

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
дополнительного профессионального образования  
«Российская медицинская академия непрерывного профессионального  
образования»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

*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

Диссертационная работа на соискание учёной степени  
кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор  
Кириченко Андрей Аполлонович

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор  
Остроумова Ольга Дмитриевна

Москва – 2021

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>ВВЕДЕНИЕ</b> .....	4
<b>ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ</b> .....	15
1.1 С-реактивный белок - структура, функции и методы определения .....	15
1.2 Воспаление и высокочувствительный С-реактивный белок в структуре сердечно-сосудистых заболеваний.....	19
1.2.1 Роль воспаления и инфекционных факторов в патогенезе атеросклероза .....	19
1.2.2. Связь генетических факторов с воспалением и сердечно-сосудистым риском.....	22
1.2.3 Высокочувствительный С-реактивный белок – биомаркер сердечно-сосудистого риска24	
1.2.4 Исследования медикаментозного влияния на высокочувствительный С-реактивный белок в первичной профилактике ССЗ .....	36
1.2.5 Исследования роли высокочувствительного С-реактивного белка и медикаментозного влияния на его уровни в рамках вторичной кардиопрофилактики .....	39
1.2.6 Связь высокочувствительного С-реактивного белка с метаболическим синдромом и сахарным диабетом в первичной профилактике ССЗ.....	45
<b>ГЛАВА 2. МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ</b> .....	48
2.1 Дизайн исследования .....	48
2.2 Методы исследования.....	51
2.2.1 Общеклинические методы исследования .....	51
2.2.2 Ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий .....	55
2.2.3 Метод диагностики дисфункции эндотелия с помощью пробы с реактивной гиперемией на плечевой артерии.....	56
2.2.4 Лабораторные методы исследования .....	57
2.3 Характеристика обследованных лиц, включенных в исследование .....	59
2.4 Статистический анализ данных .....	63
<b>ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ</b> .....	65
3.1 Распределение исходных уровней вч-СРБ и частота их повышения.....	65
у лиц, проходящих ПМО .....	65
3.2 Оценка взаимосвязи между исходным уровнем вч-СРБ и клиническими характеристиками лиц, включенных в исследование .....	65
3.2.1 Анализ взаимосвязи между исходным уровнем вч-СРБ и факторами риска ССЗ в общей группе обследованных лиц.....	67
3.2.2 Уровень вч-СРБ и его связь с факторами риска ССЗ в зависимости от пола .....	76
3.2.3 Анализ влияния возраста на уровень вч-СРБ .....	81
3.3 Уровни вч-СРБ и особенности их связи с факторами риска ССЗ .....	86
у лиц, обследованных в динамике .....	86
3.4 Оценка стабильности и воспроизводимости уровней вч-СРБ в динамике у обследованных	

лиц.....	96
3.5 Особенности уровней вч-СРБ и их связи с артериальной гипертензией.....	98
у обследованных лиц .....	98
3.5.1. Оценка взаимосвязи наличия/отсутствия АГ на первом визите с уровнем вч-СРБ у обследованных лиц .....	98
3.5.2. Оценка развития АГ в динамике у обследованных лиц .....	104
3.6 Особенности стратификации относительной категории риска ССЗ.....	108
по уровню вч-СРБ .....	108
3.7 Уровни вч-СРБ у обследованных лиц в зависимости от профессии .....	110
3.8 Результаты УЗИ БЦА и пробы с реактивной гиперемией на плечевой артерии, и их связь с уровнем вч-СРБ у обследованных лиц.....	113
3.9. Встречаемость полиморфизмов <i>CYP2C19*2</i> , <i>CYP2C19*3</i> и их связь с уровнем вч-СРБ и с наличием факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний в группе обследованных лиц.....	117
<b>ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ .....</b>	<b>123</b>
<b>ВЫВОДЫ.....</b>	<b>136</b>
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....</b>	<b>138</b>
<b>ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....</b>	<b>139</b>
<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ .....</b>	<b>140</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	<b>142</b>
<b>ПРИЛОЖЕНИЯ .....</b>	<b>166</b>

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы диссертации

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются серьезной проблемой общественного здравоохранения во всем мире [92]. Распространённость ССЗ в Российской Федерации (РФ) неуклонно растёт: по данным Росстата за 2018 год заболеваемость достигала 4,8 миллионов человек, а за 2019 год – уже 5,1 миллионов [38]. Среди трудоспособного населения болезни системы кровообращения также являются и ведущей причиной смертности и инвалидизации, что влечет за собой значительные затраты на здравоохранение и отрицательно сказывается на экономическом благополучии страны в целом [11]. Вместе с тем, сердечно-сосудистые события все чаще встречаются у лиц молодого и среднего возраста [28, 48], поэтому усилия, направленные на раннее выявление факторов риска и начальных признаков ССЗ, становятся одной из приоритетных задач первичной кардиопрофилактики [11].

Существует несколько основных направлений профилактической помощи трудоспособному населению – диспансеризация и периодические медицинские осмотры (ПМО) [50]. Последние имеют ряд особенностей, так как обязательны к прохождению и ориентированы не только на принятие решения о профессиональной пригодности работника, но и на раннее выявление признаков хронических неинфекционных заболеваний, в частности, ССЗ [45, 50]. В связи с этим, ПМО рассматриваются, как важный инструмент здравоохранения по снижению заболеваемости и смертности от ССЗ среди лиц как молодого, так и среднего возраста [33]. Однако, перечень лабораторно-инструментального обследования, оценка относительного и абсолютного сердечно-сосудистого риска по шкалам, не всегда позволяют точно определить категорию риска развития ССЗ, потому что учитывается лишь часть от всех необходимых факторов риска [47], и лица, проходящие ПМО, как правило, склонны скрывать и не предъявлять жалоб на состояние своего здоровья [46]. Также, не все происходящие ССЗ у лиц трудоспособного возраста можно объяснить традиционными факторами [17, 34]. В связи с этим, поиск объективных и эффективных диагностических инструментов, которые помогут выделять группы лиц, уже нуждающихся в профилактических мероприятиях, является актуальным.

В настоящее время наиболее перспективным направлением со стороны как первичной, так и вторичной кардиопрофилактики, рассматривается изучение хронического системного воспаления и методов воздействия на него [180, 232], так как воспаление лежит в основе не только атеросклеротического процесса и, как следствие, атеросклеротических ССЗ [160, 252], метаболических нарушений, но и в развитии раннего сосудистого старения, ремоделирования сосудистой стенки (повышение её жёсткости), приводящего к подъёму артериального давления

(АД), замыкающего порочный патогенетический круг [15, 39]. Безусловно, выраженность хронического воспаления зависит от многих факторов, в том числе от баланса противо- и провоспалительных систем [12]. 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 [64]. В ряде работ показано, что лица, имеющие полиморфные варианты гена *CYP2C19*, имеют более высокий риск ССЗ [64, 70, 71, 161, 167, 271].

В Российских, Европейских и Американских клинических рекомендациях по первичной профилактике ССЗ (2018 г., 2016 г. и 2019 г., соответственно) [11, 51, 53] подчеркивается важность дальнейшего изучения и использования лабораторных биомаркеров, которые могут быть как самостоятельными факторами риска, так и дополняющими традиционные факторы. 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) [20, 22, 242]. 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 АД, и единственным биомаркером, дополняющим прогностическую ценность к традиционным факторам риска [13, 118]. Кроме того, появляется все больше работ, свидетельствующих и о непосредственном участии вч-СРБ в атерогенезе [99]. 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.

Необходимость детального исследования хронического воспаления, идентифицируемого вч-СРБ, определяется и тем, что медикаментозное влияние на выраженность воспалительного процесса подтвердило свою эффективность с точки зрения снижения рисков развития будущих сердечно-сосудистых событий [24, 25, 55, 61]. Так, рандомизированные исследования, проведенные в рамках первичной кардиопрофилактики, показали, что препараты статинового ряда снижают уровень вч-СРБ, а величина снижения уровня вч-СРБ пропорциональна снижению риска ССЗ, причём даже несмотря на значительное снижение уровня атерогенных липидов, многие пациенты из-за сохраняющегося повышения вч-СРБ по-прежнему были подвержены повышенному риску [55]. В связи с этим, «остаточный воспалительный риск» стал рассматриваться, как фармакологическая мишень, а вч-СРБ - как специфичный и чувствительный маркер эффективности лечения [229]. В 2017 году были опубликованы результаты исследования «the Canakinumab ANtiinflammatory Thrombosis Outcome Study»

(CANTOS) - изучение противовоспалительных эффектов ингибитора интерлейкина-1 $\beta$  (цитокина, влияющий на синтез С-реактивного белка в печени), которые показали, что прямое уменьшение воспаления снижало частоту сердечно-сосудистых событий и смертности, не зависящих от холестерина липопротеинов низкой плотности, у пациентов с перенесённым инфарктом миокарда [61]. Наряду с этим исследованием, также были инициированы и другие широкомасштабные клинические проекты, направленные на поиски перспектив противовоспалительной терапии в рамках вторичной кардиопрофилактики: «the Cardiovascular Inflammation Reduction Trial» (CIRT, низкие дозы метотрексата), «the Colchicine Cardiovascular Outcomes Trial» (COLCOT, колхицин), «the Low Dose Colchicine for Secondary Prevention of Cardiovascular Disease 2» (LoDoCo2, комбинация колхицина с метотрексатом), «the Targeting Inflammation Using Salsalate in CardioVascular Disease» (TINSAL-CVD, салсалат), исследования по аллопуринолу, тоцилизумабу, сарилумабу, анакинре и MLN1202. Некоторые из них продолжают до сих пор. Вместе с тем, показания к ранней противовоспалительной терапии у пациентов с отсутствием или наличием в анамнезе перенесённых сердечно-сосудистых событий ещё до конца не определены.

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 проблемы**

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, проведённых в РФ, из анализа не исключались пациенты с хроническими воспалительными заболеваниями рецидивирующего течения, ССЗ, в том числе перенесёнными сердечно-сосудистыми событиями, а также принимающие лекарственные средства, влияющие на уровень вч-СРБ (нестероидные противовоспалительные препараты, контрацептивы, статины), в связи с чем истинная распространённость повышенных уровней вч-СРБ у лиц молодого и среднего возраста в российской популяции до конца не установлена [5, 10, 16, 29, 35]. 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 [5, 10, 16, 29, 35].

Поэтому в Российских национальных рекомендациях по кардиоваскулярной профилактике (2017 г.) [11] подчёркивается 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 [16, 23].

Имеются сведения, что между вч-СРБ и сердечно-сосудистым риском, определяемым по шкале «Systemic coronary risk evaluation» (SCORE), существует статистически значимая связь [23]. 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) [196] в дополнение к стандартным шкалам оценки сердечно-сосудистого риска (шкала относительного риска (European Society of Cardiology; ESC, 2016) [51] и шкала SCORE [11]) 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 [94, 118, 173, 223]. В Американских клинических рекомендациях по первичной профилактике ССЗ (American College of Cardiology/American Heart Association; ACC/АНА, 2019) [53] за повышенный уровень вч-СРБ принимают значения  $\geq 2$  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.

### Методология исследования

Теоретической базой диссертационной работы явились исследования отечественных и зарубежных ученых, изучающих роль не только вч-СРБ как маркера сердечно-сосудистого риска, но и самого хронического системного воспаления в структуре ССЗ. А в качестве теоретической основы была принята воспалительная теория атеросклероза и теория преждевременного старения сосудов (с английского EVA – early vascular aging).

Методологическая база исследования представляла собой комплексное оценивание исходных и повторных клинических, инструментальных, лабораторных данных пациентов молодого и среднего возраста без хронических воспалительных заболеваний рецидивирующего течения и перенесённых сердечно-сосудистых событий при проведении ПМО.

**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.

**Методы исследования,** используемые в работе, включали:

- клинические (осмотры специалистов), инструментальные (электрокардиография (ЭКГ), рентгенография органов грудной полости, исследование функции внешнего дыхания методом спирометрии) и лабораторные (клинический, биохимический анализ крови, общий анализ мочи с микроскопией мочевого осадка) методы;
- метод иммунотурбодиметрии с усилением на латексе для определения концентраций вч-СРБ;
- метод ультразвукового исследования (УЗИ) толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ) в области бифуркации общих сонных артерий (ОСА) и дисфункции эндотелия с проведением пробы реактивной гиперемии (РГ) на плечевой артерии (другое название – манжеточная проба);
- метод полимеразной цепной реакции в реальном времени для определения полиморфизмов *CYP2C19\*2*, *CYP2C19\*3*;
- статистический метод, включающий элементы параметрической и непараметрической описательной статистики, корреляционный, линейный и логистический регрессионный анализы.

### **Научная новизна результатов исследования**

Впервые на выборке, превышающей по мощности схожее по дизайну исследование (Т.В. Блинова и др., 2016) [10], доказано, что концентрации вч-СРБ и его повышенный уровень  $\geq 2$  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  $\geq 2$  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  $\geq 2$  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) [196] в дополнение к шкале относительного риска (ESC, 2016) [51] для лиц в возрасте 30-39 лет и шкале SCORE [11] 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. Также, данные выводы способны привлечь интерес к дальнейшему изучению роли воспаления в развитии гипертонии.

В соответствии с обновленными Американскими рекомендациями по первичной профилактике ССЗ (ACC/АНА, 2019) [53] 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 (АНА/CDC, 2003) [196] в дополнение к шкале относительного риска (ESC, 2016) [51] или шкале SCORE [11] 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.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Диссертация соответствует формуле специальности 3.1.18. – «Внутренние болезни (медицинские науки)», охватывающей изучение диагностики, прогноза и профилактики заболеваний внутренних органов. Область исследования включает совершенствование лабораторного обследования пациентов, проводимого в рамках ПМО, с целью повышения эффективности раннего выявления факторов риска ССЗ и последующих профилактических мероприятий, что соответствует п. № 3 - «Совершенствование лабораторных, инструментальных и других методов обследования терапевтических больных, совершенствование диагностической и дифференциальной диагностики болезней внутренних органов» и п. № 5 – «Совершенствование и оптимизация лечебных мероприятий и профилактики возникновения или обострения заболеваний внутренних органов».

### **Основные научные 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  $\geq 2$  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 состояния сосудистого русла, рентгенография органов грудной полости, 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.

### **Внедрение результатов исследования в практику и учебный процесс**

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 научных 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.).

### **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 ОСА и пробы с 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.

### **Объём 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 источников и 221 зарубежный.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1 С-реактивный белок - структура, функции и методы определения

Согласно триаде Герлаха при альтерации тканей запускается механизм воспалительной реакции, при котором происходит активация иммунокомпетентных клеток, высвобождение медиаторов воспаления и усиление синтеза белков острой фазы, регулируемого глюкокортикоидами, анафилотоксинами и цитокинами [44]. Условно, медиаторы воспаления можно разделить на четыре основные группы, каждая из которой выполняет свою уникальную функцию [49]:

1. факторы роста (инсулин, фактор роста тромбоцитов, фибробластов, гепатоцитов и др.);
2. глюкокортикоиды;
3. gp130-связывающие цитокины или группа интерлейкина-6 (интерлейкин-11, интерлейкин-27, онкостатин и др.);
4. группа интерлейкина-1 (интерлейкин-1 $\alpha$ , интерлейкин-1 $\beta$ , интерлейкин-18, факторы некроза опухолей).

Факторы роста и глюкокортикоиды модулируют действие цитокинов, а цитокины из третьей и четвертой группы способны активировать гены, отвечающие за инициацию воспалительного каскада [2].

Особую роль в воспалительной реакции играют белки острой фазы. Всего насчитывается около 30 основных белков, которые в зависимости от скорости реагирования и прироста концентрации можно разделить на главные (увеличение в первые 6-12 часов воспаления в 100-1000 раз), умеренные (увеличение в 2-5 раз в течении первых суток) и слабые (прирост концентрации в сыворотке крови на 20-60% за 48 часов) [2]. Наиболее многочисленная группа из этих протеинов относится к семейству «пентраксинов». Большинству представителей семейства свойственна функция белков-лектинов, которые способны связывать углеводные остатки на поверхности клеток [248]. Именно благодаря этой функции, в 1930 году был открыт один из главных представителей семейства – С-реактивный протеин [260]. Ученые из лаборатории Института Рокфеллера выделили этот белок из сыворотки крови больного пневмонией, инфицирующим агентом которой явился *Streptococcus pneumoniae*. При фракционировании белков бактерии было обнаружено, что одна фракция, названная буквой «С», осаждает другие протеины, присутствующие в сыворотке крови пациента. Часть бактериальной субстанции назвали «С-полисахаридом пневмококка», а протеин крови, концентрация которого при заболевании возрастала в разы, - С-реактивным белком (СРБ) [162].

Согласно классификации белков острой фазы воспаления, СРБ относится к группе главных протеинов, концентрация которых увеличивается многократно в первые часы воспалительной реакции [49]. Действительно, в ходе многочисленных клинических наблюдений была выявлена корреляция между тяжестью, динамикой заболевания и изменениями уровня СРБ, что позволило использовать этот протеин, как наиболее специфичный и чувствительный лабораторный маркер для мониторинга эффективности проводимого лечения. Однако, степень увеличения концентрации СРБ в сыворотке крови может отличаться в зависимости от причины воспаления [6].

С 1980-х годов СРБ стал предметом изучения иммунологов, так как стало известно, что этот протеин обладает рядом свойств, характерных для иммуноглобулинов [109]: механизм связывания с полисахаридом клеточной стенки пневмококка, компонентами повреждённых клеток (фосфохолин, ламинин мембраны ядра, экспонированные ядерные антигены – гистоны, хроматин, рибонуклеопротеины U1) происходит по принципу антиген-антитело [109, 81, 115], один из центров белка имеет сродство к C1q (через аминокислоты Tyr<sup>175</sup> и Asp<sup>112</sup>) [211, 263], способный запустить классический путь активации системы комплимента, а опосредованное действие через рецепторы иммуноглобулинов (FcγRI и FcγRII) активирует фагоциты, усиливая фагоцитоз микроорганизмов и других чужеродных антигенов, в том числе и собственных клеток человека, при аутоиммунном процессе [139, 201]. Через аминокислоты Phe<sup>66</sup>, Thr<sup>76</sup> и Glu<sup>81</sup> СРБ также способен связываться с окисленными липопротеинами низкой плотности (ЛПНП) и фибронектином (основным компонентом внеклеточного матрикса) [42]. В норме, в крови человека СРБ находится в комплексе с ионами кальция. Такая стабилизация протеина предотвращает его взаимодействие с фибронектином, однако, этот процесс зависит от кислотно-щелочного равновесия крови: при сдвиге pH в кислую сторону (воспаление, онкологический процесс) СРБ связывается с фибронектином, активируя C1 и C4 системы комплимента [250].

Ген СРБ располагается в первой хромосоме, а промотор этого гена содержит специфические последовательности, способные взаимодействовать с интерлейкинами 1 и 6 [261, 209]. Факторы транскрипции, такие как STAT3 (signal transducer activator of transcription 3), NF-κB (nuclear factor-κB), C/EBP (CCAAT/enhancer-binding proteins), HNF-1 (hepatocytes nucleus factor-1), HNF-3 (hepatocytes nucleus factor-3), и OCT-1 (octamer-1), активируют сигнальный внутриклеточный каскад, запускающий синтез протеина [144, 265, 245]. Три последних фактора поддерживают постоянство транскрипции СРБ [42]. Синтез СРБ, как и у большинства других острофазовых белков, в основном происходит в печени под влиянием цитокинов, интерлейкина-1, интерлейкина-6 и фактора опухолевого роста [245]. Однако, позже ученые установили, что выполнять эту функцию способны и клетки почек, адипоциты, нейроны, макрофаги альвеол, лимфоциты, моноциты, а также находящиеся в атеросклеротических бляшках гладкомышечные

клетки и макрофаги [12, 84, 145, 182, 222, 264].

Качественно СРБ способен работать в двух направлениях: про- и противовоспалительном. Первый вектор реализуется за счет индукции миелопероксидазной активности макрофагов, коллагеназы моноцитов, синтеза матриксной металлопротеиназы-9 и провоспалительных цитокинов [77, 246, 119, 165], а благодаря подавлению хемотаксиса и окислительного взрыва нейтрофилов, синтеза интерферона- $\gamma$ , увеличению интерлейкина-10 и антагониста рецептора интерлейкина-1 – второй [201, 129, 156, 60]. Однако, СРБ редко, когда проявляет свои функции только лишь в одном направлении, чаще всего это происходит параллельно, например, через ингибирование белков Rac-2, p47, комплекса NADPH-оксидазы (источник свободных радикалов кислорода) и протеинкиназы C- $\beta$ 2, снижается активность нейтрофилов, но в то же время, СРБ активирует макрофаги с моноцитами [201].

В одной из экспериментальных работ на трансгенных мышах, которым проводилась инфузия ангиотензина II, через нуклеарный ядерный фактор транскрипции усиливался синтез СРБ, наравне с рецепторами первого типа к ангиотензину [131]. При эксперименте с кардиофибробластами был получен аналогичный эффект, позволяющий сделать вывод, что СРБ в условиях повышенной концентрации ангиотензина в миокарде является основным фактором воспаления и фиброза [131]. В последующем, благодаря этим данным, проводились клинические исследования медикаментозного влияния блокаторов рецепторов ангиотензина II и ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента на уровни СРБ [254, 181, 93, 262]. Кроме того, есть лабораторные подтверждения, что СРБ способен инициировать дисфункцию эндотелия, нарушать процессы восстановления внутренней выстилки сосудов [169, 120] и ангиогенеза (обратная корреляция с предшественниками эндотелиальных клеток- EPCs) [155], провоцировать и усугублять атеросклеротический процесс за счет влияния на синтез эндотелиоцитами лектиноподобного рецептора 1 типа окисленного ЛПНП и увеличения молекул адгезии макрофагов, стимулирующие их к захвату окисленных ЛПНП [121].

Структурно СРБ состоит из пяти субъединиц, которые имеют одинаковую молекулярную массу, насчитываемую около 21 кДа, и соединены между собой нековалентными связями [259]. Выделенный из сыворотки крови методом афинной хроматографии СРБ, носил название нативного [59]. Долгое время именно эта форма белка использовалась в клинической практике для изучения свойств и физиологических характеристик. Спустя 50 лет, в 1983 году учеными было выявлено, что существует и иная, новая форма белка, имеющая более быструю скорость осаждения при электрофорезе и низкую растворимость [59]. В эксперименте этот протеин модулировал метаболизм арахидоновой кислоты, стимулировал высвобождение интерлейкинов, ускорял секрецию серотонина, усугубляя вазоспазм, и агрегацию тромбоцитов, меняя реологию крови [59]. Благодаря этим данным, стало известно, что субъединицы СРБ могут существовать

отдельно друг от друга, представляя пентраксин в двух видах: собранном – пентамерном (pСРБ) и свободном – мономерном (mСРБ). Ранее считалось, что переход из пентамерной формы в мономерную может происходить только при денатурации, однако в экспериментальных работах было обнаружено, что в присутствии мочевины, при связывании с мембранами тромбоцитов через лизофосфотидилхолин апоптотических клеток, нагревании и иммобилизации, пентамер может легко диссоциировать на мономеры [59, 138]. В норме, mСРБ находится практически во всех тканях организма человека [59, 138].

