц трудоспособного возраста встречаемость ССЗ и традиционных факторов риска ежегодно растёт, что позволяет предположить недооценённость использования вч-СРБ как маркера сердечно-сосудистого риска у лиц моложе 55 лет.

Таким образом, проблема значимости определения при ПМО уровня вч-СРБ как маркера сердечно-сосудистого риска у лиц молодого и среднего возраста (до 55 лет) изучена недостаточно, в связи с чем сформулированы следующие цель и задачи исследования.

Цель исследования

Повышение эффективности раннего выявления факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у лиц молодого и среднего возраста, проходящих периодический медицинский осмотр.

Задачи исследования

1. Изучить встречаемость повышения уровня вч-СРБ у лиц в возрасте 30-55 лет без хронических воспалительных заболеваний рецидивирующего течения и предшествующих сердечно-сосудистых событий, проходящих ПМО.

2. Оценить взаимосвязь уровня вч-СРБ с возрастом, полом, артериальной гипертензией (АГ), ожирением, в том числе абдоминальным, частотой сердечных сокращений (ЧСС), курением, гиперхолестеринемией и гипергликемией, наличием болезней пародонта, частыми острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ) в анамнезе и профессией (административное и производственное звено).

3. Изучить стабильность и воспроизводимость концентраций вч-СРБ и его повышенного уровня в динамике у лиц в возрасте 30-55 лет без хронических воспалительных заболеваний рецидивирующего течения и предшествующих сердечно-сосудистых событий, проходящих ПМО.

4. Оценить вклад совместного использования шкалы относительной категории риска по уровню вч-СРБ (<1 мг/л – низкий риск, 1-3 мг/л – средний риск, > 3 мг/л – высокий риск; АНА/CDC, 2003) и шкалы относительного риска (ESC, 2016) или шкалы SCORE в определение групп сердечно-сосудистого риска.

5. Определить встречаемость полиморфизмов *CYP2C19*2*, *CYP2C19*3* и их связь с уровнем вч-СРБ у лиц в возрасте 30-55 лет без хронических воспалительных заболеваний рецидивирующего течения и предшествующих сердечно-сосудистых событий, проходящих ПМО.

Научная новизна исследования

Впервые на выборке, превышающей по мощности схожее по дизайну исследование (Т.В. Блинова и др., 2016), доказано, что концентрации вч-СРБ и его повышенный уровень ≥ 2 мг/л сохраняют стабильность в течении 12 месяцев наблюдения у лиц 30-55 лет без хронических воспалительных заболеваний рецидивирующего течения и перенесенных сердечно-сосудистых событий, проходящих ПМО, в связи с чем вч-СРБ может быть использован как маркер сердечно-сосудистого риска в данной категории пациентов.

Выявлено, что лица 30-55 лет без хронических воспалительных заболеваний рецидивирующего течения и перенесённых сердечно-сосудистых событий, проходящие ПМО, в 26,9% случаев имеют повышение уровня вч-СРБ ≥ 2 мг/л, свидетельствующих о наличии вялотекущего воспалительного процесса, причем 87% повышенных значений вч-СРБ находилось в пределах от 2 до 5 мг/л.

При проведении комплексного анализа взаимосвязей между повышением вч-СРБ ≥ 2 мг/л, традиционными факторами риска ССЗ и факторами, способными повлиять на уровень вч-СРБ (частые ОРВИ в анамнезе, болезни пародонта), в группе лиц 30-55 лет без хронических воспалительных заболеваний рецидивирующего течения и предшествующих сердечно-сосудистых событий, проходящих ПМО, установлено, что повышение вч-СРБ преимущественно ассоциировано с абдоминальным ожирением, АГ и частыми ОРВИ в анамнезе.

Впервые показано, что у работников газовой промышленности в возрасте 30-55 лет без ожирения и предшествующих сердечно-сосудистых событий, занятых на производстве, медианный уровень вч-СРБ выше, по сравнению с работниками административного звена. При этом установлено, что у администраторов вч-СРБ взаимосвязан с риском развития АГ в 2 раза сильнее, чем у производственников.

Установлено, что использование при ПМО шкалы относительной категории риска по уровню вч-СРБ (<1 мг/л – низкий риск, 1-3 мг/л – средний риск, > 3 мг/л – высокий риск; АНА/CDC,

2003) в дополнение к шкале относительного риска (ESC, 2016) для лиц в возрасте 30-39 лет и шкале SCORE для лиц 40-55 лет позволяет эффективнее выявлять пациентов высокого риска ССЗ.

Впервые проанализирована встречаемость полиморфизмов *CYP2C19*2*, *CYP2C19*3*, и их связь с сосудистым риском и уровнем вч-СРБ среди лиц 30-55 лет без сердечно-сосудистых событий в анамнезе. Связи между наличием мутантного аллеля по однонуклеотидному полиморфизму *CYP2C19*2* и уровнем вч-СРБ не выявлено, однако обнаружена ассоциация между мутантным аллелем *CYP2C19*2* и уровнем систолического АД.

Теоретическая и практическая значимость работы

Полученные результаты позволили добавить новые сведения к идее о том, что хроническое системное воспаление, лежащее в основе атеросклероза и преждевременного сосудистого старения, встречается часто среди лиц молодого и среднего возраста, не имеющих указаний на ССЗ, что может послужить стимулом для дальнейшего изучения этого вопроса, в частности разработки алгоритмов ранней противовоспалительной терапии.