Мономерный СРБ имеет иные антигенные свойства, чем нативный. Используя моноклональные антитела к антигенам mСРБ, было установлено, что он может фиксироваться к поверхности иммунокомпетентных клеток, предположительно, опсонизируя их [59]. В 2004 году один из механизмов действия mСРБ был продемонстрирован в культуре клеток эндотелия артерий человека: при переходе пентамерной формы протеина в мономерную наблюдалась быстрая индукция провоспалительного процесса и повышение концентраций компонентов воспалительного ответа (межклеточные и сосудистые адгезивные молекулы-1 (ICAM-1 и VCAM-1), E-селектин, хемоаттрактантный белок-1 моноцитов, интерлейкин-8 и др.) [95, 200]. Также, mСРБ способен активировать выделение молекул адгезии (CD11b/CD18) на нейтрофилах, которые после этого легче связываются с эндотелиоцитами [189].

Исходно, определение СРБ в сыворотке крови пациента с острым воспалительным заболеванием осуществляли следующими методами: нефелометрия, радиальная иммунодиффузия и иммунотурбодиметрия [6]. Повышенные концентрации находились в пределах от 5 до 500 мг/л. Долгое время ученые считали, что в норме СРБ полностью отсутствует в сыворотке крови. Поэтому точные методы определения концентрации этого протеина не считались клинически значимыми. Однако, после разработки метода фиксации СРБ на латексе, позволяющего повысить чувствительность определения примерно в 10 раз (нижняя граница 0,05 мг/л), было обнаружено, что существует, так называемая, базальная концентрация СРБ [243, 183]. Метод получил название высокочувствительной иммунотурбодиметрии с усилением на латексе, а СРБ – высокочувствительный С-реактивный белок (вч-СРБ). В клинической практике измерение вч-СРБ имеет ряд преимуществ [6, 9]:

1. простота и доступность метода (возможно использование в амбулаторных условиях);
2. низкая экономическая составляющая;
3. отсутствие значимых различий концентраций в свежих и замороженных образцах крови (увеличение срока хранения, удобство при транспортировке);
4. длительный период полувыведения, отсутствие значимых суточных колебаний концентрации, в отличие от короткоживущих цитокинов (время полужизни 19-24 часа);

5. стандартизация метода, аттестованная Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ).

Стоит отметить, что данный метод позволяет оценить концентрацию именно пентамерной формы СРБ, диагностических тестов для измерения мономера в настоящее время не введено в клиническую практику и необходимость в этом еще изучается.

## **1.2 Воспаление и высокочувствительный С-реактивный белок в структуре сердечно-сосудистых заболеваний**

### **1.2.1 Роль воспаления и инфекционных факторов в патогенезе атеросклероза**

В основу изучения патогенеза атеросклеротического процесса и развития сосудистых катастроф легла иммунновоспалительная модель. С момента открытия СРБ проводилось множество работ по изучению специфичности и избирательности связывания этого протеина с лигандами разных типов (экзогенные и эндогенные). В 1982 году было высказано предположение, что липопротеины плазмы крови являются эндогенными лигандами для СРБ [191]. Спустя два года в эксперименте на мышах с пневмококковой инфекцией была продемонстрирована специфическая иммунорегуляторная функция этого белка [203]. Вопрос об отношении СРБ к иммунному и аутоиммунному ответу на липопротеины в то время освещен не был. Однако, уже имелись сведения о том, что при хроническом вялотекущем воспалительном процессе белки из семейства пентраксинов способны откладываться в стенках сосудов, входить в состав циркулирующих иммунных комплексов [210, 141, 231].

В 1998 году нашими соотечественниками была опубликована работа, которая свидетельствовала о связи местного иммунного воспаления с прогрессированием и разрывом атеросклеротической бляшки [43]. Было понимание, что развитие, например, инфаркта миокарда влечет за собой системную и локальную модуляцию воспалительной реакции (активацию реактантов острой фазы воспаления, появления лейкоцитоза и роста концентрации антител, интерферонов и простагландинов) [4], но какие механизмы исходно способствуют развитию атеромы коронарных артерий и ее дестабилизации до конца оставались не ясными. Однако, после того как было показано, что СРБ можно обнаружить в атеросклеротических бляшках и местах некроза кардиомиоцитов при инфаркте миокарда [122, 159, 116, 168], что он способен связываться с нативными и модифицированными ЛПНП, обладать прямым атеротромботическим действием за счет его влияния на индукцию захвата макрофагами ЛПНП, на моноциты и эндотелиальные клетки (в 2003 году было доказано, что эндотелиоциты аорты человека способны синтезировать и секретировать СРБ) [84], которые под его действием усиливают экспрессию

молекул адгезии и протеина I, об атеросклерозе начали говорить, как о воспалительном заболевании, а активация иммунного воспаления стала являться ключевым звеном атерогенеза. В 1999 году причинная роль СРБ в патогенезе атеросклероза была постулирована [113].

Связь СРБ с прогрессированием атеросклероза у лиц молодого возраста (от 15 до 34 лет) была изучена в исследовании «the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth» (PDAY), включающим в себя 1244 испытуемых [152]. В результате, было отмечено, что уровни СРБ увеличивались с возрастом ( $p=0,01$ ), у женщин уровень СРБ был выше, чем у мужчин ( $p=0,01$ ), существовала статистически значимая связь СРБ с ожирением ( $p=0,02$ ) и с гипергликемией ( $p=0,0001$ ). Повышение СРБ  $\geq 10$  мг/л влияло на утолщение атеросклеротических бляшек в коронарных артериях. Таким образом, сывороточный СРБ, независимо от традиционных факторов ССЗ, был статистически значимо связан с прогрессированием атеросклероза у молодых людей [152]. Аналогичные результаты были получены и М. Jarvisalo et al. в 2002 году, когда ученые продемонстрировали, что умеренное повышение уровня СРБ у здоровых детей достоверно сочеталось с увеличением ТКИМ сонных артерий при проведении ультразвукового доплеровского исследования [153].

В 2002 году в популяционном исследовании «the Framingham Heart Study» (FHS) изучалась взаимосвязь уровня вч-СРБ с атеросклерозом сонных артерий, средний возраст 3173 участников составлял 55 лет [68]. Измерение СРБ было выполнено исходно и через 4 года, параллельно с УЗИ сонных артерий. Риск развития каротидного атеросклероза в сочетании с четвертым квартилем СРБ был значительно выше для женщин (отношение шансов (ОШ) 3,9; 95% доверительный интервал (ДИ) 2,4-6,4;  $p < 0,05$ ), чем для мужчин (ОШ 1,6; 95% ДИ 1,1-2,4;  $p < 0,05$ ). После корректировки на традиционные факторы риска, отношение шансов оставалось значимым только для женщин. ТКИМ была больше у женщин в четвертом квартиле СРБ, по сравнению с первым и вторым квартилем ( $p \leq 0,001$ ).

В группе пациентов уже с имеющейся ишемической болезнью сердца (ИБС, 47 мужчин в возрасте от 40 до 67 лет), также была обнаружена значимая корреляция между уровнем вч-СРБ и ТКИМ сонных артерий ( $r=0,50$ ,  $p < 0,05$ ). Средняя концентрация протеина у пациентов с осложненными атеросклеротическими бляшками была выше, чем со стабильными неосложненными ( $9,3 \pm 0,8$  мг/л против  $4,6 \pm 0,9$  мг/л,  $p < 0,05$ ), что подтверждает связь СРБ с риском дестабилизации атеромы и атеротромбозом [19]. В другом исследовании 138 пациентов с различными нарушениями мозгового кровообращения (средний возраст  $52,3 \pm 1,4$ ) были получены аналогичные данные: СРБ также коррелировал с ТКИМ ( $r=0,323$ ) [18].

В 2004 году были опубликованы результаты крупного проспективного исследования этиологической, патогенетической и клинической основы атеросклероза «the Atherosclerosis Risk in Communities study» (ARIC), которое начиналось еще в 1989 году [185, 253]. Целью работы

стало стремление ученых изучить атеросклероз путем прямого динамического наблюдения с использованием современных лабораторных тестов [253]. Измерение исходных базовых концентраций вч-СРБ также входило в перечень необходимых биомаркеров. В исследовании приняло участие 15 792 мужчин и женщин в возрасте от 45 до 64 лет без предшествующих сердечно-сосудистых событий. Медиана наблюдения около 6 лет. Окончательный размер выборки, подвергшейся статистической обработке составлял 1348 человек (средний возраст 57 лет), из которых у 608 пациентов развилась ИБС (41,6% - нефатальные инфаркты миокарда, 9,5% - «тихие» инфаркты миокарда, 39,0% - процедуры реваскуляризации и 9,9% - фатальные события со средним временем до события 4,1 года). Исходные базальные концентрации вч-СРБ были выше в группе пациентов, у которых с течением времени развилась ИБС (4,05 мг/л против 3,04 мг/л соответственно,  $p < 0,001$ ). Уровень вч-СРБ  $> 3$  мг/л, после корректировки на возраст, пол и расу, был связан со значительным увеличением сердечно-сосудистого риска (отношение рисков (ОР) 2,5; 95% ДИ 1,9-3,4;  $p < 0,05$ ), даже несмотря на коррекцию по традиционным факторам (ЛПНП, липопротеины высокой плотности, АГ, сахарный диабет, статус курения, повышенный индекс массы тела), в этом случае риск также оставался высоким (ОР 1,7; 95% ДИ 1,2-2,4;  $p < 0,05$ ). Важно отметить, что у пациентов с уровнем ЛПНП  $< 130$  мг/дл, но с высоким вч-СРБ ( $> 3$  мг/л), риск ИБС не снижался (ОР 1,8; 95% ДИ 1,0-3,0;  $p < 0,05$ ). В результате, было установлено, что у пациентов с повышенными значениями вч-СРБ (точки отсечения для непрерывных данных - 2,82 мг/л) риски развития ИБС были выше, чем у тех, у кого СРБ был ниже 1,01 мг/л [253].

Однако, в ходе многочисленных клинических исследований было показано, что не только СРБ ассоциирован с риском возникновения ИБС, ухудшением ее течения и коронарной смерти, но и сывороточный амилоид А, растворимые молекулы адгезии и провоспалительные цитокины (интерлейкины 1 $\beta$ , 6, 8 и фактор некроза опухоли- $\alpha$ ) [105, 85]. Все эти маркеры воспаления играют важную роль в патогенезе ИБС [113]. Тем не менее, в связи с тем, что воспаление может иметь этиологию иммунного и инфекционного характера, поиск причин воспалительной реакции и способов ее модификации в рамках изучения атеросклероза вызывало дальнейший научный интерес. А после обнаружения множественных патогенов в атеросклеротических бляшках (вирусы герпеса, хламидии) [87] и демонстрации снижения рисков сосудистых событий (инсульт, инфаркт миокарда) после вакцинации против гриппа [63, 75], гипотеза о связи инфекционного фактора с атерогенезом становилась более реальной.

В 2001 году стало известно, что хронические инфекции полости рта, респираторной и мочевыделительной систем усиливают риск развития атеросклероза сонных артерий [89]. Позже, в Швеции было проведено исследование взаимосвязи острых воспалительных заболеваний с увеличением риска сердечно-сосудистых событий [227]. Пусковым механизмом воспалительного ответа служила противогриппозная вакцина, а изменения со стороны сосудистого русла

оценивались с помощью манжеточной пробы (выявление дисфункции эндотелия), УЗИ ТКИМ сонных артерий и регистрации лабораторных показателей, таких как вч-СРБ, циклический гуанозин монофосфат, фибриноген, антитела к окисленным ЛПНП. В исследовании принимало участие 8 здоровых мужчин молодого возраста (от 17 до 30 лет) с отсутствием хронических и острых воспалительных заболеваний в течение последних 3 месяцев до включения и сердечно-сосудистых факторов риска (курение, гиперхолестеринемия, сахарный диабет, гипертония, ИБС у родственников). Лабораторный контроль осуществлялся в момент отбора пациентов, через 2 и 14 дней после введения вакцины. В результате, вакцинация против гриппа повышала концентрации СРБ через 2 дня, которые к 14 дню наблюдения снижались до нормального уровня. Предположительно, такая реакция могла быть связана с отсутствием базального уровня воспаления у данной категории пациентов. Тем не менее, вакцина провоцировала дисфункцию эндотелия и синтез антител к окисленным ЛПНП, которые сохранялись на протяжении более 2-х недель, что указывает на связь воспалительного фактора с увеличением риска развития ССЗ [227].

### **1.2.2. Связь генетических факторов с воспалением и сердечно-сосудистым риском**

В попытке лучше понять патофизиологию ССЗ в центре внимания ученых находится также и генетическая предрасположенность к этим заболеваниям. Полногеномные исследования показали, что существует множество генов-кандидатов и их однонуклеотидных полиморфизмов (SNPs - Single Nucleotide Polymorphisms), связанных с ИБС (*CYP*, *VEGF*, *APOC3*, *SCARB1*, *ADAMTS-7*, *MADD-FOLH1* и др.) [71]. В рамках первичной и вторичной кардиопротекции наиболее клинически значимым является изучение генов цитохрома P450 [71].

Ферменты системы цитохрома P450 относятся к самому крупному семейству интегральных белков, экспрессирующихся практически во всех тканях человека [98]. Разнообразие эндогенных субстратов, таких как холестерин, андрогены, эстрогены и арахидоновая кислота, определяет их важную роль в метаболических процессах и физиологии сердечно-сосудистой системы [98, 271]. Цитохром P450, локализуясь в эндотелии и гладкой мускулатуре сосудов, участвует в регуляции сосудистого тонуса, а опосредованный цитохромом путь арахидоновой кислоты ассоциирован с сосудистым воспалением и, по некоторым данным, развитием гипертонии [64, 66, 70, 71, 271].

Эпоксидэйкозатриеновые кислоты (с англ. «Epoxyeicosatrienoic acids», ЕЕТ) - метаболиты арахидоновой кислоты, которые демонстрируют противовоспалительные, антиапоптотические, антитромботические, натрийуретические и кардиопротективные свойства. Ферменты системы цитохрома, относящиеся ко 2 семейству и подсемейству С, являются ключевыми в производстве

ЕЕТ [271]. Гены, кодирующие эпоксигеназы, имеют множество полиморфных вариантов, в связи с чем, логично предположить, что SNPs потери функции связаны с уменьшающими воспалением свойствами ЕЕТ и повышенным риском развития некоторых ССЗ, таких как гипертония и ИБС [171, 271]. Одно из первых сообщений, свидетельствующих о наличии обратной зависимости между плазменными концентрациями провоспалительных молекул (фактор некроза опухоли- $\alpha$ , интерлейкин-6) и активностью цитохрома, относилось к эпоксигеназе CYP2C19 [215].

CYP2C19 обильно экспрессируется в эндотелиоцитах, кардиомиоцитах и гладкомышечных клетках [167]. По данным консорциума «PharmVar» зарегистрировано 36 аллельных вариантов гена *CYP2C19*. Наиболее частыми сайтами мутаций являются полиморфизмы *CYP2C19*\*2 (681G>A, rs4244285) и *CYP2C19*\*3 (636 G>A, rs4986893) [70]. Наличие мутации пары оснований в экзонах создает aberrантный сайт сплайсинга, генерирующего усеченный нефункциональный белок, лишенный каталитической активности [65]. Пациенты, имеющие две аллели потери функции (\*2/\*2, \*2/\*3, \*3/\*3), являются медленными метаболиторами (*CYP2C19 poor metabolizers, PM*), а пациенты с одной аллелью потери функции (\*1/\*2, \*1/\*3) – промежуточными (*CYP2C19 intermediate metabolizers, IM*) [70]. Если ген в 681 и 636 позиции состоит только из аллелей дикого типа (в данном случае, к нему относится сочетание пары оснований GG), то пациент с таким генотипом считается экстенсивным метаболитором (*CYP2C19 extensive metabolizers (EM), \*1/\*1*) [70].

По данным литературы, базальные уровни маркеров воспаления, таких как интерлейкин-6 и вч-СРБ, были значимо выше у относительно здоровых лиц с *CYP2C19 PM* [161] и у пациентов с микроваскулярной стенокардией [97]. Zhang Y. et al., выявили, что носительство *CYP2C19*\*2 - независимый предиктор ИБС (ОР 1,94; 95% ДИ 1,08-3,50; p=0,028) и фактор, увеличивающий частоту сердечно-сосудистых событий в течении 14 месяцев у пациентов с ИБС (21,6% против 6,3%; p=0,019) [64]. В другом исследовании было показано, что высокие уровни вч-СРБ (ОШ 3,5; 95% ДИ 1,26-9,93; p=0,033) и *CYP2C19 PM* (ОШ 4,1; 95% ДИ 1,15-14,1; p=0,038) являются прогностическими факторами развития ИБС только у женщин [241]. Также, согласно недавним сведениям, *CYP2C19 PM* связан с липидным обменом у пациентов с ишемическим инсультом [67].

Таким образом, генетический полиморфизм ферментов цитохрома можно рассматривать как одну из основных детерминант индивидуальной предрасположенности к ССЗ.

### **1.2.3 Высококчувствительный С-реактивный белок – биомаркер сердечно-сосудистого риска**

Впервые термин «биомаркер» был описан в 1989 году, как количественно определяемый параметр риска возникновения заболевания и диагностический инструмент для верификации диагноза [79]. В 2001 году эксперты из Национального института здоровья США предложили унифицировать определение биомаркера как показателя, который может быть точно измерен, служит индикатором болезни и эффективности ее лечения [80]. Однако в настоящее время, самое главное из критериев «хорошего» маркера: это воспроизводимость, стабильность, точность, предиктивность риска или факта развития болезни, описание ее стадийности и качественного клинического состояния (регресс/прогрессирование) [22].

Например, в 2004 году, в результате длительного популяционного исследования ССЗ в Исландии «The Reykjavik Study» (медиана наблюдения 12 лет), включающее 18 569 человек, было установлено, что долгосрочная стабильность значений СРБ была аналогична уровням АД и общего холестерина сыворотки крови (коэффициент корреляции между двумя измерениями уровня вч-СРБ составил 0,59 (95% ДИ 0,52-0,66;  $p < 0,05$ )), а отношение шансов развития ИБС при сравнении пациентов с высоким и низким уровнем СРБ, после поправки на статус курения, другие установленные факторы риска коронарных заболеваний и индикаторы социально-экономического статуса, составляло 1,5 (95% ДИ 1,3-1,7;  $p < 0,05$ ) [104]. Последующие доказательства того, что вч-СРБ является «хорошим» маркером, будут описаны ниже.

#### **1.2.3.1 Изучение высококчувствительного С-реактивного белка в первичной профилактике артериальной гипертензии**

В 2003 году была доложена часть результатов исследования здоровья американских женщин – медицинских работников, в котором была выделена отдельная группа участниц среднего возраста без АД и антигипертензивной терапии (20 525 человек), с целью оценить связь между базовым уровнем СРБ и развитием гипертензии [112]. Медиана наблюдения 7,8 лет. Критериями достижения первичной конечной точки являлось выставление врачом диагноза впервые выявленной гипертензии, начало антигипертензивной терапии или самостоятельная регистрация пациентом повышенных уровней систолического и диастолического АД (выше 140 и 90 мм рт.ст.). В результате, у пациенток с самым высоким уровнем СРБ относительный риск развития гипертензии составлял 2,5 (95% ДИ 2,3–2,8;  $p < 0,001$ ). После многочисленных корректировок на традиционные факторы риска ССЗ, для верхнего уровня СРБ относительный

риск был равен 1,5 (95% ДИ 1,4-1,7;  $p < 0,001$ ). Уровень СРБ был статистически значимо связан с повышенным риском гипертонии, даже у женщин без традиционных факторов риска и нормальным профилем АД.

В когорте 379 финских мужчин среднего возраста с нормальным уровнем АД были получены аналогичные результаты за 11-летний период наблюдения [172]. СРБ оставался независимым фактором риска развития гипертонии даже после поправки на возраст, исходное АД, особенности образа жизни, ССЗ, статус курения, потребление алкоголя и критерии метаболического синдрома (МС), включая абдоминальное ожирение. Мужчины, имеющие базовый уровень СРБ  $\geq 3$  мг/л, были в 2,8 раза (95%, ДИ=1,2-6,6;  $p=0,01$ ) более склонны к развитию гипертонии, чем те, у кого СРБ был меньше 1 мг/л.

В 1985 году стартовало лонгитудинальное исследование «the Coronary Artery Risk Development in Young Adults» (CARDIA) у белых и афроамериканских мужчин и женщин, на 7 год наблюдения у 3919 мужчин и женщин (европеоидная и негроидная расы) был забран первый анализ на вч-СРБ, возраст участников на тот момент варьировался от 25 до 37 лет [117]. Повторный анализ на СРБ выполнялся спустя 8 лет от первичного. По результатам было показано, что пациенты с концентрацией СРБ  $\geq 3$  мг/л имели на 79% больше риск развития гипертонии, чем те, у кого СРБ был меньше 1 мг/л (ОШ 1,8; 95% ДИ 1,4-2,3;  $p < 0,001$ ). Однако, после корректировки на индекс массы тела (ИМТ), данная связь протеина с гипертензией значимо снижалась, вплоть до потери предиктивной значимости ( $p=0,35$ ).

### **1.2.3.2 Изучение высокочувствительного С-реактивного белка в первичной профилактике ишемической болезни сердца**

Гипотезы о влиянии воспаления на развитие и прогрессирование атерогенеза нашли свое приложение в запуске лонгитудинального исследования «случай-контроль» «the Multiple Risk Factor Intervention Trial» (MRFIT), направленное на изучение взаимосвязи между белками острой фазы воспаления (СРБ, гликопротеин- $\alpha_1$ , альбумин) и последующим риском инфаркта миокарда и кардиальной смерти [223]. В данном исследовании приняло участие 12 866 мужчин в возрасте от 35 до 57 лет, без предшествующих сосудистых событий, но имеющих высокий риск развития ССЗ. Риск стратифицировали по Фрамингемской шкале, учитывая диастолическое АД, уровень общего холестерина и статус курения. Спустя 14 лет в 1996 году, были опубликованы долгожданные результаты [223]. В группе контроля средний возраст составил 46,5 лет, а медианный уровень СРБ - 2,9 мг/л. Исходно риск смерти от ССЗ у курящих мужчин с высоким уровнем СРБ был в 4,3 раза выше (95% ДИ 1,7-10,8;  $p < 0,001$ ), чем у курящих мужчин с низкой

концентрацией пентраксина в сыворотке. Исследование MRFIT впервые задокументировало связь между уровнем СРБ и смертностью от ИБС.

Отчасти эти знания стали одним из поводов для запуска Аугсбургского когортного исследования «the MONItoring trends and determinants in CARDiovascular disease» (MONICA), в котором исходно приняло участие 282 279 человек [132], и двух крупных исследований здоровья врачей: рандомизированного слепого плацебо-контролируемого исследования «the Physicians Health study», включающего в себя 22 071 участника мужского пола, призванного определить, снижают ли низкие дозы аспирина смертность от ССЗ [173], и «the Women's Health Study» (39 876 участниц в постменопаузальном периоде) [218].

В первых результатах исследования MONICA, включающих 936 здоровых мужчин в возрасте от 45 до 64 лет (8,2 лет наблюдения), было показано, что между значениями СРБ и частотой сердечно-сосудистых событий существует положительная и статистически значимая взаимосвязь – при увеличении логарифмически преобразованных уровней вч-СРБ на 1 SD, коронарный риск увеличивался на 50%, а отношение рисков развития коронарного события для значений вч-СРБ 90-го перцентиля (6,5 мг/л) по сравнению с 10-ым перцентилем (0,4 мг/л) было в 2,6 раз выше (95% ДИ 1,4-5,3;  $p < 0,05$ ) [132]. Также, вч-СРБ добавлял прогностической ценности к Фраменгемской шкале оценки 10-летнего риска наступления коронарного события, в особенности, в промежуточной категории риска у мужчин среднего возраста.

В 1997 году P. Ridker и M. Cushman были опубликованы результаты части исследования «the Physicians Health study» в статье под названием «Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men» [173]. Выборка состояла из 1086 здоровых мужчин, которых поделили на две равные группы по 543 человека, у которых впоследствии развился инфаркт миокарда, инсульт или венозный тромбоз, и у которых не было истории сосудистых событий за восемь лет периода наблюдения. Средний возраст участников был  $59 \pm 9$  лет. Исходная средняя концентрация СРБ у здоровых мужчин составила 1,13 мг/л, в то время как у мужчин, перенесших инфаркт миокарда – 1,51 мг/л ( $p < 0,001$ ), инсульт – 1,38 мг/л ( $p = 0,02$ ), венозный тромбоз – 1,26 мг/л ( $p = 0,34$ ). В динамике у пациентов с наивысшими уровнями СРБ относительный риск инфаркта миокарда повышался в 2,9 раза (95% ДИ 1,8-4,6;  $p < 0,001$ ), относительный риск ишемического инсульта – в 1,9 раза (95% ДИ 1,1-3,3;  $p = 0,02$ ), причем эти риски были стабильны в течении длительного времени (6 лет наблюдения) и не зависели от статуса курения, липидных и нелипидных факторов риска ССЗ. На основании полученных данных, ученые определили, что исходные базовые концентрации СРБ позволяют прогнозировать риски инфаркта и инсульта у относительно здоровых мужчин, и что противовоспалительные средства могут иметь клинические преимущества в профилактике ССЗ [173]. Тем не менее, выявленные ассоциации необходимо было уточнить и в женской популяции.

Так, в 1998 году P. Ridker и J. Buring опубликовали часть результатов по исследованию здоровья женщин («Women's Health Study») в статье «Prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women» [218]. Всего было отобрано 366 женщин, из которых 122 впоследствии перенесли первое сердечно-сосудистое событие в течении трех лет наблюдения, а 244 служили группой контроля. Средний возраст участниц составил  $59,3 \pm 8,4$  лет. Исходная средняя концентрация СРБ в первой группе была 6,45 мг/л ( $p=0,0001$ ), а в контрольной – 3,75 мг/л. В результате, у женщин, имеющих исходно повышенный СРБ относительный риск любого сосудистого события увеличивался в 4,8 раза (95% ДИ 2,3-10,1;  $p=0,0001$ ), а инфаркта или инсульта в 7,3 раза (95% ДИ 2,7-19,9;  $p=0,0001$ ), при этом риски также, как и у мужчин, не зависели от других факторов риска ССЗ.

В тот же период, был выполнен первый метаанализ 7 проспективных исследований взаимосвязи вч-СРБ и риска развития ИБС, который показал, что комбинированный коэффициент риска 1,7 (95% ДИ 1,4-2,1;  $p<0,0001$ ) был связан с разницей в 1,4 мг/л (2,4 против 1,0 мг/л;  $p<0,0001$ ) [74]. Полученные данные свидетельствовали о том, что изучение СРБ как маркера и фактора риска ИБС оправдано.

Спустя два года база научных исследований по вч-СРБ значительно увеличилась. Например, в проспективном исследовании взаимосвязи вялотекущего воспаления с риском развития ИБС «the British Regional Heart Study» (BRHS), приняло участие 5661 мужчин в возрасте от 40 до 59 лет, предоставивших образцы крови в 1978-1980 годах [192]. Средняя продолжительность 9,5 лет. Уровень вч-СРБ и других маркеров воспаления (сывороточный амилоид А, альбумин, количество лейкоцитов, гомоцистеин) по итогу был оценен у 1531 мужчины: 1025 пациентов, не страдающих ИБС до 1996 года, и 506 пациентов с летальным исходом сердечно-сосудистой этиологии (точки отсечения: 0,9 мг/л и 2,4 мг/л). В результате, концентрация вч-СРБ была тесно связана с ИМТ, низким объемом форсированного выдоха за одну секунду и статусом курения ( $p < 0,0001$ ), а отношение шансов развития ИБС при СРБ  $> 2,4$  мг/л составляло 3,5 (95% ДИ 2,6-4,6;  $p < 0,05$ ). После корректировки на традиционные факторы риска (АД, общий холестерин, холестерин липопротеинов высокой плотности, триглицериды, ИМТ) отношение шансов несколько уменьшилось, но по-прежнему оставалось высоким (ОШ 2,9; 95% ДИ 2,1-4,0;  $p < 0,05$ ).

Последующий метаанализ 14 проспективных исследований (средний возраст пациентов 58 лет, медиана наблюдения – 8 лет), опубликованный в 2000 году, установил, что при повышении уровня СРБ больше 2,4 мг/л, комбинированный коэффициент риска развития ИБС составлял 1,9 (95% ДИ 1,5-2,3;  $p<0,05$ ), что является более высоким показателем, чем в прошлом анализе [192].

В качестве метода улучшения прогнозирования риска сердечно-сосудистых событий предлагались измерения разных маркеров воспаления. Однако, в 2000 году результаты крупного

исследования «the Women's Health Study», включающего более 28 000 здоровых американских женщин, были дополнены, интересными фактами. Оценке подлежали 12 сосудистых биомаркеров, которые включали вч-СРБ, сывороточный амилоид А, интерлейкин-6, растворимую молекулу межклеточной адгезии типа 1 (sICAM-1), уровень гомоцистеина и фракции липидов, аполипопротеинов, липопротеин (а). В результате вч-СРБ был единственным биомаркером, дополняющим прогностическую ценность к традиционным факторам риска, и оказался сильнейшим однофакторным предиктором ССЗ, даже при низкой концентрации ЛПНП [105].

Суммируя все знания, полученные при клинических исследованиях, как в группе относительно здоровых людей, так и перенесших сердечно-сосудистые события, в 2001 году впервые W. Koeng были предложены критерии стратификации риска ССЗ на основе базальных уровней СРБ, где значения менее 1 мг/л свидетельствовали о низком риске, 1-3 мг/л –средний риск и больше 3 мг/л – высокий риск развития ИБС [184]. Тем не менее, изначально данная классификация не нашла широкого применения, клиницисты ожидали официального включения СРБ в протоколы и стандарты оказания медицинской помощи.

В 2002 году была получена часть результатов исследования «the Framingham Heart Study» (FHS), в котором приняло участие 321 мужчины и женщины (средний возраст 60 лет), без явных клинических ССЗ [126]. Всем участникам исследования выполнялся анализ крови на вч-СРБ и компьютерная томография сердца для оценки кальцификации коронарных артерий. Связь между СРБ и оценкой кальцификации была статистически значимой как для мужчин, так и для женщин ( $p < 0,01$ ). Был сделан вывод, что риск будущих сердечно-сосудистых событий может быть увеличен сочетанием субклинического атеросклероза и повышенных уровней вч-СРБ. В это же время, связь уровней СРБ с риском развития инфаркта миокарда у мужчин среднего и пожилого возраста (от 48 до 70 лет), без предшествующих ССЗ, в течении 20 лет оценивалась в исследовании «the Honolulu Heart Study» (HHS) [103]. С увеличением уровня СРБ уже через 5 лет наблюдения вероятность развития инфаркта миокарда возрастала ( $p=0,01$ ). Влияние воспаления на прогрессирование атеросклеротического процесса отмечалась как в группе гипертоников и курильщиков, так и в группе клинически здоровых мужчин, причем более выраженным оно было в последней группе (некурящие мужчины в возрасте  $\geq 55$  лет, без гипертонии и диабета).

Параллельно с изучением вч-СРБ, как биомаркера ССЗ, проводились и клинические наблюдения за различными факторами, способными повлиять на уровень протеина в сыворотке крови. Так, было показано, что заместительная гормональная терапия (ЗГТ), принимаемая женщинами в постменопаузальном периоде, способна увеличивать уровни СРБ [166]. В связи с тем, что СРБ влияет на риски ССЗ, ученые решили оценить степень опасности данной терапии для женщин в менопаузе. В исследовании «the Women's Health Initiative observational study» (WHI) приняло участие 93 724 женщины в возрасте от 50 до 79 лет, без ССЗ и онкологии в

анамнезе [174]. Часть пациентов из этой выборки была взята для анализа. В итоге, оценивали состояние здоровья у 608 женщин (304 участницы, у которых развилась коронарная патология, и 304 – без ССЗ, группа контроля), средний период наблюдения 2,9 года. Исходные медианные уровни СРБ в исследуемой группе и контроле были равны 3,3 мг/л и 2,5 мг/л соответственно. Отношение шансов развития ИБС в верхнем и нижнем квинтиле для СРБ составляло 2,3 (95% ДИ 1,4-3,7;  $p=0,002$ ). После корректировки на липидные и нелипидные факторы риска, СРБ был достоверно связан с двукратным увеличением шансов развития ИБС в исследуемых группах. ЗГТ коррелировала с повышением СРБ, однако практически не влияла на отношение шансов. В итоге, было показано, что ЗГТ в качестве предиктора сердечно-сосудистого риска имеет меньшее значение, чем базовые концентрации СРБ. В другом исследовании здоровья американских женщин «the Women's Health Study» (WHS), вопрос о безопасности ЗГТ также изучался [94]. Всего было набрано 28 345 участниц в возрасте старше 45 лет (средний период наблюдения составлял 6-8 лет), из которых 44% принимало ЗГТ. СРБ был забран у 27 939 женщин (средний возраст 57,4 лет). Исходный медианный уровень СРБ у испытуемых среднего возраста (от 45 до 54 лет) был равен 1,31 мг/л (5 квинтиль – 0,17 мг/л, 95 квинтиль- 8,80 мг/л). Полученные результаты согласовались с выводами предыдущего исследования: СРБ являлся более сильным предиктором будущих сердечно-сосудистых событий, чем ЛПНП, так как эти преимущества сохранялись вне зависимости от ЗГТ и поправки на существующие традиционные факторы риска. Важно отметить, что СРБ также был способен дополнить прогнозирование сердечно-сосудистого риска, рассчитанное по 10-летней Фрамингемской шкале, для женщин, не принимающих ЗГТ. Учитывая тот факт, что 77% первых случаев ССЗ было зарегистрировано у женщин с низким уровнем липидов в крови, ученые предположили, что первичные профилактические мероприятия (в том числе и медикаментозного характера), направленные на снижение уровня воспаления, регистрируемого по СРБ, могут иметь большую клиническую значимость.

Исследование вч-СРБ проводилось на разных популяциях, так как в каждой стране даже по выраженности проявлений традиционных факторов риска есть существенные отличия. Так, во французском популяционном исследовании маркеров воспаления и частоты развития инфаркта миокарда «the Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction study» (PRIME), инициированном в 1991 году, приняло участие 10 600 мужчин в возрасте от 50 до 59 лет, без признаков ИБС, период наблюдения около 5 лет [135]. В результате, для 3-го тертиля СРБ ( $\geq 1,97$  мг/л) по сравнению с 1 тертилем (0,75 мг/л) относительный риск наступления коронарной смерти от инфаркта миокарда увеличивался в 2,2 раза (95% ДИ 1,3-3,7;  $p=0,002$ ). При построении многофакторной регрессионной модели ассоциация между СРБ и летальным исходом от инфаркта миокарда оставалась значительной, даже после корректировки на традиционные

факторы риска (Wald  $\chi^2=6.63$ ;  $p=0,01$ ).

Перспективное популяционное исследование факторов риска ИБС населения Финляндии «the Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study» (KIND) было запущено еще в 1984 году и включало в себя 3235 финских мужчин, из них 2321 сдали анализ на вч-СРБ [124]. Средний период наблюдения составлял 14,6 года (0,02–17,8 года). После поправки на возраст, исходные уровни СРБ от 3 до 9,9 мг/л у мужчин без ССЗ увеличивали относительный риск коронарной смерти в 3,5 раза (95% ДИ 1,6-7,9;  $p < 0,05$ ), а риск инсульта в 7,6 раз (95% ДИ 1,4-42;  $p < 0,05$ ) по сравнению с СРБ  $< 1,0$  мг/л. А у мужчин с ССЗ и высоким уровнем СРБ вероятность коронарной смерти и инсульта была выше в 3,3 раза (95% ДИ 2,0-5,3;  $p < 0,001$ ). Добавление СРБ к оценке таких переменных, как возраст, статус курения, систолическое АД, потребление полиненасыщенных жирных кислот, фруктов и овощей, улучшало достоверность предсказания смертности от ССЗ ( $\chi^2=10,3$ ;  $p=0,001$ ). Стоит отметить, что дальнейшая корректировка факторов, связанных с абдоминальным ожирением, диетологическими нарушениями и инсулинорезистентностью, не снижала риск коронарной патологии при повышенном СРБ сыворотки крови. В целом, полученные результаты показали, что измерение уровня СРБ полезно для стратификации сердечно-сосудистого риска у мужчин среднего возраста как с ССЗ, так и без них.

Более крупное европейское проспективное исследование «the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition» (EPIC-Norfolk) продолжалось с 1993 по 2003 год, одним из научных направлений явилась оценка прогностической ценности уровня вч-СРБ для будущих сердечно-сосудистых событий у 25 663 практически здоровых мужчин и женщин в возрасте от 45 до 79 лет (в группе с наступлением нефатальной ИБС средний возраст составлял  $64 \pm 8$  лет, а в группе с фатальной ИБС -  $68 \pm 7$  лет) [127]. В результате, медианные уровни вч-СРБ распределились следующим образом:

- 1) группа контроля нефатальной ИБС: 1,4 мг/л (0,7–3,1);
- 2) группа пациентов, у которых возникла нефатальная ИБС: 2,1 мг/л (0,9–4,3);
- 3) группа контроля фатальной ИБС: 1,6 мг/л (0,8–3,3);
- 4) группа пациентов с фатальной ИБС: 3,3 мг/л (1,5–6,9).

Отношение шансов развития ИБС для тех пациентов, кто находился в верхнем квинтиле по вч-СРБ, без поправки на традиционные факторы риска, составило 2,5 (95% ДИ 2,0–3,1;  $p < 0,0001$ ), а после поправки - снижалось до 1,7 (95% ДИ 1,3-2,1;  $p < 0,0001$ ). Однако, было подмечено, что прогностическая ценность с поправкой на традиционные факторы была значительно выше для фатальных случаев ИБС (ОШ 2,9; 95% ДИ 1,8-4,7;  $p < 0,0001$ ), чем для нефатальной ИБС (ОШ 1,3; 95% ДИ 0,9-1,7;  $p=0,06$ ). Уровни вч-СРБ были одними из самых сильных предикторов заболеваемости и смертности от ИБС, даже после корректировки на оценку

риска Фрамингема.

В других крупных американских проспективных когортных исследованиях здоровья медсестер «the Nurses' Health Study» (NHS) и медицинских работников «the Health Professionals Follow-up Study» (HPFS), которые были запущены еще в 80-х годах, приняло участие 121 700 женщин в возрасте от 30 до 55 лет и 51 529 мужчин в возрасте от 40 до 75 лет [177]. За время наблюдения (8 лет у женщин и 6 лет у мужчин) нефатальный инфаркт миокарда или фатальная ИБС развилась у 239 женщин (средний возраст 60,4 лет) и 265 мужчин (средний возраст 65,2 лет). Исходные медианные уровни СРБ у женщин с ИБС были равны 3,10 мг/л (31,7% принимали ЗГТ), без ИБС – 2,20 мг/л ( $p < 0.001$ ), у мужчин - 1,68 мг/л и 1,08 мг/л соответственно ( $p < 0.001$ ). В результате, после поправки на липидные и нелипидные факторы риска, относительный риск развития ИБС у всех лиц обоих полов с СРБ  $> 3$  мг/л увеличивался в 1,8 раза (95% ДИ 1,3-2,5;  $p < 0,001$ ). Рецепторы растворимого фактора некроза опухолей- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) типов 1 и 2 (sTNF-R1 и sTNF-R2), интерлейкин-6 такой сильной связи не продемонстрировали. После поправки на наличие/отсутствие сахарного диабета (СД) и гипертонии, окончательный многофакторный относительный риск ИБС при высоком СРБ составлял 1,7 (95% ДИ 1,2-2,4;  $p=0,01$ ).

Маркеры воспаления изучались не только с позиции прогнозирования инфаркта миокарда, инсульта, но и сердечной недостаточности. Так, в рамках Фрамингемского исследования сердца («the Framingham Heart Study», FHS), ученые проанализировали риски наступления сердечной недостаточности у пациентов пожилого возраста без истории инфаркта миокарда [176]. Медиана наблюдения 5,2 лет. Приняло участие 732 пациента, средний возраст 78 лет, 67% женщины. Уровень СРБ  $\geq 50$  мг/л был связан с 2,8-кратным повышением риска застойной сердечной недостаточности ( $p=0,02$ ). На основании этих данных было предложено добавить к оценке вч-СРБ и показатель внутрисосудистого тромбоза – D-димер. Сочетание эти двух маркеров изучалось в 2-х длительных популяционных исследованиях «Caerphilly» (8,5 лет) и «Speedwell» (6,3 лет), которые были запущены аж в 1979 году [134]. Анализ на вч-СРБ и D-димер был забран в период между 1984 и 1988 годами, когда участникам исследования (это были только лица мужского пола) было от 49 до 66 лет (средний возраст – 57,5 лет). Исходные уровни СРБ и D-димера оценили у 3213 мужчин. В результате, у мужчин более старшего возраста, имеющих статус курения, средний уровень общего холестерина  $\geq 6$  ммоль/л, избыточную массу тела, систолическое АД выше 150 мм рт.ст., чаще развивалась ИБС, чем у мужчин без данных факторов риска. Разница средних геометрических значений СРБ в группе с сердечно-сосудистым событием и без него составляла 0,86 мг/л («Speedwell») и 0,60 мг/л («Caerphilly») соответственно. Отмечался рост значений СРБ с возрастом. Выявлены слабые прямые положительные корреляции с общим холестерином ( $r=0,06$  в «Caerphilly» и  $r=0,08$  в «Speedwell»;  $p < 0,05$ ), ИМТ ( $r=0,15$  и  $0,14$ ;  $p < 0,05$ ) и диастолическим АД ( $r=0,08$  и  $0,07$ ;  $p < 0,05$ ). Относительные шансы

развития ИБС у мужчин в верхних 20% распределения вч-СРБ составляли 2,9 (95% ДИ 2,0-4,3;  $p < 0,00001$ ), а для D-димера - 2,4 (95% ДИ 1,7-3,4;  $p < 0,00001$ ). В результате, ученые постановили, что СРБ был сильным предиктором развития ИБС, аналогичным по величине общего холестерина и АД.

По решению Американской ассоциации кардиологов в 2003 году вч-СРБ был рекомендован к включению в скрининговые программы обследования пациентов с умеренным риском ССЗ [196].

В 2004 году был опубликован метаанализ 22 проспективных исследований СРБ, как демонстрирующих статистически значимую связь между уровнями протеина и сердечными событиями, так и тех работ, которые ставили эту связь под сомнение [104]. В общей сложности количество пациентов в анализе составило 7068 человек (средневзвешенный возраст – 57 лет), за которыми в среднем наблюдали 12 лет. Отношение шансов развития ИБС при сравнении высоких значений СРБ с низкими несколько уменьшилось в числовом значении относительно прошлых данных метаанализа и составила 1,5 (95% ДИ 1,3-1,7;  $p < 0,05$ ). Тем не менее, согласованность значений СРБ в течении нескольких десятилетий была аналогична уровням АД и общего холестерина сыворотки крови, что указывает на стабильность этого протеина, как маркера в долгосрочном прогнозировании развития ИБС.

Спустя год ученые Фрамингемского исследования сердца опубликовали данные по двум отдельным когортам пациентов. Первая включала 1512 практически здоровых мужчин и женщин в возрасте  $49 \pm 10,6$  и  $50,6 \pm 9,6$  соответственно. Оценивали связь СРБ с Фраменгемской шкалой. В результате, корреляционная связь между уровнем СРБ и 10-летним риском коронарных событий, рассчитанным по Фрамингемской шкале, значительно ослаблялась после поправки на ИМТ, что поставило под вопрос в данном исследовании рентабельность измерений СРБ для такой модели оценки риска [207]. Однако, здесь речь шла про пациентов среднего возраста. Для сравнения, в другом исследовании «the Cardiovascular Health Study» (CHS), которое оценивало риски наступления ИБС у мужчин и женщин старше 65 лет в течении 10 лет наблюдения, результаты были иные [108]. Из 3971 пациента, 26% имели исходно повышенный уровень вч-СРБ ( $> 3$  мг/л). С поправкой на возраст, пол и этническую принадлежность относительный риск ИБС при СРБ  $> 3$  мг/л по сравнению с  $< 1$  мг/л составил 1,8 (95% ДИ 1,5-2,3;  $p < 0,05$ ). В итоге, даже однократное измерение СРБ улучшало прогноз по шкале Фрамингема и было связано с 10-летним риском развития коронарной патологии, как среди пожилых мужчин, так и женщин.