В связи с тем, что уровень вч-СРБ оставался стабильным и был ассоциирован с метаболическими нарушениями и развитием одного из ключевых факторов риска ССЗ – АГ, у лиц молодого и среднего возраста, продемонстрирована значимость его определения при ПМО как маркера сердечно-сосудистого риска, требующего включения вч-СРБ в алгоритмы лабораторного обследования.

В соответствии с обновленными Американскими рекомендациями по первичной профилактике ССЗ (ACC/AHA, 2019) пограничным уровнем вч-СРБ является значение 2 мг/л, а не 3 мг/л, как в большинстве работ отечественных авторов, поэтому в рамках первичной профилактики данных возрастных групп целесообразно отталкиваться именно от этого более низкого уровня вч-СРБ.

Использование при ПМО шкалы относительной категории риска по уровню вч-СРБ (AHA/CDC, 2003) в дополнение к шкале относительного риска (ESC, 2016) или шкале SCORE позволит эффективнее выявлять пациентов из группы высокого риска.

Установлено, что уровни вч-СРБ в большей степени ассоциированы с риском развития АГ у лиц административного звена, нежели производственного, причём первые демонстрировали более высокий уровень здоровья, что позволяет предполагать влияние

стрессовых факторов на уровень вч-СРБ, однако, эти параметры не подлежали оценке в настоящем исследовании, поэтому данная гипотеза требует дальнейшего изучения.

Практическое применение полученных результатов в рамках ПМО позволит повысить эффективность раннего выявления факторов риска у лиц молодого и среднего возраста, и, соответственно, последующих профилактических и лечебных мероприятий, алгоритмы которых требуют пересмотра.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Доказано, что уровни высокочувствительного С-реактивного белка стабильны и воспроизводимы в динамике у лиц более молодого возраста (30-55 лет), чем описано в литературе, без хронических воспалительных заболеваний рецидивирующего течения и сердечно-сосудистых событий, их повышение ≥ 2 мг/л имеет высокую частоту встречаемости среди данной категории лиц и ассоциировано с традиционными факторами риска (преимущественно с артериальной гипертензией и абдоминальным ожирением), что подтверждает значимость использования при проведении периодического медицинского осмотра высокочувствительного С-реактивного белка как маркера сердечно-сосудистого риска.

2. Установлено, что совместное использование шкалы относительной категории риска по уровню высокочувствительного С-реактивного белка (АНА/CDC, 2003) и шкалы относительного риска для лиц в возрасте от 30 до 39 лет (ESC, 2016), шкалы SCORE для лиц старше 40 лет позволяет в рамках периодического медицинского осмотра более эффективно выявлять лиц, относящихся к категории высокого сердечно-сосудистого риска.

Степень достоверности и обоснованности результатов

Научная обоснованность результатов обеспечена достаточным количеством пациентов в выборке (427 и 169 человек), необходимой длительностью периода наблюдения (12 месяцев), применением современных, соответствующих цели и задачам, методов исследования: клинический метод, учитывающий факторы, способные повлиять на уровень вч-СРБ, и включающий оценку риска по шкалам относительного риска (ESC, 2016), SCORE и валидной шкале относительной категории риска по уровню вч-СРБ; лабораторный метод, включающий высокочувствительный метод иммунотурбодиметрии с усилением на латексе и нижним пределом

обнаружения в 0,10 мг/л для анализа сыворотки крови на вч-СРБ, метод полимеразной цепной реакции в режиме реального времени для генотипирования на полиморфизмы гена *CYP2C19* (*CYP2C19*2* и *CYP2C19*3*); инструментальные методы, реализованные на современном медицинском оборудовании (ультразвуковое исследование (УЗИ) состояния сосудистого русла, рентгенография органов грудной полости, электрокардиография (ЭКГ), спирометрия).

Использовались современные методики сбора и обработки информации, реализуемые в пакете программ электронных таблиц Microsoft Office Excel (2016) и программе STATISTICA 10.0. Обработка полученных данных проводилась с применением обоснованных и адекватных поставленным задачам статистических методов (непараметрические критерии, отношение шансов, корреляционный, линейный и логистический регрессионные анализы). Достоверность результатов диссертационной работы подтверждена актом проверки первичного материала от 12.05.2021 г.

Соответствие Паспорта научной специальности

Диссертация соответствует паспорту специальности 3.1.18. – «Внутренние болезни (медицинские науки)», охватывающему изучение диагностики, прогноза и профилактики заболеваний внутренних органов, и областям исследования (п. № 3 и № 5), включающим совершенствование лабораторного обследования пациентов, проводимого в рамках ПМО, с целью повышения эффективности раннего выявления факторов риска ССЗ и последующих профилактических мероприятий.

Личный вклад автора

Автор лично изучил отечественную и зарубежную литературу по теме диссертации, провел анализ этих работ и на основании этого сформулировал проблему, заключающуюся в оценке значимости использования вч-СРБ при ПМО как клинически значимого биомаркера сердечно-сосудистого риска у лиц трудоспособного возраста, обосновал степень ее разработанности, определил цель и задачи диссертационной работы. Автор самостоятельно сформировал дизайн исследования, определил методологический подход к решению поставленных задач и необходимые для этого инструменты. Автор лично принимал участие в ПМО, проводил клинический осмотр пациентов, их отбор в исследование, присутствовал при проведении УЗИ общих сонных артерий (ОСА) и пробы с реактивной

гиперемией (РГ) на плечевой артерии. После чего автор получил научно-обоснованные результаты, самостоятельно проанализировал их, провел статистическую обработку и сформулировал положения и выводы. Автор лично подготовил текст диссертации, статей, опубликованных по теме работы, докладывал результаты исследования на конференциях.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты диссертационной работы применяются в работе профпатологического отделения клиники «Центр диагностики и реабилитации» ООО «Газпром трансгаз Москва» (Акт внедрения в практику от 12.05.2021 г.), а также включены в разделы «Заболевания сердечно-сосудистой системы» программы ординатуры по специальности «Терапия»; в программу цикла повышения квалификации «Терапия» на базе кафедры терапии и полиморбидной патологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (Акт внедрения в учебный процесс от 12.05.2021 г.).