Во второй когорте Фрамингемского исследования сердца ученые оценивали связь уровней СРБ с наступлением сосудистой катастрофы и летального исхода у 1949 мужчин (средний возраст  $57 \pm 11$  лет) и 2497 женщин (средний возраст  $59 \pm 11$  лет), которые находились под наблюдением в течении 8 лет [106]. Пациенты имели несколько факторов риска (курение,

избыточная масса тела, СД, повышение уровня холестерина и АД). Уровни СРБ стратифицировали согласно классификации, принятой Американской ассоциацией кардиологов в 2003 году [196], в результате, высокий риск по СРБ ( $>3$  мг/л) был у 35% мужчин и 41% женщин. Связь между повышенными значениями протеина и вероятностью наступления сосудистого события была статистически значимой (относительный риск 1,6; 95% ДИ 1,2-2,1;  $p < 0,05$ ), однако, после проверки в многомерных моделях, предиктивная способность СРБ снижалась. Тем не менее, ученые предположили, что измерение СРБ все же будет являться полезным, особенно для лиц с промежуточным риском ССЗ, а дальнейшие клинические испытания должны быть направлены на выявление подгрупп пациентов, в которых измерение СРБ будет давать дополнительную ценность к прогнозированию риска и оценке эффективности профилактических мероприятий, в том числе и медикаментозных.

Чуть позже, Фрамингемское исследование сердца было дополнено новыми данными. Например, ранее уже предполагалось, что социально-экономический статус и уровень образования влияет на риски развития ССЗ [247, 73]. Это утверждение соотносилось с полученными результатами: маркеры воспаления, такие как СРБ ( $p < 0,0001$ ), интерлейкин-6 ( $p < 0,0001$ ), растворимые молекулы межклеточной адгезии ( $p < 0,0001$ ) и хемоаттрактантный белок-1 моноцитов ( $p = 0,0004$ ) были статистически значимо связаны с уровнем образования. После дополнительной корректировки на клинические факторы риска, связь оставалась стабильной для всех маркеров, за исключением интерлейкина. В итоге, было сделано заключение, что воспалительные факторы риска развития ИБС связаны с уровнем образования. Однако, более важным результатом Фрамингемского исследования явилась оценка долгосрочного риска развития ИБС и других ССЗ в группе лиц среднего возраста (когорта – 3090 человек (средний возраст как для мужчин, так и женщин составил 46 лет), период наблюдения – 12 лет) [170]. Исходные уровни СРБ  $<1$  мг/л, 1-3 мг/л и  $> 3$  мг/л распределялись у мужчин следующим образом: 43%, 33%, 24%, соответственно; а у женщин - 52%, 28% и 20%. В многофакторном анализе СРБ  $> 3$  мг/л был сильно связан с относительным риском развития ССЗ (ОР 1,5; 95% ДИ 1,1-2,0;  $p < 0,05$ ). Причем, чем тяжелее были клинические проявления коронарной болезни, тем выше была связь (ОР 1,7; 95% ДИ 1,2-2,6;  $p < 0,05$ ).

В другом длительном, 17-летнем популяционном исследовании «the Edinburgh Artery Study», в котором участвовали 1592 мужчины и женщины в возрасте от 55 до 74 лет, отношение рисков для СРБ было практически идентичным и составляло 1,8 (95% ДИ 1,3-2,5;  $p < 0,05$ ) [226].

В 2008 году была оценена связь СРБ со смертностью от всех причины в крупном длительном популяционном австрийском исследовании, в котором приняло участие 274 515 человек (средний возраст 51 год), из которых 44,5% мужчин [101]. СРБ измеряли однократно в момент госпитализации. Средний срок наблюдения составлял 4,4 года (2,3-7,4). Отношение

рисков для смертности от всех причин было выше в группе пациентов с СРБ более 80 мг/л, чем с СРБ от 5 до 10 мг/л (3,3 против 1,4,  $p < 0,001$ ). У пациентов молодого возраста ( $\leq 30$  лет) с повышенным уровнем СРБ исход был хуже, чем у возрастных ( $>60$  лет), отношение рисков 6,7 против 1,7-3,7. В результате, измерение уровней СРБ при поступлении в больницу позволяло выявлять пациентов с высоким риском неблагоприятного исхода от любых причин. Однако, важно, что в данном исследовании порог обнаружения СРБ по тестам был 5 мг/л, то есть за основу брался СРБ низкой чувствительности.

Все полученные данные с момента первых сообщений о связи СРБ с ССЗ, указывают на то, что протеин обладает прогностической ценностью как фактор и биомаркер сердечно-сосудистого риска. В 2010 году в Кембридже на основе метаанализа 54 проспективных когортных исследований, вч-СРБ окончательно был признан в качестве независимого маркера риска сердечно-сосудистых заболеваний, по значению сопоставимым с уровнем холестерина или АД [118]. А в 2011 году были сформулированы рекомендации Национальной ассоциации липидологов США по использованию биомаркеров, в том числе и по вч-СРБ [91]. В связи с недостаточными клиническими данными использование СРБ в группах молодого возраста и с низким сердечно-сосудистым риском, определенным по Фреймингемской шкале, он не был рекомендован к использованию в рутинной клинической практике. Однако если у пациента есть множественные легкие нарушения, в том числе наличие МС, измерить уровень СРБ имеет смысл. У пациентов со средним риском рекомендуется регулярно измерять СРБ у мужчин старше 50 лет и у женщин старше 60 лет, особенно при использовании оценки рисков Рейнольдса [91]. Также, если у пациента в семье была история ранних ССЗ или у него самого выставлен диагноз ИБС, склонной к частому рецидивированию на фоне соответствующей терапии, измерение СРБ является разумным вариантом, чтобы помочь определить начало терапии или ее усиления, или для начала выявления новых факторов риска, которые могут влиять на прогрессирование или дестабилизацию атеросклеротической бляшки.

### **1.2.3.3 Изучение высокочувствительного С-реактивного белка в первичной профилактике острого нарушения мозгового кровообращения**

Одни из первых сообщений о связи уровня СРБ с риском развития инсульта были получены в 1997 и 1998 годах: в исследовании здоровья американских мужчин и женщин, работающих в медицинской сфере, относительный риск наступления ишемического инсульта у мужчин был в 1,9 раза выше (95% ДИ 1,1-3,3;  $p=0,02$ ) для 4-го квартиля СРБ ( $\geq 2,11$  мг/л) по сравнению с 1 квартилем ( $\leq 0,55$  мг/л) [173], а для женщин скорректированный относительный

риск развития инсульта (определяли совместно с риском инфаркта миокарда) для 3-го квартиля СРБ (3,8 мг/л - 7,3 мг/л) по сравнению с 1 квартилем (<1,5 мг/л) был равен 5,5 (95% ДИ 1,8-16,6;  $p=0,002$ ) [218].

В популяции здоровых лиц также среднего возраста связь СРБ с риском развития ишемического инсульта оценивалась в исследовании «the Atherosclerosis Risk in Communities Study» (ARIC) в течении 6 лет у 12 762 мужчин и женщин [186]. Отношение рисков развития инсульта после поправки на возраст, пол и расовую принадлежность для уровня СРБ выше 3 мг/л относительно <1 мг/л составило 2,7 (95% ДИ 1,7-4,3;  $p < 0,001$ ). А после включения в многопараметрический анализ статуса курения, СД, повышения систолического АД, уровня липидов, отношение рисков снизились, но все равно оставалось высоким: 1,9 (95% ДИ 1,1-3,1;  $p=0,02$ ). Ученые сделали вывод, что СРБ способен дополнять традиционные факторы риска развития ишемического инсульта, усиливая вероятность раннего выявления лиц среднего возраста с повышенным риском. И действительно, аналогичные результаты были получены и в исследовании «the Hisayama Study» [107], где в течении 12 лет наблюдали за 2692 японскими мужчинами и женщинами в возрасте старше 40 лет, у которых было выявлено, что уровни СРБ в 5 квинтиле против 1 независимо от других факторов связаны с риском ишемического инсульта (скорректированный относительный риск 3,1; 95% ДИ 1,0-9,3;  $p=0,04$ ). Стоит отметить, что для геморрагического инсульта такой связи выявлено не было.

В другом исследовании «the Third National Health and Nutrition Examination Survey» среди 8850 мужчин и женщин старше 40 лет (средний возраст 60 лет) [158], средняя геометрическая концентрация СРБ на 41% была выше у лиц с инсультом, чем у людей без этого сосудистого события ( $4,5 \pm 0,2$  мг/л против  $3,2 \pm 0,1$  мг/л,  $p < 0,001$ ). Отношение шансов развития инсульта среди участников исследования с СРБ  $\geq 5,5$  мг/л по сравнению с концентрацией  $\geq 2,1$  мг/л составило 1,7 (95% ДИ 1,1-2,6;  $p=0,01$ ).

У пациентов пожилого возраста также изучалась взаимосвязь значений вч-СРБ и риска развития инсульта. Самым длительным исследованием явилось «the Honolulu Heart Program», в котором за мужчинами в возрасте от 48 до 70 лет наблюдали 20 лет [111], в результате было показано, что СРБ влияет в долгосрочной перспективе на риски тромбоэмболического инсульта в данной категории пациентов (4 квартиль против 1: ОШ 1,6; 95% ДИ 1,1-2,4;  $p=0,01$ ). В течении 17 лет наблюдения за 1592 мужчинами и женщинами в возрасте от 55 до 74 лет в рамках исследования «the Edinburgh Artery Study» также было показано, что уровни вч-СРБ в 3- тертиле ( $>2,88$  мг/л) по сравнению с 1-ым тертилем (<1,11 мг/л) демонстрировали высокое отношение рисков прогнозирования инсульта (2,2; 95% ДИ 1,3-3,7;  $p < 0,01$ ) [226].

В другом крупном лонгитудинальном исследовании лиц пожилого возраста «Framingham Heart Study» (FHS) с периодом наблюдения в 12-14 лет (средний возраст 69,7 лет) у мужчин и

женщин с повышением квартиля значений СРБ аналогично увеличивался и относительный риск инсульта: в два (2,0; 95% ДИ 1,1-3,8;  $p=0,03$ ) и три раза соответственно (2,7; 95% ДИ 1,6-4,8;  $p=0,0003$ ). Риск оставался статистически значимым даже после поправки на курение, систолическое АД, диабет и уровень липидов, как для мужчин ( $p=0,04$ ), так и женщин ( $p=0,01$ ) [213].

В 2003 году были опубликованы результаты «the Cardiovascular Health Study» (CHS) [133]: при исследовании 5417 человек в возрасте старше 65 лет (средний возраст 73 года) без предшествующих ССЗ, включая инсульт и фибрилляцию предсердий, в течении 10,2 лет было установлено, что повышенный уровень СРБ, вне зависимости от степени утолщения комплекса интима-медиа (КИМ) сонных артерий, является самостоятельным фактором риска ишемического инсульта (средние исходные уровни СРБ: группа контроля – 1,87 мг/л, группа с наступившим инсультом – 2,07 мг/л). Однако, повышение значения КИМ в 3 и 4 тертиле усиливало риск инсульта совместно с высоким СРБ на 7%, с 1 и 2 тертилем КИМ такой связи обнаружено не было.

В результате, можно сделать вывод, что повышенные уровни СРБ достоверно предсказывают риск будущего инсульта и транзиторной ишемической атаки у лиц среднего и пожилого возраста.

#### **1.2.4 Исследования медикаментозного влияния на высокочувствительный С-реактивный белок в первичной профилактике ССЗ**

Вч-СРБ независимо от других традиционных факторов риска ССЗ не только обладает прогностической ценностью, но и является непосредственным участником атерогенеза [136]. Учитывая, что высокие концентрации СРБ, даже при низком уровне ЛПНП, увеличивают риск сердечно-сосудистых событий как у относительно здоровых лиц, так и с коронарной патологией, это способствовало активному поиску фармакологического воздействия на протеин [105]. В связи с тем, что в экспериментальных работах была доказана противовоспалительная активность препаратов статинового ряда, эта группа лекарственных средств легла в основу медикаментозного влияния на уровни СРБ [128].

Одним из первых исследований влияния статинов на вч-СРБ в рамках первичной профилактики ССЗ явилось рандомизированное двойное слепое плацебо контролируемое исследование применения ловастатина «the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study» (AFCAPS/TexCAPS) [198], проведенное в период с 1990 по 1998 год, которое включало в

себя набор 6605 мужчин (в возрасте от 45 до 73 лет) и женщин (в возрасте от 55 до 73 лет), имеющих средний уровень общего холестерина и холестерина ЛПНП, и ниже среднего - уровень липопротеинов высокой плотности. Вч-СРБ был измерен исходно и через год у 5742 участников исследования. Оценка наступления сердечно-сосудистого события производилась на протяжении 5,2 лет. В результате, исходные средние и медианные уровни СРБ составляли 3,1 мг/л и 1,6 мг/л соответственно, а частота коронарных событий увеличивалась с ростом базовых уровней СРБ (относительный риск для верхнего квартиля СРБ в группе плацебо по сравнению с группой ловастатина – 1,7,  $p=0,01$ ). Терапия ловастатином была связана со статистически значимым снижением на 14,8% среднего уровня СРБ (95% ДИ 12,5-17,4;  $p < 0,001$ ) в конце первого года лечения, вне зависимости от изменения концентрации липидов крови. Таким образом, разница между группой ловастатина и группой плацебо с точки зрения изменения уровней СРБ с течением времени была значительной ( $p < 0,001$ ). Частота событий среди участников группы плацебо, у которых уровень липидов ниже среднего, а уровни СРБ выше среднего, были столь же высоки, как и частота событий среди лиц с явной гиперлипидемией. Более того, ловастатин был эффективен в снижении риска острых коронарных событий среди участников с уровнями липидов ниже среднего и уровня СРБ выше среднего, но не среди участников с уровнями липидов и СРБ, которые были одинаковыми, ниже медианы. На основании полученных результатов, ученые сделали вывод, что СРБ можно эффективно использовать для определения риска острого коронарного синдрома (ОКС), а добавление СРБ к оценке липидов может обеспечить более высокую вероятность выявления пациентов высокого риска.

Тем не менее, вопрос о том, можно ли пациентов первичной профилактики с высоким риском ССЗ рассматривать как потенциальную группу для назначения медикаментозной терапии статинами оставался открытым. В связи с этим в 2000 году было запущено рандомизированное двойное слепое исследование «the PRavastatin INflammation CRP Evaluation» (PRINCE) [256]. Пациентов набирали в две группы: одна группа первичной кардиопрофилактики (средний возраст  $57 \pm 12$  лет), другая – вторичной (средний возраст  $69 \pm 11$  лет). Количество участников составило 1702 и 1182 соответственно (исходно количество пациентов было 2013 и 1375, однако не все участники исследования сдали необходимые анализы). Первую группу разделили на подгруппы плацебо и правастатина (40 мг ежедневно), вторую по этическим причинам из-за перенесенной сосудистой катастрофы не переводили на плацебо, а только на прием правастатина. Также, стоит отметить, что в группе первичной профилактики, принимающих плацебо, 26,7% испытуемых принимали аспирин, 45,6% были женщины, 38,5% из которых находились на ЗГТ. Контроль вч-СРБ производился трехкратно: исходно, через 12 и 24 недели. В результате, в группе первичной профилактики исходные уровни вч-СРБ были практически идентичны (в подгруппе плацебо вч-СРБ - 2,1 мг/л [0,9-4,3], в подгруппе правастатина вч-СРБ - 2,0 мг/л [0,9-

4,2]), а в группе пациентов вторичной кардиопрофилактики вч-СРБ был выше (медиана составляла 2,7 мг/л [1,2-5,3]). В динамике исходно и через 12 и 24 недели, вч-СРБ в абсолютных числах менялся следующим образом:

1) группа первичной профилактики:

- плацебо: 2,1 мг/л – 1,9 мг/л – 2,0 мг/л;

- правастатин: 2,0 мг/л – 1,6 мг/л – 1,6 мг/л;

2) группа вторичной профилактики:

- правастатин: 2,7 мг/л – 2,3 мг/л – 2,4 мг/л.

В целом, у пациентов, не имеющих ССЗ, за 24 недели отмечалось уменьшение уровня вч-СРБ на 16,9% в группе правастатина по сравнению с отсутствием снижения в группе плацебо ( $p < 0,001$ ), причем эти эффекты не зависели от изменения значений ЛПНП [146].

Несмотря на позитивные результаты исследования правастатина в первичной профилактике, идея о том, что модификация воспаления, измеримого по уровню вч-СРБ, может являться значительным вкладом в снижении ССЗ и смертности от них, даже при низкой концентрации ЛПНП, требовала дальнейшего изучения. Поэтому, учеными в 2003 году было запущено рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование применения розувастатина в рамках первичной кардиопрофилактики у пациентов с исходно низкими значениями ЛПНП: «the Justification for the Use of statins in Primary prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin» (JUPITER) [236]. В первичном скрининге приняло участие около 90 000 пациентов, однако, в связи со строгими критериями исключения, было отобрано всего 17 802 мужчин в возрасте  $\geq 50$  лет и женщин в возрасте  $\geq 60$  лет, не имеющих в анамнезе сердечно-сосудистых и хронических воспалительных заболеваний, неконтролируемое течение гипотиреоза, факта приема глюкокортикоидов, эстрогенов, и иммунодепрессантов. Уровни ЛПНП на начальном скрининговом визите были меньше 3,36 ммоль/л, а вч-СРБ  $\geq 2,0$  мг/л. В результате, в отобранной когорте медиана СРБ равнялась 4,3 мг/л [2,8-7,1], а розувастатин в динамике приводил к уменьшению уровня вч-СРБ на 37% по сравнению с плацебо ( $p < 0,0001$ ). После медианного наблюдения в 1,9 года розувастатин приводил к 54% сокращению риска возникновения инфаркта миокарда ( $p=0,0002$ ), к 48% сокращению инсульта ( $p=0,002$ ) и 20% снижению риска смертности от всех причин ( $p=0,02$ ) [237]. Таким образом, исследование JUPITER проверило связь между воспалением и ССЗ с точки зрения первичной кардиопрофилактики.

Помимо препаратов статинового ряда, в рамках первичной профилактики оценивалась и другая группа гиполипидемических средств - фибраты. Так, в 2011 году был опубликован метаанализ 16 исследований (1635 человек), в результате которого было показано, что фибраты способны снижать уровень СРБ на 0,47 мг/л по сравнению с плацебо ( $p=0,046$ ), однако

статистическая значимость была минимальной, что ставило под вопросом дальнейшее изучение этой группы медикаментов [148].

В целом, можно сделать вывод, что использование медикаментозного влияния на СРБ в первичной профилактике еще не столь изучена, а категоризация пациентов для потенциального лечения требует дополнительного изучения.

### **1.2.5 Исследования роли высокочувствительного С-реактивного белка и медикаментозного влияния на его уровни в рамках вторичной кардиопрофилактики**

С течением времени, интерес к роли воспаления в развитии и усугублении течения ССЗ возрастал, особенно тогда, когда отметили разницу в уровнях маркеров воспаления (СРБ и сывороточного амилоида А) у больных со стабильной и нестабильной стенокардией [217] и их прогностическую ценность [257]: повышение базового уровня вч-СРБ у пациентов с нестабильной стенокардией составляло 65%, в группе стабильной стенокардии повышение СРБ встречалось значительно реже и составляло 13% ( $p < 0,001$ ). Также, была установлена связь между концентрацией СРБ и тропонином Т в стратификации риска ранней летальности (до двух недель) пациентов с ОКС: повышение вч-СРБ  $> 1,55$  мг/л и тропонина Т  $> 0,1$  мг/л указывало на высокий риск летального исхода, в то время как, вч-СРБ  $< 1,55$  мг/л и тропонина Т  $< 0,1$  мг/л – на минимальный риск [6]. Исходя из этого, ученые начали СРБ описывать, как потенциальный независимый предиктор смертности при ОКС сопоставимый со значениями тропонина Т.

Параллельно с этими исследованиями было подмечено, что повышение концентрации СРБ у пациентов с ОКС также коррелировало и с уровнем креатинфосфокиназы ( $r=0,44$ ,  $p < 0,001$ ), причем в осложненных случаях течения заболевания СРБ оставался повышенным, а при неосложненных – снижался до нормальных значений [32, 199]. А при инфаркте миокарда динамика концентрации белков острой фазы воспаления имела три этапа, где первый этап протекал с повышением СРБ, орозомукоида, антихимотрипсина, фибриногена и ингибиторов протеаз, достигающих максимума к пятому дню и нормализующихся при благоприятном исходе к концу третьей недели заболевания [4]. При обследовании 220 пациентов с острым инфарктом миокарда Т. Anzai et al. установили важный факт, что увеличение концентрации СРБ более 20 мг/л являлось независимым фактором риска сердечной недостаточности, аневризмы левого желудочка и летального исхода в течении первого года после перенесенной сосудистой катастрофы [114].

Значимость использования СРБ, как маркера сердечно-сосудистого риска, увеличивалась и

в группе пациентов, перенесших кардиохирургическое вмешательство [6]:

1. трансплантация сердца: исходное повышение СРБ вдвое увеличивало риск развития недостаточности трансплантата, вследствие возникновения болезни коронарных артерий, на 36%;
2. ангиопластика и стентирование: при увеличении вч-СРБ  $> 9$  мг/л в сочетании с низким уровнем церулоплазмينا ( $< 0,2$  г/л) вероятность рестеноза коронарных артерий достигала практически 100%, и только лишь у 12% пациентов с СРБ  $< 5$  мг/л отмечалась несостоятельность стента.

В 1999 году была опубликована статья А. Buffon и G. Liuzzo, в которой у пациентов со стабильной и нестабильной стенокардией (количество участников 52 и 69 соответственно) оценивались уровни маркеров воспаления (вч-СРБ, сывороточный амилоид А и фибриноген) перед и после проведения транслюминальной ангиопластики, а также их связь с ранними и поздними исходами чрескожного вмешательства [216]. СРБ проявил себя независимым предиктором как ранних нежелательных явлений наравне с повышенным уровнем АД и женским полом, так и в поздних исходах: через год у 63% пациентов с высоким уровнем СРБ развился рестеноз стента. А в 2001 году австрийские ученые также оценили прогностическое значение повышенных уровней маркеров воспаления в рестенозе стента в бедренно-подколенном артериальном сегменте у пожилых пациентов (средний возраст 70 лет) [230]. В лабораторные панели включали измерение вч-СРБ, уровня фибриногена и количество лейкоцитов. В итоге, только исходный уровень СРБ и остаточный постдилатационный стеноз стали независимыми предикторами нежелательных исходов, а с уровнями фибриногена и лейкоцитов такой взаимосвязи выявлено не было.

В 2009 году О.Л. Маркулан было опубликовано проспективное трехлетнее исследование, включающее 151 больного с первичным инсультом атеротромботического характера, в котором оценивалось влияние АГ, приверженности к лечению на последствия перенесенного сосудистого события с учетом измерения уровней СРБ [21]. Пациенты, перенесшие инсульт, повторно значительно отличались по уровню СРБ от тех, у кого рецидива сосудистого события в течении трех лет отмечено не было. При этом в исследовании автором подчеркивается тот факт, что все пациенты принимали антигипертензивную терапию, но все же те лица, у которых СРБ исходно был повышен, имели частоту наступления рецидива значительно выше, что наталкивает на мысль, что данной категории пациентов может понадобиться интенсификация медикаментозной терапии противовоспалительными средствами.

В результате, отчетливо прослеживаемая связь между уровнем вч-СРБ и рисками сердечно-сосудистых событий потенцировала поиск новых фармакологических возможностей снижения уровня воспаления. После того, как ученые Strandberg Т.Е. и др. продемонстрировали

положительное влияние статинов на снижение содержания в крови СРБ у пациентов с ИБС, гиперхолестеринемией и дислипотеинемией [249], эта группа препаратов стала изучаться более детально, начались крупные исследования, изучающие роль препаратов статинового ряда в профилактике ССЗ и их влиянию на уровень системного воспалительного ответа, измеряемого с помощью вч-СРБ, интерлейкина-6 и других провоспалительных цитокинов.

В 1999 году были получены результаты пятилетнего рандомизированного плацебо-контролируемого исследования «the Cholesterol and Recurrent Events Investigators» (CARE), в котором приняло участие 4 159 пациентов с повышенным уровнем ЛПНП, перенесших инфаркт миокарда [188]. Сыворотка крови для определения уровня вч-СРБ была получена у 477 испытуемых, средний возраст которых составлял около 58-59 лет. Пациенты были разделены на две группы: плацебо и 40 мг правастатина ежедневно. СРБ оценивался высокочувствительным методом исходно и через 5 лет в обеих группах. Пять человек с СРБ, превышающим  $>3$  SD от среднего значения, были исключены из исследования, так как предполагалось, что данное повышение уровня СРБ может быть вызвано экзогенным острофазовым стимулом. В дальнейшем исследовании продолжило участие 472 человека, 258 были рандомизированы в группу правастатина, а 214 - на плацебо. В результате, значения СРБ в динамике сильно коррелировали между собой ( $r=0,60$ ,  $p < 0,001$ ). Среди пациентов, принимающих плацебо, средние уровни и среднее изменение концентрации СРБ имели тенденцию к увеличению со временем (среднее изменение  $+4,2\%$ ;  $p=0,2$  и среднее значение  $+0,7$  мг/л;  $p=0,04$ ), а в группе правастатина наблюдалось среднее снижение СРБ на  $21,6\%$  за 5 лет по сравнению с плацебо, в абсолютных числах  $-1,37$  мг/л ( $p=0,003$ ). Эффекты препарата статинового ряда сохранялись при поправках на возраст, ИМТ, статус курения, АД и исходный уровень липидов. Однако, очевидных взаимосвязей изменения уровня СРБ с величиной липидов в обеих группах обнаружено не было.

Исследование влияния симвастатина на уровень вч-СРБ у пациентов с ОКС изучалось в исследовании «the Aggrastat-to-Zocor trial» (A-to-Z), в котором приняло участие 3813 пациентов (средний возраст 60 лет) [90]. Анализ сыворотки крови на вч-СРБ производился через 30 дней и 4 месяца на фоне гиполипидемической терапии. У пациентов с уровнем СРБ  $> 3$  мг/л через 30 дней после госпитализации с ОКС, вероятность летального исхода была значительно выше, чем при СРБ  $< 1$  мг/л ( $6,1\%$  против  $1,6\%$ ,  $p < 0,0001$ ). Аналогичные результаты были получены и через 4 месяца. Пациенты, получавшие раннюю интенсивную терапию симвастатином, с большей вероятностью достигали снижения уровня СРБ меньше  $1$  мг/л через 30 дней ( $p=0,03$ ) и через 4 месяца ( $p < 0,0001$ ). С точки зрения улучшения выживаемости после коронарных событий и снижения их частоты, достижение снижения СРБ было сопоставимо по значимости с низким уровнем ЛПНП.

Параллельно с исследованием PRINCE (описанным ранее), стартовало и другое

исследование, направленное уже на сравнение эффективности разных препаратов статинового ряда у пациентов с ОКС – «the PRavastatin Or atorVastatin Evaluation and Infection Therapy–Thrombolysis In Myocardial Infarction 22» (PROVE IT–TIMI 22) [128]. Средний возраст 3745 участников на момент начала исследования составлял 58 лет, из них 22% были женщины, 49% в анамнезе страдали гипертонией, 17% - диабетом, а 36% имели статус курения. Пациентов рандомизировали на аторвастатин 80 мг и правастатин 40 мг в день. СРБ оценивали исходно при рандомизации, через 30 дней, 4 и 24 месяца. В результате, снижение СРБ <2 мг/л было у 57,5% пациентов, получавших аторвастатин, по сравнению с 44,9% в группе правастатина ( $p < 0,001$ ). Учеными было подмечено, что снижение частоты повторных сердечно-сосудистых событий и коронарной смерти было более выраженное в группе лиц, имеющих снижение СРБ ниже 2 мг/л, в независимости от степени достигнутого снижения ЛПНП. Также, субанализ части когорты исследования PROVE IT-TIMI 22 показал, что пациенты с повышенным уровнем СРБ имеют более высокий риск развития инсульта и транзиторной ишемической атаки, даже при достигнутом снижении ЛПНП препаратами статинового ряда [88], что дополнительно указывает на тесную связь между воспалением и ССЗ.

В результате, было выявлено что снижение уровня ЛПНП приводит к уменьшению сердечно-сосудистых событий, но значительный остаточный риск развития событий сохраняется как в группах первичной, так и вторичной профилактики, получающих терапию статинами [157]. И тогда, речь пошла об остаточном воспалительном риске. Ученые начали искать новые пути фармакологического воздействия на каскад воспалительных реакций. Однако, вопрос о том, может ли модификация воспаления при отсутствии снижения уровня ЛПНП снизить уровень сосудистых событий требовал ответа. Учитывая тот факт, что синтез СРБ стимулируется такими цитокинами, как интерлейкин-1 и интерлейкин-6 [245, 238], ученые предположили, что, воздействуя на этот сигнальный путь, без влияния на атерогенные липиды, можно будет получить ответ на этот вопрос.

Так, в 2013 году стартовали сразу два крупномасштабных плацебо-контролируемых испытания с использованием целевых противовоспалительных средств для вторичной профилактики инфаркта миокарда. Первое испытание называется «the Canakinuamb Anti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study» (CANTOS), его суть заключается в том, чтобы доказать или опровергнуть способность ингибирования интерлейкина-1 $\beta$  по сравнению с плацебо снизить частоту рецидивов инфаркта миокарда, инсульта и сердечно-сосудистой смерти среди пациентов со стабильной ИБС (10,065 человек в возрасте старше 60 лет), которые остаются с высоким сосудистым риском вследствие постоянного повышения уровня вч-СРБ ( $\geq 2$  мг/л), несмотря на современные стратегии вторичной профилактики [233, 55].

Второе исследование, исследование по снижению сердечно-сосудистого воспаления «the

Cardiovascular Inflammation Reduction Trial» (CIRT), предполагало оценить: снизит ли метотрексат в низкой дозе (целевая доза 15-20 мг / неделя) по сравнению с плацебо сосудистые события среди группы пациентов, перенесших инфаркт миокарда, с диабетом или МС (всего набрано 7000 человек) [233, 55]. Вместе CANTOS и CIRT представляют собой основную проверку гипотезы воспаления атеротромбоза и исследование потенциальной новой фазы сердечно-сосудистой терапии.

Параллельно с этими исследованиями, оценка медикаментозного влияния на воспаление продолжалась, в 2015 году было запущено рандомизированное плацебо-контролируемое двойное слепое многонациональное исследование «the Further cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in subjects with Elevated Risk trial» (FOURIER), направленное на выяснение вопроса, снизит ли добавление эволокумаба (человеческий моноклональный ингибитор пропротеинконвертазы субтилизин/кексин типа 9) к терапии статинами сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность у пациентов с сосудистыми заболеваниями [221]. Было отобрано 27 564 человека со стабильным атеросклерозом, принимающих статины, и значениями ЛПНП больше 3,8 ммоль/л. После медианы наблюдения в 2,2 года терапия с эволокумабом значимо не влияла на уровень вч-СРБ (медианное снижение 0,2 мг/л). В исследование другого моноклонального антитела «Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin type 9» (PCSK9), бокоцизумаба [228], на фоне приема статинов было отобрано 9738 пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском, СРБ оценивался на базальном уровне и через 14 недель после лечения. У 47,2% испытуемых имелся остаточный воспалительный риск, определяемый уровнем СРБ  $\geq 2$  мг/л, причем значения СРБ больше 3 мг/л регистрировались у 34,9% пациентов. По итогу исследования, были получены аналогичные результаты с эволокумабом: бокоцизумаб не влиял на вч-СРБ с течением времени. Тем не менее, несмотря на выраженное снижение ЛПНП, повышенный СРБ также значимо был связан с увеличением темпов развития инфаркта миокарда, сердечно-сосудистой смерти и смертности от всех причин, что не противоречит предыдущим исследованиям.

В 2017 году спустя 3,7 лет исследование CANTOS, направленное на подавление остаточного воспалительного риска, завершилось [61]. В конце периода наблюдения канакинумаб в дозировке 150 мг значительно снижал уровни вч-СРБ, не влияя на уровень холестерина. Это привело к значительно более низкой частоте повторных сердечно-сосудистых событий по сравнению с плацебо. Уровень заболеваемости для первичной конечной точки составил 4,50 события на 100 человеко-лет в группе плацебо и 3,86 события на 100 человеко-лет в группе 150 мг. Значительные результаты, наблюдаемые при дозе 150 мг, были обусловлены относительным снижением риска инфаркта миокарда на 24%. Вместе с тем, лечение ингибитором интерлейкина-1 $\beta$  ассоциировалось с увеличением частоты фатальных инфекционных

осложнений. Эти данные свидетельствуют о необходимости тщательного динамического наблюдения за пациентами и формирования дифференцированного подхода к данной терапии. По-видимому, в отношении вч-СРБ, как и в отношении холестерина ЛПНП действует тот же принцип «чем ниже, тем лучше». У пациентов, у которых в ответ на терапию канакинумабом через 3 месяца уровень вч-СРБ стал  $<2$  мг/л, риск основных сердечно-сосудистых событий был на 27% ниже, чем у лиц с менее выраженным снижением вч-СРБ ( $p=0,0001$ ), при этом риск смерти от сердечно-сосудистых причин и общей смертности снизился на 31% (скорректированный коэффициент риска - 0,7 (95% ДИ 0,6-0,9;  $p=0,0004$ ) и 0,7 (95% ДИ 0,6-0,8;  $p<0,0001$ ), соответственно) [224]. Это делает возможным идентифицировать пациентов, которые с наибольшей вероятностью получают пользу от применения препарата, оценивая динамику уровней вч-СРБ во время лечения, аналогично тому, как контролируются уровни ЛПНП на фоне статинов. Скорее всего, основной клинической нишей для применения антител к интерлейкину- $1\beta$  типа канакинумаба станут пациенты, у которых при адекватном ответе ЛПНП на статины, сохраняется остаточное воспаление.

В 2018 году объявили результаты по исследованию низких доз метотрексата и остаточного воспалительного риска, которые не показали снижения уровня интерлейкина-6, интерлейкина- $1\beta$  или СРБ, или частоты возникновения эпизодов ССЗ у пациентов, получавших метотрексат, по сравнению с пациентами, принимавшими плацебо [194]. Несмотря на тот факт, что у больных с ревматоидным артритом метотрексат устранял клинические проявления заболевания, снижал уровень СРБ и частоту ОКС, в исследовании CIRT при уровне СРБ  $< 2$  мг/л его эффект оказался «нулевым». Таким образом, метотрексат неэффективен с точки зрения снижения уровня СРБ в данной категории пациентов.

В это же время были доложены результаты исследования «the Myocardial Ischemia Treated with Percutaneous Coronary Intervention and Plaque Regression by Lipid Lowering and Blood Pressure Controlling assessed by Intravascular Ultrasonography» (MILLION), в котором была оценена связь между базальной концентрацией СРБ и регрессией атеросклеротической бляшки в коронарных артериях на фоне комбинированной терапии аторвастатина с амлодипином (терапия проводилась от 18 до 24 месяцев) [190]. Было набрано 97 пациентов (средний возраст 64,2 года, 21,2% женщин), верхний квартиль СРБ составил – 8,15 мг/л. При множественном регрессионном анализе исходные концентрации СРБ были связаны с процентным изменением объема бляшки ( $p=0,02$ ), что дополнительно еще раз указывает на возможную причинную роль СРБ в атерогенезе.

Параллельно с этими исследованиями идут и тесты других потенциальных фармакологических препаратов, например, колхицин в низких дозах подвергался и подвергается детальной оценке безопасности и эффективности в крупных рандомизированных

контролируемых исследованиях. Клиническое исследование «the Low Dose Colchicine» (LoDoCo) показало, что колхицин уменьшает риски рецидива ОКС у пациентов с ИБС (отношение рисков - 0,3 (95% ДИ 0,2-0,6;  $p < 0,001$ )) [193]. В результате клинического испытания «the Colchicine Cardiovascular Outcomes» (COLCOT) колхицин также показал свою эффективность по сравнению с плацебо: среди пациентов с недавним инфарктом миокарда колхицин в дозе 0,5 мг ежедневно приводил к значительно более низкому риску ишемических сердечно-сосудистых событий [149]. Применение колхицина тестировалось еще в 2-х рандомизированных клинических испытаниях при остром и рецидивирующем перикардите: испытания колхицина при остром перикардите «the Colchicine for Acute Pericarditis» (COPE) и колхицина при рецидивирующем перикардите «Colchicine for Recurrent Pericarditis» (CORE). В обоих исследованиях колхицин значительно снижал риск рецидива и увеличивал интервал без симптомов по сравнению с аспирином или преднизолоном [147].

С 2013 года началось исследование в Великобритании (ISRCTN32017426), оценивающее влияние аллопуринола на сердечно-сосудистые исходы у пациентов с ИБС [202]. Результаты ожидаются в 2021-2022 году. В связи с этим, продолжается поиск, направленный на повышение эффективности выявления пациентов с сердечно-сосудистым риском и определение показаний к ранней противовоспалительной терапии. Вместе с тем, это имеет важное клиническое значение в определении значимости вч-СРБ, разработке и оценке эффективности профилактических мероприятий.

### **1.2.6 Связь высокочувствительного С-реактивного белка с метаболическим синдромом и сахарным диабетом в первичной профилактике ССЗ**

В 2002 году в исследовании «the West of Scotland Coronary Prevention Study» (WOSCOOP) было показано, что СРБ  $> 4,18$  мг/л у мужчин прогнозирует увеличение риска СД в 3 раза в течении 5 лет (отношение риска - 3,1 (95% ДИ 1,3-7,1;  $p < 0,05$ ), независимо от ИМТ, уровня триглицеридов и глюкозы крови [125]. В тоже время были опубликованы результаты «the Mexico City Diabetes Study» с участием 515 мексиканских мужчин и 729 женщин (медиана наблюдения 6 лет): высокие уровни СРБ, даже после корректировки на ИМТ и инсулинорезистентности (НОмеостазис Model Assessment of Insulin Resistance, НОМА-IR), влияли на риск развития МС и СД, однако эта связь была статистически значимой только в группе женщин (для МС - ОШ 4,0 (95% ДИ 2,0-7,9;  $p < 0,001$ ), для диабета – ОШ 5,5 (95% ДИ 2,2-13,5;  $p < 0,001$ )) [219]. Полученные данные согласовались и с результатами исследования ARIC, в котором также после поправки на

возврат, пол, ИМТ, критерии абдоминального ожирения, АГ, уровни глюкозы и инсулина натощак, повышенные уровни СРБ влияли на риск развития инсулинозависимого СД (коэффициент риска - 1,2 (95% ДИ 0,7-2,0;  $p < 0,05$ ) [195].

На основании полученных данных вч-СРБ стал рассматриваться, как независимый фактор риска СД. Однако, это утверждение еще требовало изучения на больших выборках и в долгосрочной перспективе. Таким образом, в крупном проспективном европейском исследовании рака и питания «the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study» (EPIC) - Потсдам с участием 27 548 человек (медиана наблюдения 2,3 года), было продемонстрировано, что субклиническая воспалительная реакция действительно играет роль в патогенезе СД 2 типа. Высокие уровни СРБ прогнозировали риски СД, отношение шансов составило 1,9 (95% ДИ 1,2-3,2;  $p < 0,05$ ) [175].

Долгосрочная перспектива СРБ была изучена в двух 11-летних исследованиях:

1. «the Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study» (КИИД) – у 854 финских мужчин среднего возраста было обнаружено увеличение риска развития МС (по ВОЗ) и СД при СРБ  $\geq 3$  мг/л (ОШ 2,4 (95% ДИ 1,3–4,4;  $p = 0,02$ ) и ОШ 2,3 (95% ДИ 1,0-5,1;  $p = 0,04$ ), соответственно), даже после поправки на возраст, факторы, связанные с образом жизни, ИМТ и показатели инсулинорезистентности (только для риска развития СД) [110];
2. у 620 австралийцев в возрасте от 20 до 74 лет скорректированный коэффициент риска составлял для верхнего тертиля СРБ против нижнего 1,8 (95% ДИ 1,2-2,6;  $p = 0,004$ ), а уровень заболеваемости СД для верхнего тертиля СРБ - 28,8 на 1000 человеко-лет [267, 110].

Убедительным являлся и тот факт, что вне зависимости от уровня физической нагрузки (ранее сообщалось, что физическая нагрузка способна снижать уровни СРБ в динамике [163, 76]), в популяции японских мужчин и женщин высокие уровни СРБ также являлись предиктором развития СД, отношение шансов для женщин - 2,3 (95% ДИ 1,0–5,0;  $p = 0,04$ ), для мужчин - 2,6 (95% ДИ 1,2–5,7;  $p = 0,01$ ) [150, 231].

В 2016 году была опубликована работа, описывающая связь воспаления с дисфункцией эндотелия у пациентов с СД 2 типа (средний возраст 59 лет). Концентрации вч-СРБ в группе пациентов с СД и ССЗ не сильно отличались от той группы, где ССЗ отсутствовали. Тем не менее, из 74 участников исследования, 72,8% имели уровень СРБ выше 3 мг/л. Связь протеина с приростом диаметра плечевой артерии после проведения манжеточной пробы с РГ была слабой и отрицательной ( $r = -0.15$ ,  $p < 0,05$ ) [41].

В результате, вч-СРБ продемонстрировал свою статистическую значимость с точки зрения увеличения рисков развития СД как в крупных популяционных исследованиях, так и в

длительных.

Таким образом, согласно данным литературы, вч-СРБ является эффективным маркером сердечно-сосудистого риска преимущественно у лиц в возрасте 55 лет и старше. Хорошо известно, что системное воспаление, определяемое с помощью вч-СРБ, лежит в основе атеросклеротического процесса и является ключевым звеном атеротромбогенеза, приводящего к дестабилизации атеросклеротической бляшки, ее разрыву и развитию сердечно-сосудистых катастроф. В то же время использование вч-СРБ как маркера риска у лиц молодого и среднего возраста изучено недостаточно. Имеются сомнения насчет воспроизводимости значений вч-СРБ у лиц молодого возраста. Существуют предположения о влиянии генетических факторов на выраженность хронического воспалительного процесса. Все это диктует необходимость проведения дальнейших исследований.

## ГЛАВА 2. МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ

### 2.1 Дизайн исследования

Дизайн исследования состоял из подготовительного этапа и двух основных (рисунок 1). На первом этапе исследование являлось когортным, на втором – когортным, наблюдательным, проспективным, аналитическим.

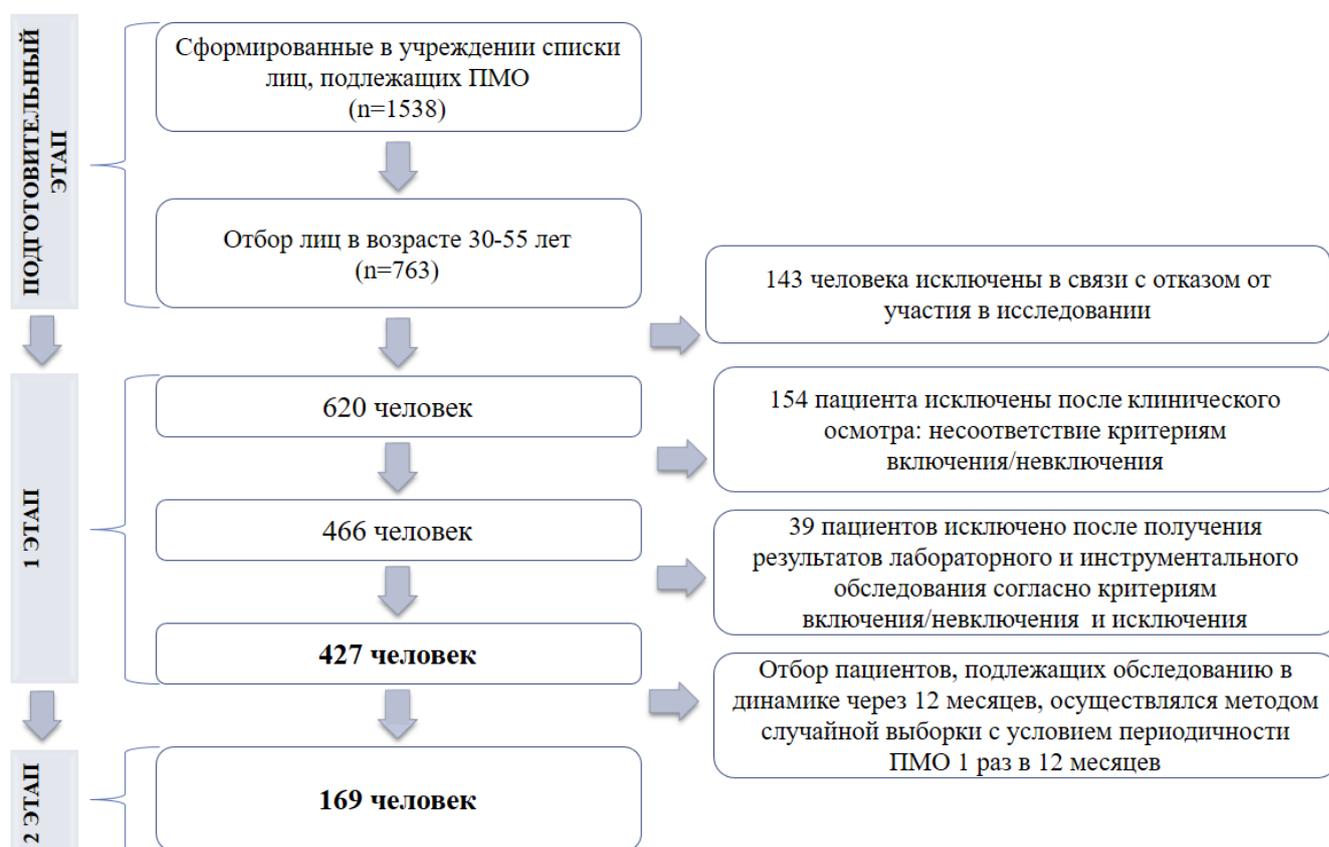


Рисунок 1. Схема дизайна исследования

На подготовительном этапе согласно производственному графику и запланированным датам проведения ПМО, заблаговременно были сформированы детализированные поименные списки на работников филиалов ООО «Газпром трансгаз Москва» (в исследовании приняло участие семь филиалов) с указанием на номер амбулаторной карты, дату рождения, наименование производственной службы, профессию, вредные производственные факторы, номера приложения и пунктов по приказу Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 12.04.2011 г. № 302н (далее приказ № 302н), периодичность

ПМО и стаж работы. Согласно критерию включения по возрасту из этих списков было отобрано 763 работников газовой промышленности в возрасте 30-55 лет. В результате 620 человек, которые согласились на участие в исследовании и подписали информированное согласие, было проведено скрининговое обследование (рисунок 1). Из них 58 человек дали дополнительное информированное согласие на проведение генотипирования на полиморфизмы *CYP2C19 PM* (*CYP2C19\*2* и *CYP2C19\*3*). Все они были обследованы на базе клиники ООО «Газпром трансгаз Москва» «Центр диагностики и реабилитации». В рамках диссертационного исследования описанию подлежала часть выбранной когорты.