Апробация результатов исследования

Апробация диссертации проведена на расширенном заседании кафедры терапии и полиморбидной патологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (протокол № 29/1-2021 от 07.06.2021 г.).

Проведение работы одобрено Комитетом по этике научных исследований ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, протокол № 9 от 17.10.2018 г. Тема диссертации утверждена на заседании Ученого совета терапевтического факультета, протокол № 10 от 20.12.2018 г.

Публикации и участие в конференциях

По материалам диссертационной работы опубликовано 10 печатных работ, из них 3 в научных рецензируемых изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией (ВАК) РФ. Основные результаты диссертационной работы доложены в виде тезисов и научных докладов на ежегодной конференции молодых ученых РМАНПО «Трансляционная медицина: возможное и реальное» (г. Москва, 2019, 2020, 2021 гг.), на XV национальном конгрессе терапевтов с международным участием (г. Москва, 2020 г.).

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 166 страницах машинописного текста, содержит 53 таблицы, иллюстрирована 7 рисунками. Состоит из введения, 4-х глав, включающих обзор литературы, описание

материалов и методов исследования, собственных результатов исследования и их обсуждения, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы, списка сокращений, списка литературы и приложения. Список литературы включает 271 работу, из них 50 отечественных и 221 зарубежных.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Исследование являлось наблюдательным, когортным, проспективным и состояло из подготовительного этапа и 2-х основных. По предварительным спискам, составленным для прохождения ПМО, отобрано 763 работника газовой промышленности в возрасте 30-55 лет, подлежащих прохождению ПМО в профпатологическом отделении клиники «Центр диагностики и реабилитации» ООО «Газпром трансгаз Москва» в соответствии с профессией и приказом Минздравсоцразвития России от 12.04.2011 N 302н (ред. от 06.02.2018), из них 620 подписали информированное согласие. На первом этапе исследования им выполнены клиническое исследование, расчет сердечно-сосудистого риска по шкале относительного риска (ESC, 2016) или шкале SCORE, ЭКГ в 12 отведениях (Cardiovit AT-2, «Shiller», Швейцария), исследование функции внешнего дыхания методом спирографии (Spirovit SP-1, «Shiller», Швейцария) (выполнялось пациентам с вредными производственными факторами соответствующей категории по бронхолегочной системе), рентгенография органов грудной полости в 2-х проекциях (GE Connexity, «General Electric», США), клинический анализ крови (анализатор AcT diff, «Beckman coulter», США), общий анализ мочи с микроскопией мочевого осадка (iRICELL Plus 1500, «Beckman coulter», США), определение общего холестерина и глюкозы в венозной крови (анализатор AU480, «Beckman coulter», США). Анализ сыворотки крови на вч-СРБ был выполнен иммунотурбодиметрическим методом с усилением на латексе (биохимический анализатор AU480, «Beckman coulter», США), нижний предел обнаружения – 0,10 мг/л, референсные значения по лаборатории (<1,00). Согласно обновленным Американским рекомендациям по первичной профилактике ССЗ (ACC/AHA, 2019), повышением уровня вч-СРБ считались значения ≥ 2 мг/л.

После клинического осмотра и получения результатов лабораторных и инструментальных методов исследования исключено 193 человека в связи с несоответствием критериям включения/невключения/исключения. На первом этапе в исследование вошло 427 человек (354 мужчины и 73 женщины, средний возраст $41,9 \pm 6,6$ лет). Всем участникам проводилась оценка риска по шкале относительной категории риска по уровню вч-СРБ (АНА/CDC, 2003). На втором этапе с целью оценки стабильности и воспроизводимости уровней вч-СРБ методом случайной выборки через год повторно обследовано 169 человек, имеющих периодичность ПМО 1 раз в 12 месяцев.

26 участникам выполнено УЗИ брахиоцефальных артерий (БЦА) и проба с РГ (аппарат GE Healthcare LOGIQ S8, США), 58 испытуемым проведено генотипирование на полиморфизмы гена *CYP2C19* (*CYP2C19**2 (681 G>A, rs42442285) и *CYP2C19**3 (636 G>A, rs4986893)) методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с использованием коммерческих наборов реагентов «SNP-Скрин» (ООО «Научно-производственная фирма Синтол», Россия) на детектирующем амплификаторе CFX96 Touch™ Real-Time PCR Detection System («Bio-Rad», США).

Предмет исследования: оценка использования вч-СРБ как маркера сердечно-сосудистого риска у лиц трудоспособного возраста, проходящих ПМО. **Объект исследования:** лица обоего пола в возрасте 30-55 лет без острых и хронических воспалительных заболеваний, и предшествующих сердечно-сосудистых событий, проходящие ПМО.

Критерии включения: возраст 30-55 лет, прохождение ПМО с выполнением необходимого физикального, лабораторного и инструментального обследования на базе клиники ООО «Газпром трансгаз Москва» «Центр диагностики и реабилитации», подписание информированного добровольного согласия на участие в исследовании.