**На первом этапе** в соответствии с критериями включения/невключения в основное исследование после клинического осмотра было включено 466 человек в возрасте от 30 до 55 лет (средний возраст  $42,2 \pm 6,7$  лет), из них 386 мужчин и 80 женщин

**Критерии включения** в исследование: возраст от 30 до 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 неключения** в исследование: возраст меньше 30 лет или больше 55 лет на момент включения в исследование; наличие острого воспалительного заболевания или обострения хронического (не меньше 1 месяца до момента включения), ишемическая болезнь сердца; хроническая ишемия головного мозга; рефрактерная и симптоматическая артериальная гипертензия; сердечная недостаточность любого функционального класса; гипо- и гипертиреоз; сахарный диабет; хронические воспалительные заболевания кишечника, печени, почек, легких и кожи рецидивирующего течения; гематологические, онкологические, ревматологические и психические заболевания; беременность; алкоголизм и наркомания; прием постоянной противовоспалительной, гиполипидемической, заместительной гормональной и контрацептивной терапии (эстроген-прогестогенные препараты).

На первом этапе все участники исследования проходили клинический осмотр с измерением уровня «офисного» АД, ЧСС, роста, веса, окружности талии (ОТ), расчетом ИМТ, сердечно-сосудистого риска по шкале относительного риска и шкале SCORE. Полный перечень процедур первого этапа изложен в разделе 2.2 «Методы исследования».

После получения результатов лабораторного и инструментального обследования проводился дополнительный анализ на возможность участия в исследовании: повторно оценивались критерии включения/невключения, а также соответствие с критериями исключения (по результатам клинического анализа крови, общего анализа мочи, ЭКГ и рентгенографии органов грудной полости; по результатам анализа сыворотки крови на вч-СРБ).

**Критерии исключения из исследования:** лейкоцитоз (референсный диапазон по лаборатории от 4 до 9 тыс./мкл), тромбоцитоз (референсный диапазон по лаборатории от 180 до 320 тыс./мкл), анемия, лейкоцитурия, гематурия, бактериурия, впервые выявленная блокада левой ножки пучка Гиса (полная/неполная), впервые выявленная фибрилляция/трепетание предсердий, частая желудочковая экстрасистолия на длинной пленке ЭКГ (моно- и полиморфная), рентгенологические признаки новообразования легких, плевры и органов средостения, повышение уровня вч-СРБ  $> 80$  мг/л без явных на то причин.

В результате было отобрано 427 человек в возрасте от 30 до 55 лет (медиана возраста 41 [35;38] лет), не имеющих в анамнезе сердечно-сосудистых событий и воспалительных заболеваний острого или рецидивирующего течения. Лиц мужского пола было больше, чем женского (354 и 73 человека, соответственно). Из них 26 участникам было выполнено УЗИ брахиоцефальных артерий (БЦА) и проба с РГ на плечевой артерии, 58 - проведено генотипирование. С целью выявления дополнительных факторов, которые предположительно могут влиять на уровни вч-СРБ, у всех пациентов учитывалась частота ОРВИ за предыдущий год и наличие заболеваний полости рта (болезни пародонта).

На первом этапе исследования подлежало оценке распределение уровней вч-СРБ, частота встречаемости повышенных значений  $\geq 2$  мг/л; взаимосвязь вч-СРБ с такими клиническими характеристиками, как возраст, ИМТ, АД, ЧСС, уровень глюкозы плазмы крови, общего холестерина и скорость оседания эритроцитов (СОЭ); взаимосвязь вч-СРБ с факторами сердечно-сосудистого риска и факторами, способными повлиять на его уровень в сыворотке крови (частые ОРВИ в анамнезе, болезни пародонта); стратификация относительной категории сердечно-сосудистого риска по уровню вч-СРБ; взаимосвязь уровня вч-СРБ с признаками поражения сосудистого русла (увеличение ТКИМ общей сонных артерий по данным УЗИ, наличие дисфункции эндотелия по результатам проведения пробы с РГ), полиморфными вариантами гена *CYP2C19* (*CYP2C19\*2* и *CYP2C19\*3*) в общей группе обследуемых лиц. Затем, проводилось разделение на группы по полу и возрасту (от 30 до 39 лет и от 40 до 55 лет, в соответствии с возрастными характеристиками шкал абсолютного и относительного сердечно-сосудистого риска), где также оценивалась частота встречаемости повышения уровня вч-СРБ и наличие взаимосвязи с определяемыми факторами.

Для изучения влияния профессиональной деятельности на состояние здоровья пациентов, уровень вч-СРБ и изменения количества факторов сердечно-сосудистого риска, всех участников исследования разделяли на «администраторов» (n=105) и «производственников» (n=322). К работникам административного звена были отнесены руководители подразделений и инженерный состав, к производственникам – слесаря, операторы газораспределительных

станций, электромонтеры, уборщики, средний медицинский персонал, токари, дефектоскописты и т.д.

**На втором этапе** с целью оценки стабильности и воспроизводимости уровней вч-СРБ методом случайной выборки через год повторно было обследовано 169 человек из общей группы, имеющих периодичность ПМО 1 раз в 12 месяцев.

Лица, которые на любом из этапов отказались от участия в исследовании, отзывали свое информированное согласие или предъявили медицинскую документацию, подтверждающую развитие состояний/заболеваний, перечисленных в критериях невключения и исключения, исключались из исследования.

## **2.2 Методы исследования**

В исследование включались пациенты, направленные для прохождения ПМО в профпатологическое отделение клиники «Центр диагностики и реабилитации» ООО «Газпром трансгаз Москва» с ноября 2018 г. по февраль 2020 г., подписавшие информированное согласие и соответствующие критериям включения. Комплексное обследование было проведено у всех участников исследования в соответствии с профессией работника и приказом № 302н, и включало в себя общеклиническое исследование (осмотр терапевта, профпатолога и врачей узких специальностей), ЭКГ в 12 отведениях на аппарате Cardiovit AT-2 компании «Shiller» (Швейцария), исследование функции внешнего дыхания методом спирографии на аппарате Spirovit SP-1 компании «Shiller» (Швейцария) (выполнялось пациентам с вредными производственными факторами соответствующей категории по бронхолегочной системе), рентгенографию органов грудной полости в 2-х проекциях на аппарате GE Connexity компании «General Electric» (США), а также клинический анализ крови без лейкоформулы с определением СОЭ на анализаторе AcT diff компании «Beckman coulter» (США), общий анализ мочи с микроскопией мочевого осадка на рабочей станции iRICELL Plus 1500 компании «Beckman coulter» (США), биохимическое исследование крови на показатели общего холестерина и глюкозы на анализаторе AU480 компании «Beckman coulter» (США). Все работники, допущенные к ПМО, расценивались, как относительно здоровые.

### **2.2.1 Общеклинические методы исследования**

Общеклинические методы исследования включали сбор жалоб и анамнеза пациентов, антропометрические измерения (рост, вес, ИМТ, ОТ), физикальный осмотр и анализ

медицинской документации (данные из амбулаторной карты, выписные эпикризы). В зависимости от профессии, производственных факторов, пунктов и приложений по приказу № 302н, каждый работник, проходящий ПМО, подлежал осмотру терапевта, профпатолога и врачей узких специальностей (оториноларинголог, офтальмолог, дерматолог, хирург, гинеколог, уролог, невролог).

На терапевтическом осмотре из анамнеза пациентов обязательно уточнялось следующее:

- наличие семейного анамнеза по СД и ранним ССЗ (<55 лет для мужчин и <65 лет для женщин);
- наличие верифицированного диагноза СД и предиабета (по данным медицинской документации и заключения эндокринолога);
- статус курения (курит / не курит);
- частота простудных заболеваний (ОРВИ) за предыдущий год (наличие простудных заболеваний более 3 раз в год расценивалось как частое [7]);
- список регулярно принимаемых лекарственных препаратов;
- наступление преждевременной (до 40 лет) и ранней (40-45 лет) менопаузы, наличие у женщины на момент осмотра пременопаузального или постменопаузального состояния;
- профессиональная ориентация (шифр профессиональной вредности, специальность).

Данная информация необходима для повышения выявления как традиционных факторов сердечно-сосудистого риска, так и других возможных причин вялотекущего воспалительного процесса.

Антропометрические измерения проводились следующим образом:

- 1) рост (см) измерялся с помощью металлического ростомера РМ-2 (производитель ООО «Диаконс», серийный номер 0074164);
- 2) вес (кг) измерялся с помощью медицинских весов ВЭМ-150-«МАССА-К»-А3 (производитель ЗАО "МАССА-К");
- 3) ОТ (см) измерялась согласно клиническим рекомендациям по диагностике и лечению ожирения 2020 г. [26]: утром, натощак, после стула, пациент находился в положении стоя без обуви, сантиметровая лента накладывалась параллельно полу по средне-подмышечной линии на середине расстояния между вершиной гребня подвздошной кости и нижним краем последнего ребра;
- 4) определение массы тела по индексу Кетле согласно клиническим рекомендациям по диагностике и лечению ожирения 2020 г. [26] рассчитывалось по формуле:

$$\text{Индекс массы тела (ИМТ)} = \text{масса тела (кг)} : \text{рост (м}^2\text{)}.$$

Полученные значения ИМТ использовались для диагностики избыточной массы тела и ожирения, а также для оценки его степени (таблица 2-1).

**Таблица 2-1. Классификация ожирения по ИМТ (ВОЗ, 1997 г.) [26]**

<b>Категория массы тела</b>	<b>ИМТ, кг/м<sup>2</sup></b>
Дефицит массы тела	< 18,5
Нормальная масса тела	18,5-24,9
Избыточная масса тела	25,0-29,9
Ожирение I	30,0-34,9
Ожирение II	35,0-39,9
Ожирение III	≥40,0
<i>Примечание: ИМТ – индекс массы тела.</i>	

Определение абдоминального ожирения согласно клиническим рекомендациям по диагностике и лечению ожирения 2020 г. [26] производилось по ОТ: ОТ ≥ 94 см у мужчин и ≥ 80 см у женщин.

При физикальном осмотре все пациенты были оценены на предмет наличия хронических очагов инфекции (осмотр полости рта, цвета склер, слизистой конъюнктивы, наличие воспалительных элементов на коже, поражение ногтевых пластин и т.д.).

Регистрация «офисного» АД выполнялась по методике Короткова с помощью механического медицинского тонометра («Профессионал» В. Well WM-61) согласно Российским и Европейским рекомендациям по диагностике и лечению АГ 2020 г. и 2018 г. соответственно (приложение 1) [3, 52]. Наличие у пациента АГ определялось фактом ранее установленного диагноза АГ согласно медицинской документации (подтверждалось данными суточного мониторинга уровня артериального давления), приема антигипертензивных препаратов. В динамике по данным амбулаторных карт и выписных эпикризов оценивалось наличие впервые выявленной АГ. Все пациенты с подозрением на наличие впервые выявленной АГ отправлялись на дообследование, антигипертензивная терапия назначалась после получения результатов. Классификация уровней АД согласно клиническим рекомендациям по диагностике и лечению АГ 2020 г. представлена в таблице 2-2.

**Таблица 2-2. Классификация АД, измеренного в медицинском учреждении, и определение степеней гипертензии (РКО, 2020) [3]**

<b>Категория</b>	<b>САД, мм рт. ст.</b>		<b>ДАД, мм рт. ст.</b>
Оптимальное	< 120	и	< 80
Нормальное	120-129	и/или	80-84
Высокое нормальное	130-139	и/или	85-89
АГ 1-й степени	140-159	и/или	90-99
АГ 2-й степени	160-179	и/или	100-109
АГ 3-й степени	≥ 180	и/или	≥ 110
Изолированная систолическая гипертензия	≥ 140	и	< 90
<i>Примечания: АГ – артериальная гипертензия, ДАД – диастолическое артериальное давление, САД – систолическое артериальное давление.</i>			

ЧСС измерялась на каждой руке в проекции лучевой артерии в течении одной минуты, согласно клиническим рекомендация по диагностике и лечению АГ у взрослых 2020 г. [3], ЧСС в покое выше 80 ударов в минуту в покое расценивалась, как фактор сердечно-сосудистого риска при наличии у пациента верифицированного диагноза АГ.

После получения результатов лабораторного обследования, пациентам ≥ 40 лет оценивался суммарный риск смерти от ССЗ в ближайшие 10 лет по шкале SCORE. Для молодых пациентов в возрасте от 30 до 39 лет использовалось дополнение шкалы SCORE - шкала относительного риска (ESC 2016), в которой сопоставлялся уровень систолического АД, значение общего холестерина и статус курения [11]. Пациенты в возрасте 39 лет на момент включения в исследования оценивались по шкале относительного риска, а в динамике через год (пациенты уже имели 40 полных лет) – по шкале SCORE. Распределение пациентов по группам риска ССЗ проводилось следующим образом: в группу низкого риска относились пациенты со значениями < 1% по шкале SCORE и 1 по шкале относительного риска, в группу среднего риска – 1 – 4 % и 2 – 4, в группу высокого риска – 5 – 9 % и 5 – 8, в группу очень высокого риска - >10% и 10 – 12 соответственно.

Согласно Российским клиническим рекомендациям по диагностике и лечению СД 2019 г. [40] при выявлении на ПМО у пациента нарушенной гликемии натощак (глюкоза плазмы венозной крови > 6,1 ммоль/л, но < 7 ммоль/л) состояние расценивалось как предиабет. Вместе с тем, для оценки факторов риска за основу в исследовании был взят более низкий порог гликемии, соответствующий повышению глюкозы плазмы крови > 5,6 ммоль/л, но < 7 ммоль/л, согласно стандартам медицинской помощи при СД Американской диабетической ассоциации 2019 г. [57].

Для определения наличия у пациента метаболических нарушений применялись наиболее часто используемые в научно-исследовательской деятельности критерии определения МС, сформулированные Международной федерацией диабета (The International Diabetes Federation, IDF, 2009 г.): абдоминальное ожирение (для европеоидной расы), повышение уровня

систолического АД  $\geq 130$  мм рт. ст. или диастолического АД  $\geq 85$  мм рт. ст., или факт приема антигипертензивной терапии, повышение глюкозы плазмы крови натощак ( $> 5,6$  ммоль/л) или ранее диагностированный СД, повышение триглицеридов ( $\geq 1,7$  ммоль/л) и снижение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности ( $<1,03$  ммоль/л у мужчин,  $<1,29$  ммоль/л у женщин) или лечение липидснижающими препаратами [164]. Для установления МС необходимо наличие любых 3 критериев. Однако, в связи с тем, что в рамках настоящего исследования, оценке подлежали только некоторые критерии из перечисленных, достаточных для того, чтобы определить наличие МС (абдоминальное ожирение, систолическое АД  $\geq 130$  мм рт. ст. или диастолическое АД  $\geq 85$  мм рт. ст., или наличие антигипертензивной терапии, повышение уровня глюкозы плазмы крови натощак  $> 5,6$  ммоль/л), термин «метаболический синдром» не использовался, а описание строилось на основе количества критериев МС.

### **2.2.1.1 Стратификация относительной категории сердечно-сосудистого риска по уровню высокочувствительного С-реактивного белка (вч-СРБ)**

Определение относительной категории сердечно-сосудистого риска по уровню вч-СРБ проводили всем пациентам согласно рекомендациям Американской ассоциации кардиологов и Центра по контролю и профилактике заболеваний (АНА/CDC) 2003 г. [196], где:

- 1) низкий риск - вч-СРБ  $< 1$  мг/л;
- 2) средний риск – вч-СРБ от 1 мг/л до 3 мг/л;
- 3) высокий риск – вч-СРБ  $> 3$  мг/л.

### **2.2.2 Ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий**

УЗИ БЦА проводилось согласно рекомендациям Американского общества специалистов по эхокардиографии и Общества по сосудистой медицине и биологии в В-режиме с цветовым доплеровским картированием потоков линейным датчиком частотой 7 МГц на аппарате GE Healthcare LOGIQ S8 (производство США) [58]. Измерение КИМ производилось по методике, описанной в Мангеймском мемориальном консенсусе (2004-2006-2011 гг.) [197]. Толщина КИМ измерялась автоматически билатерально в проксимальной, медиальной и дистальной точках на протяжении 1 см от бифуркации по задней стенке общей сонной артерии, свободной от атеросклеротической бляшки. В протокол УЗИ БЦА заносились все три измерения, максимальное значение КИМ использовалось для статистической обработки. Согласно Европейским клиническим рекомендациям по профилактике ССЗ (пересмотр 2016 г.) и

Национальным рекомендациям по кардиоваскулярной профилактике 2017 года величина ТКИМ БЦА) > 0,9 мм считалась признаком атеросклеротического поражения БЦА [11, 51].

### **2.2.3 Метод диагностики дисфункции эндотелия с помощью пробы с реактивной гиперемией на плечевой артерии**

Диагностика наличия дисфункции эндотелия производилась с помощью функционального метода эндотелиальной регуляции сосудистого тонуса или пробы с РГ на плечевой артерии (ПА), предложенной Celermajer и соавторами (1992 г.) [206]. Метод основан на способности эндотелия высвобождать оксид азота в условиях реактивной гиперемии. Атеросклеротическое поражение ПА тесно связано с аналогичными изменениями в коронарных и сонных артериях: нарушение потокозависимой дилатации ПА является предиктором ССЗ.

Исследование проводилось в утренние часы, после 10 минут отдыха пациента в положении лежа на спине, с помощью мультисигментного линейного датчика высокого разрешения (7 МГц). ПА лоцировалась в продольном сечении на 3-15 см выше локтевого сгиба. В дуплексном режиме оценивались внутрипросветный диаметр (D) и площадь сечения (S) плечевой артерии в исходном состоянии и в фазу РГ. Диаметр артерии измерялся в В-режиме от ближней до дальней границы кровь - стенка сосуда, что соответствовало линии интима-медиа стенки артерии. Площадь сечения сосуда рассчитывалась автоматически в см<sup>2</sup>, результат измерения соответствовал значению, полученному и при ручном расчёте по формуле для площади поперечного сечения сосуда:

$$S = \frac{\pi \cdot D^2}{4},$$

где S – площадь поперечного сечения сосуда в см<sup>2</sup>, D – диаметр ПА в см,  $\pi = 3,14$ .

После, на плечо, выше места визуализации, накладывалась стандартная манжета сфигмоманометра и в ней создавалось давление, на 50 мм рт. ст. превышающее систолическое АД, в течении 3 - 5 минут (зависело от болевого порога пациента). По истечению данного времени давление быстро стравливалось. Через 30 и 60 секунд после декомпрессии манжеты, что соответствовало пику РГ, измерялся повторно диаметр ПА. Во время проведения исследования ультразвуковой датчик находился строго в одном положении.

В норме диаметр ПА в течение первой минуты после декомпрессии должен был нарастать по сравнению с исходным. Прирост диаметра  $\geq 10\%$  считался нормальной реакцией ПА на кратковременную гипоперфузию и отсутствием у пациента эндотелиальной дисфункции, а в

случае парадоксальной реакции с уменьшением диаметра или недостаточным его приростом – патологией [206].

Степень изменения диаметра ПА  $\Delta D$  (%) при РГ вычислялось по формуле:

$$\Delta D_{0x} = (D_0 - D_x) \times 100/D_0, \text{ где}$$

1.  $D_0$  – диаметр ПА исходно в см;
2.  $D_x$  - соответствует  $D_1$  или  $D_2$  (диаметры ПА при РГ) в см, измеренным через 30 и 60 секунд после декомпрессии манжеты, соответственно.

Изменение площади сечения ( $S$ ) ПА исходно, через 30 и 60 секунд рассчитывалось аналогичным способом. Оценке подлежали числа в абсолютной величине.

#### 2.2.4 Лабораторные методы исследования

Лабораторные методы исследования включали клинический анализ крови без лейкоформулы с СОЭ, биохимический анализ крови (глюкоза венозной крови и общий холестерин), общий анализ мочи с микроскопией мочевого осадка, анализ сыворотки крови на вч-СРБ и определение однонуклеотидных полиморфизмов гена *CYP2C19* (rs42442285 и rs4986893).

Согласно клиническим рекомендациям по СД Американской диабетической ассоциации 2019 г. [57] повышенными уровнями глюкозы плазмы крови натощак являлись значения  $>5,6$  ммоль/л. Уровень общего холестерина  $> 4,9$  ммоль/л считался повышенным в соответствии с клиническими рекомендациями по диагностике и лечению АГ 2020 г. [3]. Повышение СОЭ оценивалось по референсным значениям лаборатории (метод Вестергрена): для мужчин – более 15 мм/час, для женщин – более 20 мм/час.

Лабораторная часть исследования проводилась в нескольких лабораториях:

- 1) лаборатория «Центр диагностики и реабилитации» ООО «Газпромтрансгаз Москва»;
- 2) лаборатория ЗАО «Юнимед Лабораториз»;
- 3) лаборатория НИИ молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

Забор крови осуществлялся в утренние часы натощак с 7.00 - 11.00, общий анализ мочи выполнялся согласно стандартам забора и выполнения анализа на рабочей станции для анализа мочи серии iRICELL компании «Beckman coulter» (800-7190 - iRICELL Plus 1500 Workcell North America). Образцы крови и мочи маркировались согласно паспортным данным и данным полиса добровольного медицинского страхования. При каждом осмотре забиралось из локтевой вены 3 образца крови (общий объем крови – около 14 мл):

1. пробирка сиреневой маркировки с ЭДТА-К2 для клинического и генетического анализа крови;
2. пробирка красной маркировки без покрытия или с напылением внутренней поверхности пробирки диоксидом кремния для проведения биохимического анализа крови;
3. пробирка желтой маркировки с активатором свёртывания и разделительным гелем для определения уровня вч-СРБ.

Производитель пробирок, систем BD Vacutainer, имеющих регистрационное удостоверение Министерства Здравоохранения РФ и сертификат ГОСТ Р, - компания «Becton Dickinson International» (США).

Сразу после забора крови пробирки были доставлены в лабораторию «Центра диагностики и реабилитации». Пробирка с красной маркировкой анализировалась в штатной лаборатории на биохимическом анализаторе AU480 компании «Beckman coulter» (США), с фиолетовой маркировкой – использовалась для выполнения клинического анализа крови на гематологическом анализаторе AcT diff компании «Beckman coulter» (США), а затем была заморожена при температуре  $-18^{\circ}\text{C}/-20^{\circ}\text{C}$  и хранилась в морозильной камере для дальнейшей транспортировки в лабораторию НИИ молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России с целью выделения ДНК и выполнения генотипирования (транспортировка производилась в емкости с охлаждающими элементами). Пробирка с желтой маркировкой отправлялась курьером в лабораторию ЗАО «Юнимед Лабораториз» для выполнения анализа на вч-СРБ.

#### **2.2.4.1 Метод определения уровня вч-СРБ в сыворотке крови и его пороговое значение**

Всем пациентам анализ сыворотки крови на вч-СРБ был выполнен иммунотурбодиметрическим методом с усилением на латексе на биохимическом анализаторе AU480 компании «Beckman coulter» (США), нижний предел обнаружения – 0,10 мг/л, референсные значения по лаборатории ( $<1,00$ ). Согласно клиническим рекомендациям Американского колледжа кардиологов и Американской кардиологической ассоциации по первичной профилактике ССЗ 2019 г. (АСС/АНА), повышением уровня вч-СРБ считались значения  $\geq 2$  мг/л [53].

#### 2.2.4.2 Определение полиморфизмов *CYP2C19\*2* и *CYP2C19\*3*

Принимая во внимание данные, что полиморфизмы rs42442285 и rs4986893, приводящие к накоплению арахидоновой кислоты, опосредованно влияют на системное воспаление, было принято решение оценить встречаемость *CYP2C19\*2* и *CYP2C19\*3* среди лиц молодого и среднего возраста и их связь с сосудистым риском и с уровнем вч-СРБ.

Генотипирование биологического материала (венозная кровь) участников исследования было проведено в лаборатории НИИ молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

Определение полиморфных вариантов гена *CYP2C19\*2* (681G>A, rs4244285), *CYP2C19\*3* (636 G>A, rs4986893) выполнялось в несколько этапов:

1. выделение нативной ДНК из образцов крови осуществлялось сорбентным методом с использованием коммерческих реактивов компании ООО «Научно-производственная фирма Синтол» (Россия);
2. тестирование выделенной ДНК на пригодность для последующего анализа с помощью спектрофотометра NanoDrop 2000 (США);
3. определение однонуклеотидных полиморфизмов гена *CYP2C19* методом полимеразной цепной реакции в реальном времени с использованием коммерческих наборов реагентов «SNP-Скрин» компании ООО «Научно-производственная фирма Синтол» (Россия) на детектирующем амплификаторе CFX96 Touch™ Real-Time PCR Detection System компании «Bio-Rad» (США).

### 2.3 Характеристика обследованных лиц, включенных в исследование

Характеристика обследованных лиц, включенных в исследование на **первом этапе** представлена в таблице 2-3. Из традиционных факторов риска ССЗ наиболее часто встречались такие, как гиперхолестеринемия (83,1%), АГ (46,8%), абдоминальное ожирение (43,6%), курение (40,5%), ожирение I-III степени (27,6%, из них большая часть относилась к ожирению I степени – 72,9%) и предиабет (14,3%). Встречаемость частых ОРВИ в анамнезе, болезней пародонта и повышения СОЭ в общей группе была не высокой. Подробное описание клинических, лабораторных и инструментальных методов обследования было представлено ранее в пункте 2.2 «Методы исследования». Практически все обследованные лица не принимали никакие лекарственные средства, за исключением пациентов с верифицированным диагнозом АГ - 50 человек (25%) получали антигипертензивную терапию, из них целевой уровень АД был достигнут у 16 (32%).

**Таблица 2-3. Характеристика лиц, включенных в исследование на первом этапе (n=427)**

<b>Параметр</b>	<b>Значение</b>
Возраст, лет	41 [35;48]
Кол-во пациентов в возрасте 30-39 лет, n (%)	188 (44)
Кол-во пациентов в возрасте 40-55 лет, n (%)	239 (56)
Пол: ж / м, абс. (%)	73 (17) / 354 (83)
Курят в настоящее время, n (%)	173 (40,5)
Бросили курить более 1 года назад, n (%)	5 (1,2)
Кол-во пациентов с наличием СД в семейном анамнезе, n (%)	8 (1,9)
Кол-во пациентов с предиабетом (нарушенная гликемия натощак), n (%)	61 (14,3)
Кол-во женщин в менопаузе, n (%)	15 из 73 (20,6)
Кол-во женщин с ранней менопаузой, n (%)	1 из 73 (1,4)
Кол-во пациентов с частыми ОРВИ в анамнезе, n (%)	54 (12,7)
Кол-во пациентов с болезнями пародонта, n (%)	49 (11,5)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	27,4 [24,3;30,5]
ОТ мужчины, см	92,1 [84,9;106,5]
ОТ женщины, см	74,6 [68,5;94,8]
Кол-во пациентов с избыточным весом, n (%)	175 (41)
Кол-во пациентов с ожирением I– III степени, n (%), из них	118 (27,6)
кол-во пациентов с ожирением I степени, n (%)	86 (72,9)
кол-во пациентов с ожирением II степени, n (%)	29 (24,6)
кол-во пациентов с ожирением III степени, n (%)	3 (2,5)
Кол-во пациентов с абдоминальным ожирением, n (%)	186 (43,6)
САД, мм рт. ст.	120 [120;130]
ДАД, мм рт. ст.	80 [80;85]
ЧСС, уд. /мин.	68 [64;68]
Кол-во пациентов с семейным анамнезом ранних ССЗ, n (%)	6 (1,4)
Кол-во пациентов с верифицированным диагнозом АГ, n (%), из них	200 (46,8)
кол-во пациентов, получающих медикаментозную антигипертензивную терапию, n (%)	50 (25)
Кол-во пациентов с повышением АД $\geq$ 140 и/или 90 мм рт.ст. на ПМО, n (%)	18 из 227 (7,9)
Кол-во пациентов с АД <140/90 мм рт.ст. на ПМО, n (%), из них	209 из 227 (92,1)
кол-во пациентов с повышенным нормальным АД (130-139 и/или 85-89 мм рт.ст.), n (%)	45 (21,5)
кол-во пациентов с АД < 130 и < 85 мм рт.ст., n (%)	164 (78,5)
ЧСС > 80 уд/мин в покое у пациентов с АГ, n (%)	12 из 200 (6)
Общий холестерин, ммоль/л	5,95 [5,24;6,71]
Кол-во пациентов с повышением общего холестерина > 4,9 ммоль/л, n (%)	355 (83,1)
Глюкоза плазмы (венозная кровь), ммоль/л	5,43 [5,07;5,83]
Кол-во пациентов с повышением глюкозы плазмы крови натощак > 5,6 ммоль/л, n (%)	155 (36,3)
СОЭ, мм/час	6 [3;10]
Кол-во пациентов с повышением СОЭ, n (%)	24 (5,6)
<i>Примечания: кол-во – количество, ж – женщины, м - мужчины, СД – сахарный диабет, ОРВИ – острые респираторные вирусные инфекции, ИМТ – индекс массы тела, ОТ – окружность талии, САД - систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений, ССЗ –сердечно-сосудистые заболевания, АГ – артериальная гипертензия, ПМО – периодический медицинский осмотр, СОЭ – скорость оседания эритроцитов; данные в квадратных скобках указаны в виде медианы (Me) и межквартильного размаха (25-й и 75-й процентиль); n – число пациентов; % - число пациентов относительно выбранного параметра или общего количества.</i>	

Распределение обследованных лиц на первом этапе по группам риска ССЗ представлены в таблице 2-4. Участники исследования, которые по данным биохимического анализа крови имели повышение уровня общего холестерина > 8 ммоль/л (4 человека в возрасте 30-39 лет и 4 человека в возрасте от 40 до 55 лет), согласно шкале глобальной оценки 10-летнего сердечно-сосудистого риска [3] сразу были отнесены в группу высокого риска и не учитывались при распределении на группы риска ССЗ.

**Таблица 2-4. Распределение пациентов по группам риска ССЗ, включенных в исследование на первом этапе (n=427)**

Группа риска	Шкала относительного риска (n=184**)	Шкала SCORE (n=235*)
Низкий риск, n (%)	84 (45,7)	70 (29,8)
Средний риск, n (%)	93 (50,5)	128 (54,5)
Высокий риск, n (%)	7 (3,8)	30 (12,8)
Очень высокий риск, n (%)	0	7 (2,9)

*Примечания: n – число пациентов; % - число пациентов относительно выбранного параметра или общего количества; \* - 4 пациента с уровнем общего холестерина >8 ммоль/л не включены (т.к. такие пациенты относятся к группе высокого риска по шкала глобальной оценки 10-летнего сердечно-сосудистого риска [3]); \*\* - 4 пациента с уровнем общего холестерина >8 ммоль/л не включены (т.к. такие пациенты относятся к группе высокого риска по шкала глобальной оценки 10-летнего сердечно-сосудистого риска [3]).*

Чуть больше половины лиц как в возрасте от 30 до 39 лет, так и  $\geq 40$  лет имело средний риск ССЗ, высокий риск по шкале SCORE выявлен у 12,8% участников исследования, а очень высокий - лишь у 2,9%.

**Второй этап.** Характеристика лиц, обследованных в динамике (n=169) и сравнительная характеристика исходных данных всех пациентов, включенных в исследование на первом этапе (1 визит), и лиц, подлежащих обследованию в динамике на втором этапе (1 визит), представлена в таблице 2-5. Обследованная в динамике группа лиц была сопоставима с общей группой по возрасту и таким факторам риска, как курение, избыточная масса тела, ожирение I-III степени, абдоминальное ожирение, предиабет, семейный анамнез ранних ССЗ, АГ, гиперхолестеринемия. Различия были выявлены по полу (среди лиц, обследованных в динамике, по сравнению с общей группой, мужчин было больше на 8,1%), отягощенной наследственности по СД (у лиц, обследованных в динамике, отсутствовал этот фактор риска вовсе в отличие от лиц из общей группы), встречаемости заболеваний пародонта (у лиц, обследованных в динамике, на 8% чаще встречались заболевания полости рта по сравнению с лицами из общей группы) и повышения глюкозы плазмы крови  $> 5,6$  ммоль/л (у лиц, обследованных в динамике, на 7,5% чаще встречалось повышению глюкозы плазмы крови более 5,6 ммоль/л по сравнению с лицами из общей группы).

**Таблица 2-5. Сравнительная характеристика исходных данных по лицам, обследованным на первом и втором этапе исследования**

Параметр	Лица, обследованные на 2 этапе n=169	Все пациенты, обследованные на 1 этапе n=427	P-value
Возраст, лет	43 [37;49]	41 [35;48]	0,05
Кол-во пациентов в возрасте 30-39 лет, n (%)	67 (39,6)	188 (44)	0,14
Кол-во пациентов в возрасте 40-55 лет, n (%)	102 (60,4)	239 (56)	0,14
Пол: ж / м, абс. (%)	15 (8,9) / 154 (91,1)	73 (17) / 354 (83)	0,0003
Курят в настоящее время, n (%)	71 (42)	173 (40,5)	0,61
Бросили курить более 1 года назад, n (%)	1 (0,6)	5 (1,2)	0,65
Кол-во пациентов с наличием СД в семейном анамнезе, n (%)	0	8 (1,9)	0,03
Кол-во пациентов с предиабетом (нарушенная гликемия натощак), n (%)	30 (17,8)	61 (14,3)	0,09
Кол-во женщин в менопаузе, n (%)	5 из 15 (33,3)	15 из 73 (20,6)	0,28
Кол-во женщин с ранней менопаузой, n (%)	0 из 15	1 из 73 (1,4)	0,79
Кол-во пациентов с частыми ОРВИ в анамнезе, n (%)	19 (11,2)	54 (12,7)	0,48
Кол-во пациентов с болезнями пародонта, n (%)	33 (19,5)	49 (11,5)	0,00002
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	27,5 [24,5;29,8]	27,4 [24,3;30,5]	0,89
ОТ мужчины, см	92,4 [84,3;99,0]	92,1 [84,9;106,5]	0,76
ОТ женщины, см	71,5 [68,0;94,0]	74,6 [68,5;94,8]	0,43
Кол-во пациентов с избыточным весом, n (%)	75 (44,4)	175 (41)	0,25
Кол-во пациентов с ожирением I– III степени, n (%), из них	41 (24,3)	118 (27,6)	0,21
кол-во пациентов с ожирением I степени, n (%)	32 (78,1)	86 (72,9)	0,62
кол-во пациентов с ожирением II степени, n (%)	8 (19,5)	29 (24,6)	0,17
кол-во пациентов с ожирением III степени, n (%)	1 (2,4)	3 (2,5)	0,65
Кол-во пациентов с абдоминальным ожирением, n (%)	75 (44,4)	186 (43,6)	0,78
САД, мм рт. ст.	125 [120;130]	120 [120;130]	0,24
ДАД, мм рт. ст.	82,1±6,3	81,3±7,4	0,10
ЧСС, уд. /мин.	68 [64;68]	68 [64;68]	0,20
Кол-во пациентов с семейным анамнезом ранних ССЗ, n (%)	3 (1,8)	6 (1,4)	0,69
Кол-во пациентов с верифицированным диагнозом АГ, n (%), из них	87 (51,5)	200 (46,8)	0,12
кол-во пациентов, получающих медикаментозную антигипертензивную терапию, n (%)	19 из 87 (21,8)	50 из 200 (25)	0,81
Кол-во пациентов с повышением АД ≥ 140 и/или 90 мм рт.ст. на ПМО, n (%)	9 из 82 (11)	18 из 227 (7,9)	0,31
Кол-во пациентов с АД <140/90 мм рт.ст. на ПМО, n (%), из них	73 из 82 (89)	209 из 227 (92,1)	0,31
кол-во пациентов с повышенным нормальным АД (130-139 и/или 85-89 мм рт.ст.), n (%)	18 из 73 (24,7)	45 из 209 (21,5)	0,55
кол-во пациентов с АД < 130 и < 85 мм рт.ст., n (%)	55 из 73 (75,3)	164 из 209 (78,5)	0,18
ЧСС > 80 уд/мин в покое у пациентов с АГ, n (%)	5 из 87 (5,8)	12 из 200 (6)	0,87
Общий холестерин, ммоль/л	5,95 [5,09;6,70]	5,95 [5,24;6,71]	0,74
Кол-во пациентов с повышением общего холестерина > 4,9 ммоль/л, n (%)	139 (82,3)	355 (83,1)	0,69
Глюкоза плазмы (венозная кровь), ммоль/л	5,46 [5,19;5,95]	5,43 [5,07;5,83]	0,004
Кол-во пациентов с повышением глюкозы плазмы крови натощак > 5,6 ммоль/л, n (%)	74 (43,8)	155 (36,3)	0,01
СОЭ, мм/час	5 [3;10]	6 [3;10]	0,14
Кол-во пациентов с повышением СОЭ, n (%)	9 (5,3)	24 (5,6)	0,99
<i>Примечания: кол-во – количество, ж – женщины, м - мужчины, СД – сахарный диабет, ОРВИ – острые респираторные вирусные инфекции, ИМТ – индекс массы тела, ОТ – окружность талии, САД - систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений, ССЗ –сердечно-сосудистые заболевания, АГ – артериальная гипертензия, ПМО – периодический медицинский осмотр, СОЭ – скорость оседания эритроцитов; данные в квадратных скобках указаны в виде медианы (Me) и межквартильного размаха (25-й и 75-й процентиль); n – число пациентов; % - число пациентов относительно выбранного параметра или общего количества.</i>			

Сравнительная характеристика распределения пациентов по группам риска ССЗ, обследованных на первом и втором этапе исследования, представлена в таблице 2-6.

**Таблица 2-6. Сравнительная характеристика распределения пациентов по группам риска ССЗ, обследованных на первом и втором этапе исследования**

Группа риска	Лица, подлежащие обследованию на 2 этапе в возрасте 30-39 лет	Все пациенты, включенные в исследование	p	Лица, подлежащие обследованию на 2 этапе в возрасте 40-55 лет	Все пациенты, включенные в исследование	p
	Шкала относительного риска (n=64*)	Шкала относительного риска (n=184**)		Шкала SCORE (n=100***)	Шкала SCORE (n=235****)	
Низкий риск, n (%)	30 (46,9)	84 (45,7)	0,81	21 (21)	70 (29,8)	0,01
Средний риск, n (%)	30 (46,9)	93 (50,5)	0,47	61 (61)	128 (54,5)	0,08
Высокий риск, n (%)	4 (6,2)	7 (3,8)	0,19	15 (15)	30 (12,8)	0,38
Очень высокий риск, n (%)	0	0	-	3 (3)	7 (2,9)	0,64

*Примечания: n – число пациентов; % - число пациентов относительно выбранного параметра или общего количества; \* - 3 пациента с уровнем общего холестерина >8 ммоль/л не включены (т.к. такие пациенты относятся к группе высокого риска по шкала глобальной оценки 10-летнего сердечно-сосудистого риска [2]); \*\* - 4 пациента с уровнем общего холестерина >8 ммоль/л не включены (т.к. такие пациенты относятся к группе высокого риска по шкала глобальной оценки 10-летнего сердечно-сосудистого риска [3]); \*\*\* - 2 пациента с уровнем общего холестерина >8 ммоль/л не включены (т.к. такие пациенты относятся к группе высокого риска по шкала глобальной оценки 10-летнего сердечно-сосудистого риска [2]); \*\*\*\* - 4 пациента с уровнем общего холестерина >8 ммоль/л не включены (т.к. такие пациенты относятся к группе высокого риска по шкала глобальной оценки 10-летнего сердечно-сосудистого риска [3]);*

Лица в возрасте 30-39 лет, обследованные на первом и втором этапе, не различались по группам риска, а лица в возрасте 40-55 лет имели различия только в категории низкого риска: в общей группе (первый этап исследования) лиц с низким риском было статистически значимо больше на 8,8%, чем в группе лиц, обследованных в динамике.

## 2.4 Статистический анализ данных

Статистическая обработка результатов выполнялась в программе «STATISTICA 10.0». Проверка распределения количественных данных на нормальность производилась по критериям Шапиро-Уилка, нормально-вероятностным графикам и в формате box plots («ящик с усами»). При нормальном распределении количественных данных 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, данные представлены в виде Me [25%; 75%].

Качественные данные описывались с указанием абсолютных чисел и относительных частот в процентах. При нормальном распределении количественных данных для сравнения двух независимых групп использовался t-критерий Стьюдента. С помощью теста Манна-Уитни проводили сравнение количественных переменных, имеющих ненормальное распределение, между двумя независимыми выборками. Сравнение количественных переменных в 3 и более независимых выборках проводили с использованием критерия Краскела-Уоллиса. Наличие разницы между качественными данными в двух независимых выборках оценивали с помощью таблиц сопряженности и  $\chi^2$  Пирсона (если ожидаемое явление принимало значение менее 5, то использовался точный Критерий Фишера (одно-/двусторонний), если ожидаемое явление принимало значение в пределах от 5 до 10, то рассчитывался  $\chi^2$  Пирсона с поправкой Йейтса). Сравнение количественных переменных между двумя зависимыми выборками выполняли с помощью критерия Вилкоксона (при ненормальном распределении разницы в значениях). Используя тест Мак-Немара, проводили сравнение качественных данных между двумя зависимыми выборками (при малом количестве частот использовали поправку Йейтса, при  $N(A/D) > 50$  – поправку Эдвардса). Корреляционный анализ использовался для поиска взаимосвязей между непрерывными количественными данными и представлен коэффициентом корреляции Спирмена (для ненормально распределенных данных). С целью выявления линейной взаимосвязи между количественными переменными использовался линейный регрессионный анализ. Статистически достоверными считались значения  $p < 0,05$ .

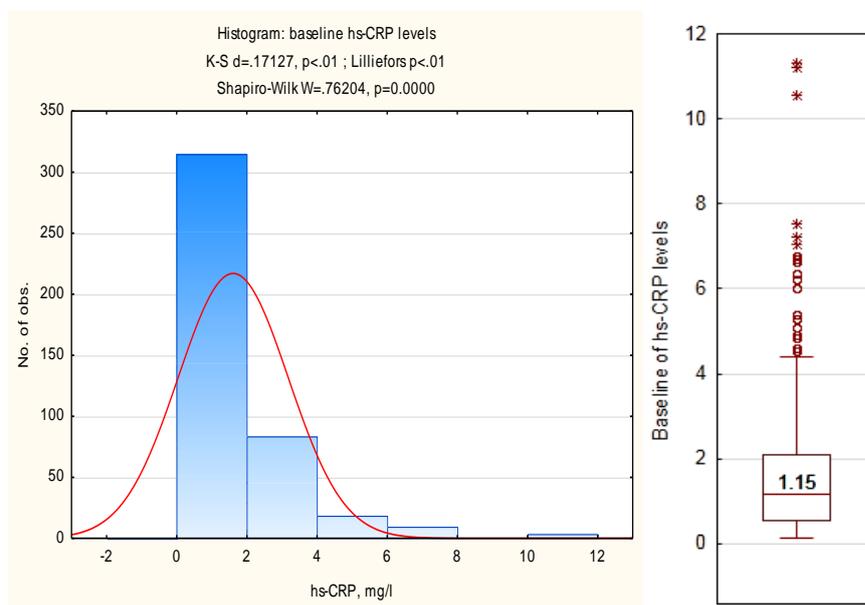
Наличие связи между значениями вч-СРБ и количественными данными оценивалось с помощью корреляционного анализа (расчет коэффициента корреляции Спирмена). Для выявления связи между качественными данными и уровнем вч-СРБ использовался  $\chi^2$  Пирсона и ОШ с 95% ДИ для бинамиальных данных (при условии, что значения ДИ не пересекали 1), при этом значения вч-СРБ были также закодированы в двухуровневую шкалу (где 0- уровень меньше 2 мг/л, 1 -  $\geq 2$  мг/л). Множественный регрессионный анализ и многофакторный логистический регрессионный анализ использовались для оценки связи вч-СРБ с традиционными факторами риска ССЗ.

Распределение генотипов *CYP2C19 PM* оценивалось на равновесие Харди-Вайнберга с помощью  $\chi^2$  Пирсона. Статистически значимыми считались значения  $p < 0,05$ .

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 3.1 Распределение исходных уровней вч-СРБ и частота их повышения у лиц, проходящих ПМО

В общей группе обследованных лиц распределение значений вч-СРБ не соответствовало критериям нормального распределения, в связи с чем определялась медиана, верхний и нижний квартили (рисунок 2).