Критерии не включения: возраст < 30 лет или > 55 лет на момент включения в исследование, наличие острого воспалительного заболевания или обострения хронического (не меньше 1 месяца до момента включения), ишемическая болезнь сердца и головного мозга, рефрактерная и симптоматическая гипертензия, сердечная недостаточность любого функционального класса, гипо- и

гипертиреоз, хронические воспалительные заболевания кишечника, печени, почек, легких и кожи, гематологические, онкологические, ревматологические и психические заболевания, беременность, алкоголизм и наркомания, приём постоянной противовоспалительной, гиполипидемической, заместительной гормональной и пероральной контрацептивной терапии.

Критерии исключения: лейкоцитоз, тромбоцитоз, анемия, лейкоцитурия, гематурия, бактериурия, впервые выявленная блокада левой ножки пучка Гиса (полная/неполная), впервые выявленная фибрилляция/трепетание предсердий, частая желудочковая экстрасистолия, рентгенологические признаки новообразования легких, плевры и органов средостения, повышение уровня вч-СРБ > 80 мг/л без явных причин.

Включенные в исследование на первом этапе лица (n=427), были молодого и среднего возраста (41 [35;48] лет), преимущественно мужского пола (354 мужчины (83%) и 73 женщины (17%)), являлись работниками административного (24,6%) и производственного (75,4%) звена, имели в среднем избыточную массу тела (27,4 [24,3;30,5] кг/м²), нормальные уровни офисного АД (систолическое АД - 120 [120;130] мм рт. ст., диастолическое АД - 80 [80;85] мм рт. ст.), ЧСС (68 [64;68] ударов в минуту), скорости оседания эритроцитов (СОЭ, 6 [3;10] мм/час) и глюкозы венозной крови (5,43 [5,07;5,83] ммоль/л), а также повышенный уровень общего холестерина (5,95 [5,24;6,71] ммоль/л). Среди женщин менопауза была у 20,6%, при этом на долю ранней менопаузы приходилось всего 1,4%. Среди всех участников исследования (n=427) отмечалась высокая распространенность таких традиционных факторов риска, как диагноз АГ (46,8%), избыточная масса тела (41%), ожирение I–III степени (27,6%), абдоминальное ожирение (43,6%) и курение (40,5%). Частота факторов, способных повлиять на уровень вч-СРБ, составила 12,7% для частых ОРВИ в анамнезе и 11,5% для заболеваний пародонта.

Статистический анализ данных

Статистическая обработка результатов выполнялась в программе «STATISTICA 10.0». Проверка распределения на нормальность производилась по критерию Шапиро-Уилка. Определяли среднее арифметическое значение (M) и стандартное отклонение среднего значения (SD), а при распределении,

отличающимся от нормального, вычисляли медиану (Me) и межквартильный размах, соответствующий 25-ому и 75-ому процентилю. Статистический анализ проводился с помощью следующих критериев и методов: t-критерий Стьюдента, критерий Манна-Уитни, критерий Краскела-Уоллиса, критерий χ^2 Пирсона, точный критерий Фишера, расчет отношения шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ), критерий Вилкоксона и Мак-Немара; корреляционный анализ Спирмена; линейный и логистический регрессионный анализ. Статистически значимыми считались значения $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В общей группе обследованных лиц ($n=427$) медиана уровня вч-СРБ составила 1,15 мг/л [0,53;2,11], частота повышения вч-СРБ ≥ 2 мг/л - 26,9% (115 человек). Распределение повышенных уровней вч-СРБ было неравномерным: 87% значений находилось в пределах от 2 до <5 мг/л, 10% - от 5 до <10 мг/л и 3% - ≥ 10 мг/л.

При проведении линейного регрессионного анализа выявлена статистически значимая взаимосвязь уровня вч-СРБ с возрастом ($r=0,15$, $p=0,002$), индексом массы тела (ИМТ, $r=0,41$, $p<0,0001$), систолическим АД (САД, $r=0,21$, $p=0,00002$), диастолическим АД (ДАД, $r=0,20$, $p<0,001$), ЧСС ($r=0,13$, $p=0,01$), СОЭ ($r=0,28$, $p=0,0001$), общим холестерином ($r=0,14$, $p=0,01$). При анализе множественной линейной регрессионной модели (включены все перечисленные признаки) статистически значимая взаимосвязь обнаружена с ИМТ ($p<0,0001$) и СОЭ ($p=0,0001$).

У лиц с ожирением и у лиц с избыточной массой тела уровень вч-СРБ статистически значимо ($p=0,0001$) выше (1,84 мг/л [1,27;3,11] и 1,23 мг/л [0,68;2,11], соответственно) по сравнению с лицами с нормальным ИМТ (0,52 мг/л [0,32;0,98]). Уровень вч-СРБ статистически значимо выше у пациентов с наличием абдоминального ожирения (1,77 мг/л [1,07;2,69]) по сравнению с лицами с его отсутствием (0,67 мг/л [0,38;1,35], $p<0,0001$), у пациентов с АГ (1,49 мг/л [0,79;2,62]) по сравнению с лицами с нормальным АД (0,86 мг/л [0,42;1,69], $p<0,0001$).

В зависимости от наличия факторов сердечно-сосудистого риска и факторов, способных повлиять на уровень вч-СРБ, частота

встречаемости вч-СРБ повышенных уровней вч-СРБ ≥ 2 мг/л в выбранной когорте лиц различалась (таблица 1).

Таблица 1.

Встречаемость вч-СРБ ≥ 2 мг/л у обследованных лиц в зависимости от наличия факторов сердечно-сосудистого риска и факторов, способных повлиять на его уровень (n=427)

Фактор	Наличие фактора	Отсутствие фактора	P-value
Курение, n (%)	28,9	25,6	0,51
АГ, n (%)	37,5	17,6	0,000001
Ожирение I-III степени, n (%)	44,1	20,4	0,000001
Абдоминальное ожирение, n (%)	40,3	16,6	0,000001
Повышение общего холестерина $> 4,9$ ммоль/л, n (%)	28,5	19,4	0,12
Повышение глюкозы плазмы крови натощак $> 5,6$ ммоль/л, n (%)	30,3	25	0,23
Частые ОРВИ в анамнезе, n (%)	40,7	24,9	0,01
Болезни пародонта, n (%)	34,7	25,9	0,19
<i>Примечания: n – число пациентов; % - число пациентов относительно выбранного параметра или общего количества.</i>			

Данные, представленные в таблице, свидетельствуют о том, что частота встречаемости вч-СРБ ≥ 2 мг/л была статистически значимо выше у пациентов с АГ (на 19,9%), чем у лиц без АГ; с наличием ожирения (на 23,7%), чем без ожирения; с наличием абдоминального ожирения (на 23,7%), чем без него; с наличием частых ОРВИ в анамнезе (на 15,8%), чем с их отсутствием. При этом стоит отметить, что у лиц с АГ без ожирения уровень вч-СРБ и встречаемость вч-СРБ ≥ 2 мг/л статистически значимо выше на 0,26 мг/л ($p=0,002$) и на 12,1% ($p=0,02$) по сравнению с лицами без ожирения и АГ. Также, уровни вч-СРБ ≥ 2 мг/л были ассоциированы с частыми ОРВИ в анамнезе и при построении однофакторной логистической регрессионной модели (ОШ 2,1, 95% ДИ 1,2-3,7; $p=0,02$).

При построении многофакторной регрессионной модели с учётом возрастной категории пациентов, пола и всех факторов риска, выявлено, что уровни вч-СРБ ≥ 2 мг/л статистически значимо ассоциированы с абдоминальным ожирением (ОШ 2,28; 95% ДИ 1,23-4,24; $p=0,01$) и АГ (ОШ 1,91; 95% ДИ 1,11-3,31; $p=0,02$), что может указывать на тот факт, что хроническое системное воспаление является одним из патогенетических факторов развития метаболического синдрома (МС) у лиц молодого и среднего возраста.

Частота выявления повышенного уровня вч-СРБ ≥ 2 мг/л была сопоставимой и относительно высокой как среди мужчин, так и женщин (26,6% и 28,8%, соответственно, $p=0,69$). Большинство значений находилось в пределах от 2 мг/л до < 5 мг/л (в 88,3% случаев у мужчин и в 81% случаев у женщин, $p=0,47$). В подгруппе некурящих лиц без АГ и ожирения ($n=97$) уровень вч-СРБ статистически значимо выше ($p=0,0001$) у лиц мужского пола (0,80 мг/л [0,48;1,40]) по сравнению с женщинами (0,37 мг/л [0,31;0,48], $p=0,0001$). Вч-СРБ ≥ 2 мг/л выявлен у 16,2% мужчин и у 3,5% женщин ($p=0,07$). Так как вч-СРБ ≥ 2 мг/л преимущественно ассоциирован с наличием диагноза АГ и абдоминального ожирения по регрессионной модели, между лицами мужского и женского пола проводилось сравнение ассоциации этих факторов (АГ и абдоминальное ожирение) с повышением вч-СРБ. В результате среди женщин ассоциация была сильнее как для АГ, так и для абдоминального ожирения, по сравнению с лицами мужского пола: связь вч-СРБ с АГ у женщин ОШ 4,4 (95% ДИ 1,01-19,003; $p=0,04$), у мужчин ОШ 1,8 (95% ДИ 1,1-3,01; $p=0,02$); связь вч-СРБ с абдоминальным ожирением у женщин ОШ 15,2 (95% ДИ 3,4-67,6; $p=0,0003$), у мужчин ОШ 2,1 (95% ДИ 1,3-3,4; $p=0,01$).

Уровень вч-СРБ у лиц в возрасте 40-55 лет статистически значимо выше, чем у лиц в возрасте 30-39 лет (1,30 мг/л [0,62;2,36] против 0,98 мг/л [0,48;1,84], $p=0,003$). Встречаемость повышения концентрации вч-СРБ в сыворотке крови ≥ 2 мг/л была относительно высокой и составляла 21,3% в возрастной группе 30-39 лет и 30,9% - в группе 40-55 лет ($p=0,03$).

У обследованных лиц, занятых на производстве, уровень вч-СРБ статистически значимо выше (на 0,41 мг/л), чем в группе обследованных работников административного звена (1,25 мг/л [0,62;2,19] против 0,84 мг/л [0,47;1,70], $p=0,003$). Данная закономерность сохранялась статистически значимой и при исключении из анализа лиц с ожирением/абдоминальным ожирением (производственники 0,78 мг/л [0,45;1,51], администраторы 0,52 мг/л [0,34;0,92], $p=0,02$). В группе администраторов и в группе производственников обнаружена статистически значимая связь между уровнем вч-СРБ и АГ (соответственно: ОШ 2,6; 95% ДИ 1,2-5,4; $p=0,01$ и ОШ 1,3; 95% ДИ 1,04-1,73; $p=0,02$).

Чтобы определить, что вч-СРБ действительно может являться биомаркером сердечно-сосудистого риска у лиц молодого и среднего возраста, была проанализирована стабильность его медианных концентраций в динамике (таблица 2).

Таблица 2.

Уровни вч-СРБ (мг/л) среди обследованных лиц в динамике

Группа	Визит 1 n=169	Визит 2 n=169	P-value
Общая группа, n=169	1,25 [0,61;2,33]	1,17 [0,59;1,96]	0,68
Мужчины, n=154	1,24 [0,64;2,33]	1,23 [0,59;1,91]	0,59
Женщины, n=15	1,30 [0,37;2,36]	0,99 [0,42;2,33]	0,39
Лица в возрасте 30-39 лет, n=67	1,05 [0,53;1,84]	0,87 [0,53;1,79]	0,79
Лица в возрасте 40-55 лет, n=102	1,38 [0,68;2,64]	1,33 [0,65;2,29]	0,80

Примечания: данные в квадратных скобках указаны в виде медианы (Me) и межквартильного размаха (25-й и 75-й процентиль); n – число пациентов

В результате, вч-СРБ демонстрировал стабильность в динамике, что подтверждает тот факт, что вч-СРБ может быть использован в качестве маркера сердечно-сосудистого риска в группе лиц молодого и среднего возраста (30-55 лет). Кроме того, повышенный уровень вч-СРБ ≥ 2 мг/л оставался стабильным в течении 12 месяцев наблюдения как в общей группе ($p=0,16$), так и в подгруппах по полу (среди мужчин – $p=0,19$; среди женщин – $p=0,39$) и возрасту (среди лиц 30-39 лет – $p=0,81$; среди лиц 40-55 лет – $p=0,06$). Также, стоит отметить, что у лиц с исходным вч-СРБ ≥ 2 мг/л АГ развивалась на 17,7% чаще по сравнению с лицами, имеющими исходно вч-СРБ < 2 мг/л ($p=0,02$).

Проведено сравнение стратификации категорий риска по шкалам относительного риска (ESC, 2016), SCORE и относительной категории риска по уровню вч-СРБ (рисунок 1).

Шкала относительного риска (возраст от 30 до 39 лет)	Шкала относительной категории риска по уровню вч-СРБ		Шкала SCORE (возраст от 40 до 55 лет)
N=84 Низкий риск	58,3%	низкий риск 52,9%	N=70 Низкий риск
	33,3%	средний риск 30%	
	8,4%	высокий риск 17,1%	
N=93 Средний риск	49,5%	низкий риск 39,8%	N=128 Средний риск
	38,7%	средний риск 45,3%	
	11,8%	высокий риск 14,9%	
N=7 Высокий риск	14,3%	низкий риск 26,7%	N=30 Высокий риск
	57,1%	средний риск 43,3%	
	28,6%	высокий риск 30%	
		низкий риск 14,3%	N=7 Очень высокий риск
		средний риск 28,6%	
		высокий риск 57,1%	

Рисунок 1. Сравнение стратификации категорий риска по шкалам.

Среди пациентов с низким риском 8,4% лиц в возрасте 30-39 лет и 17,1% лиц в возрасте 40-55 лет имели высокий риск согласно стратификации риска по уровню вч-СРБ, а 33,3% и 30%, соответственно, - средний. Среди пациентов со средним риском, согласно традиционным используемым шкалам – 11,8% лиц в возрасте 30-39 лет и 14,9% в возрасте 40-55 лет имели высокий риск согласно стратификации риска по уровню вч-СРБ.

Результаты генотипирования на полиморфизмы гена *CYP2C19* (*CYP2C19*2* и *CYP2C19*3*)

Из подгруппы *CYP2C19*2* (rs4244285) 79,3% испытуемых были гомозиготны по аллелю дикого типа *CYP2C19*1/*1* (GG), 17,2% - гетерозиготны по аллелю *CYP2C19*1/*2* (GA) и 3,5% - гомозиготны по мутантному аллелю *CYP2C19*2/*2* (AA). Из подгруппы *CYP2C19*3* (rs4986893) только один человек (1,7%) был гетерозиготен по мутантному аллелю *CYP2C19*1/*3* (GA), все остальные пациенты (98,3%) - гомозиготны по аллелю дикого типа *CYP2C19*1/*1* (GG). Сочетания генотипов AA и GA, GA и GA для каждого из однонуклеотидных полиморфизмов не отмечено. Частота мутантного аллеля *CYP2C19* (A) в исследуемой популяции составила 22,4%. Распределение полиморфизмов rs4244285 и rs4986893 гена *CYP2C19* находилось в равновесии Харди-Вайнберга ($\chi^2=0,01$, $p=0,92$; и $\chi^2=0,02$, $p=0,89$, соответственно). Пациенты, имеющие мутантные аллели по rs4244285, были сходны по возрасту, полу и ИМТ по сравнению с носителями аллеля дикого типа. Из-за малого количества человек с генотипом GA, сравнение групп по полиморфизму *CYP2C19*3* (rs4986893) не проводилось. С целью проведения сравнительного анализа, все пациенты с мутантным аллелем A по *CYP2C19* (rs4244285) были объединены в одну группу.

Исходные уровни вч-СРБ у лиц с генотипом GG и наличием мутантного аллеля (GA и AA) статистически значимо не различались (1,15 мг/л [0,64;2,17] против 1,11 мг/л [0,54;2,44] соответственно, $p=0,92$). Встречаемость повышенных уровней вч-СРБ ≥ 2 мг/л также статистически значимо не отличалась между подгруппами (30,4% против 33,3%, $p=0,55$). С другой стороны, в подгруппе с нормальными уровнями вч-СРБ (<2 мг/л) встречаемость генотипа GA

или АА составила 20%, а в подгруппе с повышенным уровнем вч-СРБ ≥ 2 мг/л – 22,2% (различия статистически не значимы, $p=0,55$).

Среди лиц с наличием мутантного аллеля по сравнению с лицами, являющимися гомозиготными по аллелю дикого типа, чаще имело место наличие диагноза АГ (58,3% против 30,4%, $p=0,07$). Из числа тех пациентов, у которых диагноз АГ отсутствовал и не было обнаружено повышения АД ≥ 140 и/или 90 мм рт.ст. на ПМО, частота выявления высокого нормального АД (130-139 и/или 85-89 мм рт.ст.) была статистически значимо выше в подгруппе пациентов с наличием мутантного аллеля по сравнению с носителями аллеля дикого типа (40% и 0%, соответственно, $p=0,02$). Уровень САД у лиц с генотипом GA или AA был также статистически значимо выше на 10 мм рт. ст., чем у лиц с генотипом GG (130 [122,5;135] и 120 [110;120] мм рт.ст., соответственно; для ДАД - 87,5 [80;90] и 80 [70;90] мм рт.ст., соответственно ($p=0,05$)).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведен анализ значимости определения уровня вч-СРБ как маркера сердечно-сосудистого риска у 427 лиц молодого и среднего возраста без хронических воспалительных заболеваний рецидивирующего течения и сердечно-сосудистых событий в анамнезе, проходящих ПМО. Поставлены и решены задачи, связанные со стабильностью и воспроизводимостью как медианных, так и повышенных уровней вч-СРБ, а также с оценкой взаимосвязи между вч-СРБ, традиционными факторами риска и факторами, способными повлиять на его уровень (генетические факторы, профессия, частые ОРВИ в анамнезе, заболевания пародонта), и клинической ценностью совместного использования традиционных шкал оценки риска и шкалы относительной категории риска по уровню вч-СРБ при ПМО. Доказано, что вч-СРБ является стабильным маркером сердечно-сосудистого риска в данной категории пациентов, и его использование на практике повышает эффективность раннего выявления АГ и метаболических нарушений у практически здоровых лиц. Кроме того, полученные результаты позволяют предположить причинную роль хронического системного воспаления в развитии гипертонии, что потребует пересмотра алгоритма диагностических и профилактических мероприятий в структуре первичной кардиопрофилактики.

ВЫВОДЫ

1. У обследованных лиц в возрасте 30-55 лет без хронических воспалительных заболеваний рецидивирующего течения и предшествующих сердечно-сосудистых событий, проходящих периодический медицинский осмотр, повышение уровня вч-СРБ ≥ 2 мг/л встречалось в 26,9% случаев, у большинства испытуемых (87%) значения вч-СРБ находились в пределах от 2 до 5 мг/л.

2. У обследованных лиц установлена статистически значимая ($p < 0,05$) линейная взаимосвязь уровней вч-СРБ с индексом массы тела ($r=0,53$, $p < 0,0001$). Повышение уровня вч-СРБ ≥ 2 мг/л статистически значимо ассоциировано с традиционными факторами сердечно-сосудистого риска - с артериальной гипертензией ($p=0,02$) и абдоминальным ожирением ($p=0,01$) и с частыми острыми респираторными вирусными инфекциями в анамнезе ($p=0,02$). В подгруппе некурящих лиц без артериальной гипертензии и ожирения уровень вч-СРБ статистически значимо выше ($p=0,0001$) у лиц мужского пола по сравнению с женщинами.

3. У обследованных лиц, занятых на производстве, уровень вч-СРБ статистически значимо выше, чем в группе обследованных работников административного звена (1,25 мг/л [0,62;2,19] против 0,84 мг/л [0,47;1,70], $p=0,003$), Данная закономерность сохранялась статистически значимой и при исключении из анализа лиц с ожирением. В группе администраторов и в группе производственников обнаружена статистически значимая связь между уровнем вч-СРБ и артериальной гипертензией (соответственно: ОШ 2,6; 95% ДИ 1,2-5,4; $p=0,01$ и ОШ 1,3; 95% ДИ 1,04-1,73; $p=0,02$).

4. Уровни вч-СРБ у лиц молодого и среднего возраста стабильны и воспроизводимы в динамике, что позволяет использовать вч-СРБ в качестве маркера сердечно-сосудистого риска в рамках периодических медицинских осмотров.

5. Добавление оценки относительной категории риска по уровню вч-СРБ к шкале относительного риска (ESC, 2016) и шкале SCORE позволяет при проведении периодического медицинского осмотра повысить эффективность выявления лиц молодого и среднего возраста, имеющих высокий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний.

6. В обследованной когорте лиц частота однонуклеотидных полиморфизмов *CYP2C19*2* и *CYP2C19*3* была невысокой: из подгруппы *CYP2C19*2* (rs4244285) 3,5% были гомозиготны по мутантному аллелю *CYP2C19*2/*2* (AA), 17,2% - гетерозиготны по мутантному аллелю *CYP2C19*1/*2* (GA), а 79,3% - гомозиготны по аллелю дикого типа *CYP2C19*1/*1* (GG); из подгруппы *CYP2C19*3* (rs4986893) 1,7% были гетерозиготны по мутантному аллелю *CYP2C19*1/*3* (GA) и 98,3% - гомозиготны по аллелю дикого типа *CYP2C19*1/*1* (GG); взаимосвязи между уровнем вч-СРБ и наличием мутантного аллеля по полиморфизму *CYP2C19*2* (rs4244285) не выявлено.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При проведении ПМО врачу-терапевту целесообразно назначать определение вч-СРБ всем лицам молодого и среднего возраста без хронических воспалительных заболеваний и предшествующих сердечно-сосудистых событий, так как известно, что вч-СРБ может быть использован как маркер сердечно-сосудистого риска, при этом следует обращать внимание на повышение уровня вч-СРБ ≥ 2 мг/л, и его сочетания с АГ, абдоминальным ожирением и профессией работника, в особенности, связанной с административной работой.

2. Использование шкалы относительной категории риска по уровню вч-СРБ (АНА/CDC, 2003) в дополнение к традиционным шкалам относительного (ESC, 2016) и абсолютного сердечно-сосудистого риска позволит врачу-терапевту при периодическом осмотре лиц в возрасте 30-55 лет более точно стратифицировать риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и выработать более оптимальную тактику их дальнейшего ведения.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Учитывая высокую встречаемость хронического системного воспаления у лиц молодого и среднего возраста, необходимы исследования, направленные на разработку лечебных мероприятий с целью профилактики развития ССЗ.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Полякова, О.А. Роль высокочувствительного С-реактивного белка при проведении периодических медицинских осмотров работников газовой промышленности / О.А. Полякова, А.А. Кириченко // X

конференция молодых ученых РМАНПО с международным участием «Трансляционная медицина: возможное и реальное»: материалы конференции. – Москва: ФГБОУ ДПО РМАНПО, 2019. – С. 248 – 250.

2. **Полякова, О.А.** Изменчивость уровней высокочувствительного С-реактивного белка у практически здоровых работающих женщин / **О.А. Полякова, А.А. Кириченко** // Приложение к журналу Терапия: сборник тезисов XV национального конгресса терапевтов. – Москва: ООО «КСТ Интерфорум», 2020. – С. 65. ИФ - 0,625.

3. **Полякова, О.А.** Значимость определения уровней высокочувствительного С-реактивного белка у работающих мужчин молодого и среднего возраста без предшествующих сердечно-сосудистых событий / **О.А. Полякова, А.А. Кириченко** // Приложение к журналу Терапия: сборник тезисов XV национального конгресса терапевтов. – Москва: ООО «КСТ Интерфорум», 2020. – С. 65 – 66. ИФ - 0,625.

4. **Полякова, О.А.** Встречаемость повышенных уровней высокочувствительного С-реактивного белка и их стабильность в динамике у здоровых мужчин молодого и среднего возраста, проходящих периодический медицинский осмотр / **О.А. Полякова** // Приложение к журналу Терапия: сборник тезисов XV национального конгресса терапевтов. – Москва: ООО «КСТ Интерфорум», 2020. – С. 119. ИФ - 0,625.

5. **Полякова, О.А.** С-реактивный белок – маркер сердечно-сосудистого риска у здоровых лиц молодого и среднего возраста / **О.А. Полякова, А.А. Кириченко** // XI конференция молодых ученых РМАНПО с международным участием «Трансляционная медицина: возможное и реальное»: материалы конференции. – Москва: ФГБОУ ДПО РМАНПО, 2020. – С. 213 – 215.

6. Кириченко А.А. С-реактивный белок и сердечно-сосудистые заболевания / А. А. Кириченко, **О.А. Полякова** // Поликлиника. – 2020. – № 6. – С. 50-53. ИФ – 0,377.

7. **Кириченко, А.А.** Уровни высокочувствительного С-реактивного белка у работающих мужчин молодого и среднего возраста / **А.А. Кириченко, О.А. Полякова, И.Н. Дубовская** // Consilium Medicum. – 2021. – Т. 23, № 1. – С. 99 – 102. ИФ - 0,753.

8. **Полякова, О.А.** Уровни высокочувствительного С-реактивного белка у лиц молодого и среднего возраста и их связь с

артериальной гипертензией / О.А. Полякова, А.А. Кириченко, И.А. Бородин // Медицинский алфавит. – 2021. – №. 1. – С. 44 – 48. ИФ - 0,500.

9. Полякова, О.А. Ассоциация уровней высокочувствительного С-реактивного белка с традиционными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний у лиц молодого и среднего возраста / **О.А. Полякова, А.А. Кириченко // XII конференция молодых ученых РМАНПО с международным участием «Трансляционная медицина: возможное и реальное»: материалы конференции. – Москва: ФГБОУ ДПО РМАНПО, 2021. – С. 190 – 192.**

10. Полякова, О.А. Анализ взаимосвязи между уровнем высокочувствительного С-реактивного белка и факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний у лиц молодого и среднего возраста / **О.А. Полякова, А.А. Кириченко, А.И. Кочетков // Медицинский алфавит. – 2021. - № 23. – С. 58 – 65. ИФ – 0,500.**

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	–	артериальная гипертензия
АД	–	артериальное давление
БЦА	–	брахиоцефальные артерии
ВАК	–	Высшая аттестационная комиссия
Вч-СРБ	–	высокочувствительный С-реактивный белок
ДАД	–	диастолическое артериальное давление
ДИ	–	доверительный интервал
ИМТ	–	индекс массы тела
МС	–	метаболический синдром
ООО	–	общество с ограниченной ответственностью
ОРВИ	–	острые респираторные вирусные инфекции
ОСА	–	общая сонная артерия
ОШ	–	отношение шансов
ПМО	–	периодический медицинский осмотр
РГ	–	реактивная гиперемия
РФ	–	Российская Федерация
САД	–	систолическое артериальное давление
СОЭ	–	скорость оседания эритроцитов
ССЗ	–	сердечно-сосудистые заболевания
США	–	Соединенные Штаты Америки
УЗИ	–	ультразвуковое исследование
ЧСС	–	частота сердечных сокращений
ЭКГ	–	электрокардиография
SCORE	–	Systematic COronary Risk Evaluation