**Рисунок 2. Распределение уровней вч-СРБ в общей группе обследованных лиц (n=427)**

В результате, медианный уровень вч-СРБ был равен 1,15 мг/л [0,53;2,11] (n=427). Встречаемость повышения вч-СРБ  $\geq 2$  мг/л была достаточно высокой и составляла 26,9% (115 человек). Распределение повышенных уровней вч-СРБ было не равномерным: 87% значений находилось в пределах от 2 до  $< 5$  мг/л, 10% - от 5 мг/л до  $< 10$  мг/л и 3% -  $\geq 10$  мг/л.

### 3.2 Оценка взаимосвязи между исходным уровнем вч-СРБ и клиническими характеристиками лиц, включенных в исследование

Между всеми измеряемыми количественными переменными (возраст, ИМТ, систолическое и диастолическое АД, ЧСС, СОЭ, общий холестерин и глюкоза плазмы крови) и

уровнем вч-СРБ существовала прямая положительная корреляционная связь, сила которой менялась в зависимости от параметра. Коэффициенты корреляции Спирмена, расположенные в порядке убывания, слева направо, представлены в таблице 3-1.

**Таблица 3-1. Коэффициенты корреляции Спирмена для вч-СРБ и других оцениваемых параметров в общей группе обследованных лиц (n=427)**

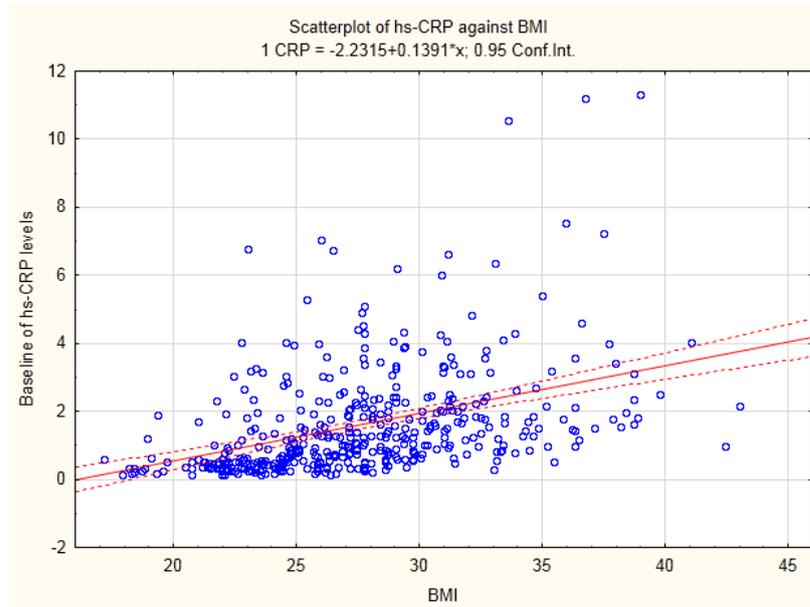
Изучаемый параметр	Оцениваемые количественные показатели							P-value	
	ИМТ	САД	ДАД	ЧСС	СОЭ	Общий холестерин	Возраст		Глюкоза плазмы
<b>Вч-СРБ, мг/л</b>	0,53	0,28	0,26	0,20	0,20	0,19	0,18	0,14	<0,05
<i>Примечания: вч-СРБ – высокочувствительный С-реактивный белок, ИМТ – индекс массы тела, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений.</i>									

Согласно шкале Чеддока, сила корреляционной связи была умеренной только для вч-СРБ и ИМТ, для остальных параметров являлась слабой.

Для проверки статистически значимых ассоциаций вч-СРБ с параметрами, представленными в корреляционной матрице, были построены также и унивариантные регрессионные модели, где вч-СРБ – зависимая переменная, а независимая:

- ИМТ ( $r=0,41$ ,  $p=0,0000001$ );
- систолическое АД (САД,  $r=0,21$ ,  $p=0,00002$ );
- диастолическое АД (ДАД,  $r=0,20$ ,  $p=0,00003$ );
- ЧСС ( $r=0,13$ ,  $p=0,01$ );
- СОЭ ( $r=0,28$ ,  $p=0,0000001$ );
- общий холестерин ( $r=0,14$ ,  $p=0,01$ );
- возраст ( $r=0,15$ ,  $p=0,002$ );
- глюкоза плазмы крови натощак ( $r=0,08$ ,  $p=0,09$ ).

График линейной регрессии для оценки зависимости вч-СРБ от ИМТ представлен на рисунке 3.



$r=0,41$ ,  $p=0,0000001$

вч-СРБ в мг/л, ИМТ в кг/м<sup>2</sup>

### Рисунок 3. Модель линейной регрессии для значений вч-СРБ и ИМТ

В связи с отсутствием статистически значимой ассоциации между уровнем вч-СРБ и глюкозы плазмы крови, данный параметр не был включен в полную множественную линейную регрессионную модель (вч-СРБ – зависимая переменная; возраст ИМТ, САД, ДАД, ЧСС, СОЭ, общий холестерин – независимые переменные). В результате связь была обнаружена только с ИМТ ( $r=0,41$ ,  $p=0,0000001$ ) и СОЭ ( $r=0,28$ ,  $p=0,000001$ ). Мультиколлинеарности между параметрами не отмечалось.

Таким образом, полученные данные указывают на то, что повышение медианных уровней вч-СРБ ассоциировано с количественными метриками некоторых факторов риска развития ССЗ (ожирение, АГ, гиперхолестеринемия), а также с возрастом пациентов и уровнем СОЭ.

#### 3.2.1 Анализ взаимосвязи между исходным уровнем вч-СРБ и факторами риска ССЗ в общей группе обследованных лиц

Сравнение значений уровня вч-СРБ проводилось для факторов риска, имеющих бинарное кодирование (есть фактор/нет фактора).

Для проверки статистической значимости различий в значениях вч-СРБ между группами пациентов в зависимости от ИМТ, представленных в таблице 3-2, было сформировано 3 подгруппы: пациенты с нормальной массой тела, избыточной массой тела и ожирением I-III

степени. Объединение всех пациентов с ожирением проводилось для того, чтобы подгруппы были сопоставимы по количеству участников.

**Таблица 3-2. Распределение уровней вч-СРБ в зависимости от категории ИМТ в общей группе обследованных лиц (n=427)**

Исследуемый параметр	Категории индекса массы тела				
	Нормальная масса тела n=134	Избыточная масса тела n=175	Ожирение I степени n=86	Ожирение II степени n=29	Ожирение III степени n=3
Вч-СРБ, мг/л	0,52 [0,32;0,98]	1,23 [0,68;2,11]*	1,80 [1,19;2,61]*	2,12 [1,54;3,57]*	2,16 [0,97;4,01]
	1,84 [1,27;3,11]*,**				
<i>Примечания: * - различия статистически значимы (p = 0,0001) по сравнению с лицами с нормальной массой тела, ** - различия статистически значимы (p = 0,0001) по сравнению с пациентами с избыточной массой тела; вч-СРБ – высокочувствительный С-реактивный белок; данные в квадратных скобках указаны в виде медианы (Me) и межквартильного размаха (25-й и 75-й процентиль); n – число пациентов.</i>					

В результате, согласно тесту Краскела-Уоллиса для нескольких независимых групп, пациенты по категориям ИМТ статистически значимо отличались между собой по уровню вч-СРБ (для всех сравнений  $p = 0,0001$ ): группы лиц с избыточным весом и ожирением имели выше медианный уровень вч-СРБ на 0,71 мг/л и 1,32 мг/л, соответственно, по сравнению с теми, у кого ИМТ был в пределах нормы (табл.3-2).

При наличии или отсутствии у обследованных лиц абдоминального ожирения уровни вч-СРБ статистически значимо отличались: разница составила 1,10 мг/л, значения представлены в таблице 3-3.

**Таблица 3-3. Уровни вч-СРБ у пациентов с наличием или отсутствием абдоминального ожирения в общей группе (n=427)**

Исследуемый параметр	Абдоминальное ожирение		Критерий Манна-Уитни p-value
	Нет n=241	Есть n=186	
Вч-СРБ, мг/л	0,67 [0,38;1,35]	1,77 [1,07;2,69]*	0,0000001
<i>Примечания. * - различия между группами статистически значимы; вч-СРБ – высокочувствительный С-реактивный белок; данные в квадратных скобках указаны в виде медианы (Me) и межквартильного размаха (25-й и 75-й процентиль); n – число пациентов.</i>			

Распределение уровней вч-СРБ в зависимости от статуса курения представлено в таблице 3-4. Статистически значимых отличий обнаружено не было.

**Таблица 3-4. Уровни вч-СРБ у курящих и некурящих пациентов в общей группе (n=427)**

Изучаемый параметр	Статус курения		Критерий Манна-Уитни p-value
	Лица, которые не курят n=254	Курильщики n=173	
Вч-СРБ, мг/л	1,08 [0,53;2,03]	1,25 [0,59;2,18]	0,59

*Примечания: вч-СРБ – высокочувствительный С-реактивный белок; данные в квадратных скобках указаны в виде медианы (Me) и межквартильного размаха (25-й и 75-й процентиль); n – число пациентов.*

Следующими количественными параметрами, демонстрирующими наличие связи с уровнем вч-СРБ, были уровни АД. Несмотря на то, что эта связь была слабой, разница между медианными значениями вч-СРБ в зависимости от уровня АД на осмотре (первый визит) была статистически значимой (таблицы 3-5 и 3-6).

**Таблица 3-5. Распределение значений вч-СРБ в зависимости от уровня систолического АД на осмотре в общей группе обследованных лиц (n=427)**

Изучаемый параметр	Уровни систолического артериального давления			Критерий Краскела-Уоллиса/Манна-Уитни p-value
	<130 мм рт.ст. n=313	130-139 мм рт.ст. n=88	≥ 140 мм рт.ст. n=26	
Вч-СРБ, мг/л	0,96 [0,50;1,96]	1,52 [0,83;2,77]*	1,54 [1,03;2,19]*	0,0002
		1,52 [0,86;2,53]*		0,00004

*Примечания: \* - различия статистически значимы по сравнению с лицами с нормальным уровнем АД; вч-СРБ – высокочувствительный С-реактивный белок; данные в квадратных скобках указаны в виде медианы (Me) и межквартильного размаха (25-й и 75-й процентиль); n – число пациентов.*

**Таблица 3-6. Распределение значений вч-СРБ в зависимости от уровня диастолического АД на осмотре в общей группе обследованных лиц (n=427)**

Изучаемый параметр	Уровни диастолического артериального давления			Критерий Краскела-Уоллиса/Манна-Уитни p-value
	<85 мм рт.ст. n=270	85-89 мм рт.ст. n=87	≥ 90 мм рт.ст. n=70	
Вч-СРБ, мг/л	0,95 [0,48;1,93]	1,45 [0,67;2,36]*	1,52 [0,91;2,43]*	0,0002
		1,45 [0,79;2,36]*		0,0001

*Примечания: \* - различия статистически значимы по сравнению с пациентами с нормальным уровнем АД; вч-СРБ – высокочувствительный С-реактивный белок; данные в квадратных скобках указаны в виде медианы (Me) и межквартильного размаха (25-й и 75-й процентиль); n – число пациентов.*

Таким образом, в общей группе уровень вч-СРБ у пациентов с систолическим АД ≥ 130 мм рт. ст. и у пациентов с диастолическим АД ≥ 85 мм рт. ст. (во время проведения первичного осмотра) был статистически значимо выше на 0,56 мг/л и 0,50 мг/л, соответственно, по сравнению с теми, у кого уровень АД находился в пределах нормальных значений (<130 мм рт.ст. для САД и <85 мм рт.ст. для ДАД). Сравнения СРБ по ЧСС не проводилось из-за малого

количества пациентов с тахикардией (>90 уд./мин.) в общей группе (n=6). Уровень ЧСС более 80 уд/мин в покое учитывался как фактор риска у пациентов с верифицированной АГ. Особенности группы пациентов с диагнозом АГ описаны ниже (смотрите пункт 3.5). Разница в значениях вч-СРБ у лиц с наличием или отсутствием верифицированного диагноза АГ представлены отдельно в пункте 3.5. Сравнение значений вч-СРБ у лиц с отягощенной наследственностью по СД и ранним ССЗ не проводилось из-за малого количества человек в этих подгруппах.

При повышении СОЭ (n=24), медианный уровень вч-СРБ был равен 2,06 мг/л [1,12;3,73], а при нормальной СОЭ (n=403) – 1,07 мг/л [0,52;2,00], различия были статистически значимы (p=0,001). При значениях общего холестерина >4,9 ммоль/л (n=355), медианный уровень вч-СРБ был равен 1,24 мг/л [0,60;2,19], а при нормальных (n=72) - 0,69 мг/л [0,37;1,80] (p=0,002 между подгруппами). Статистически значимых различий в уровнях вч-СРБ в зависимости от концентрации глюкозы плазмы крови натощак ( $\leq 5,6$  или  $> 5,6$  ммоль/л) выявлено не было (p=0,08).

Встречаемость повышенных уровней вч-СРБ в зависимости от наличия факторов сердечно-сосудистого риска и факторов, способных повлиять на уровень вч-СРБ, представлена в таблице 3-7. Из-за малого числа женщин с ранней менопаузой (n=1), лиц с отягощенным семейным анамнезом по СД (n=1) и ранним случаям ССЗ (n=2) данные факторы риска не были внесены в таблицу (вч-СРБ был меньше 2 мг/л).

**Таблица 3-7. Встречаемость повышенных уровней вч-СРБ ( $\geq 2$  мг/л) у обследованных пациентов в зависимости от наличия/отсутствия факторов сердечно-сосудистого риска и факторов, способных повлиять на уровень вч-СРБ (n=427)**

Фактор	Наличие фактора	Отсутствие фактора	P
Курение, n (%)	50 из 173 (28,9)	65 из 254 (25,6)	0,51
АГ, n (%)	75 из 200 (37,5)	40 из 227 (17,6)	0,000001
Избыточная масса тела, n (%)	49 из 175 (28)	66 из 252 (26,2)	0,74
Ожирение I-III степени, n (%)	52 из 118 (44,1)	63 из 309 (20,4)	0,000001
Ожирение I степени, n (%)	35 из 86 (40,7)	80 из 341 (23,5)	0,001
Ожирение II степени, n (%)	15 из 29 (51,7)	100 из 398 (25,1)	0,004
Ожирение III степени, n (%)	2 из 3 (66,7)	113 из 424 (26,7)	0,18
Абдоминальное ожирение, n (%)	75 из 186 (40,3)	40 из 241 (16,6)	0,000001
Повышение общего холестерина > 4,9 ммоль/л, n (%)	101 из 355 (28,5)	14 из 72 (19,4)	0,12
Повышение глюкозы плазмы крови натощак > 5,6 ммоль/л, n (%)	47 из 155 (30,3)	68 из 272 (25)	0,23
Повышение СОЭ, n (%)	13 из 24 (54,2)	102 из 403 (25,3)	0,004
Частые ОРВИ в анамнезе, n (%)	22 из 54 (40,7)	93 из 373 (24,9)	0,01
Болезни пародонта, n (%)	17 из 49 (34,7)	98 из 378 (25,9)	0,19
<i>Примечания: вч-СРБ – высокочувствительный С-реактивный белок; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, СД – сахарный диабет, АГ – артериальная гипертензия, ОРВИ – острые респираторные вирусные инфекции; n – число пациентов.</i>			

Из таблицы 3-7 видно, что частота встречаемости  $\text{вч-СРБ} \geq 2$  мг/л статистически значимо не отличалась при наличии и отсутствии болезней пародонта и таких факторов риска, как курение, избыточная масса тела, ожирение III степени, повышение уровня общего холестерина  $> 4,9$  ммоль/л и глюкозы плазмы крови натощак  $> 5,6$  ммоль/л. Различия были обнаружены для подгрупп с верифицированным диагнозом АГ (у лиц с выставленным диагнозом АГ встречаемость повышенного уровня  $\text{вч-СРБ}$  была на 19,9% выше, чем при отсутствии диагноза АГ,  $p=0,000001$ ), ожирением I-III степени (лица, имеющие ожирение любой степени, имели на 23,7% чаще повышенный уровень  $\text{вч-СРБ}$ , чем лица без ожирения, рассчитанного по ИМТ,  $p=0,000001$ ), в частности с ожирением I и II степени (повышение  $\text{вч-СРБ}$  встречалось чаще на 17,2% ( $p=0,001$ ) и 26,6% ( $p=0,004$ ) соответственно, по сравнению с лицами без ожирения по данным степеням), абдоминальным ожирением (лица с абдоминальным ожирением на 23,7% ( $p=0,000001$ ) чаще имели повышение уровня  $\text{вч-СРБ} \geq 2$  мг/л, чем при его отсутствии), а также для подгрупп с частыми ОРВИ в анамнезе (встречаемость повышенных уровней  $\text{вч-СРБ}$  была на 15,8% ( $p=0,01$ ) выше среди лиц с частыми ОРВИ в анамнезе по сравнению с теми, кто не имел этого фактора) и повышением СОЭ (при повышении СОЭ на 28,9% ( $p=0,004$ ) чаще встречался уровень  $\text{вч-СРБ} \geq 2$  мг/л, чем при его отсутствии).

Для того, чтобы проверить наличие взаимосвязи именно между  $\text{СРБ} \geq 2$  мг/л и исследуемыми факторами, способными повлиять на него, и факторами риска ССЗ, все значения  $\text{вч-СРБ}$  были представлены в виде качественных данных (норма/повышение). В результате, в общей группе обследованных лиц повышенные уровни  $\text{вч-СРБ}$  были ассоциированы с частыми ОРВИ (ОШ 2,1, 95% ДИ 1,2-3,7;  $p=0,02$ ) и повышением СОЭ (ОШ 3,5, 95% ДИ 1,5-8,03;  $p=0,004$ ). Важно подчеркнуть, что последний эпизод ОРВИ у всех обследованных пациентов был минимум за 3 месяца до включения в исследование, в то время как повышение уровня СОЭ регистрировалось уже после включения пациентов в исследование, прошедших отбор согласно критериям невключения и исключения. Статистически значимой связи с болезнями пародонта ( $p=0,19$ ) обнаружено не было. Однако, количество пациентов с заболеваниями пародонта в настоящем исследовании было недостаточно для того, чтобы отрицать наличие взаимосвязи, поэтому данный аспект требует дальнейшего изучения.

Взаимосвязь  $\text{вч-СРБ} \geq 2$  мг/л с модифицируемыми/немодифицируемыми факторами риска ССЗ изучалась с помощью множественного регрессионного анализа по типу логистической функции. При однофакторном расчете с указанием на значение  $p$ -value из критерия  $\chi^2$  Вальда, статистически значимые ассоциации были выявлены для абдоминального ожирения (ОШ 3,4, 95% ДИ 2,2-5,3;  $p=0,0000001$ ), АГ (ОШ 2,8, 95% ДИ 1,8-4,4;  $p=0,00001$ ) и ожирения I-III степени (ОШ 6,8, 95% ДИ 3,5-13,1;  $p=0,000001$ ). Статистически значимых ассоциаций не было выявлено для курения ( $p=0,45$ ), гиперхолестеринемии ( $p=0,11$ ), повышения глюкозы плазмы крови натощак

> 5,6 ммоль/л ( $p=0,24$ ), ранней менопаузы у женщин ( $p=0,41$ ), отягощенной наследственности по ССЗ ( $p=0,72$ ) и СД ( $p=0,37$ ). Однако, обследованные пациенты редко, когда имели только один фактор риска, чаще наблюдалось их сочетание. Поэтому была построена многофакторная регрессионная модель с учетом возрастной категории пациентов, пола и всех факторов риска, за исключением ранней менопаузы у женщин ( $n=1$ ,  $p=0,71$ ). Результаты представлены в таблице 3-8.

**Таблица 3-8. Результаты многофакторного регрессионного анализа по типу логистической функции для оценки взаимосвязи повышенного уровня вч-СРБ и факторов риска ССЗ (полная модель) с поправкой на пол и возрастную категорию (общая группа)**

Параметр	ОШ	95% ДИ	P-value
Пол	1,315	0,702-2,465	0,39
Возрастная категория (30-39 лет/40-55 лет)	1,017	0,598-1,729	0,95
Курение	1,179	0,731-1,902	0,50
Семейный анамнез по сахарному диабету	0,385	0,043-3,467	0,39
Ожирение I-III степени	1,327	0,695-2,534	0,39
Абдоминальное ожирение	2,284	1,232-4,235	0,01*
Семейный анамнез ранних ССЗ	1,357	0,206-8,942	0,75
Артериальная гипертензия	1,911	1,105-3,305	0,02*
Гиперхолестеринемия	1,366	0,702-2,656	0,36
Повышение глюкозы плазмы крови натощак > 5,6 ммоль/л	1,080	0,668-1,747	0,75

*Примечания: \* - статистическая значимость; ДИ - доверительный интервал, ОШ - отношение шансов, ССЗ - сердечно-сосудистые заболевания.*

В итоге, уровень вч-СРБ  $\geq 2$  мг/л статистически значимо был ассоциирован только с абдоминальным ожирением и АГ, что может указывать на то, что у лиц молодого и среднего возраста системное воспаление может являться одним из факторов их развития. Абдоминальное ожирение сопровождается увеличением объема висцерального жира (адипоциты содержат много цитохрома, проявляют нейроэндокринные функции, выделяют провоспалительные факторы), инсулинорезистентностью, гиперинсулинемией и дальнейшим нарушением углеводного, липидного и пуринового обменов, способных приводить к дисфункции эндотелия и развитию АГ [1, 86, 235].

В связи с этим, мы решили оценить уровни вч-СРБ в группе лиц с наличием или отсутствием критериев МС в соответствии с критериями Международной федерацией диабета (IDF, 2009 г.) [164]. В результате, несмотря на высокую встречаемость абдоминального ожирения, повышения глюкозы плазмы крови натощак  $>5,6$  ммоль/л и повышения АД  $\geq 130$  и/или 85 мм рт.ст., сочетание всех 3-х этих критериев МС, выявлено только у 55 пациентов (12,9%). Уровни вч-СРБ у лиц с наличием или отсутствием 3 критериев МС представлены в таблице 3-9.

**Таблица 3-9. Уровни вч-СРБ у пациентов с наличием или отсутствием 3-х критериев метаболического синдрома в общей группе**

Изучаемый параметр	Наличие 3 критериев метаболического синдрома		Критерий Манна-Уитни p-value
	Нет n=372	Да n=55	
Вч-СРБ, мг/л	1,00 [0,51;1,99]	1,85 [1,15;3,11]*	0,000002
	min -0,12; max – 11,2	min -0,47; max – 11,31	
<i>Примечания: * - различия между подгруппами статистически значимы; вч-СРБ – высокочувствительный С-реактивный белок; данные в квадратных скобках указаны в виде медианы (Me) и межквартильного размаха (25-й и 75-й процентиль); n – число пациентов. Min и max - соответственно, минимальные и максимальные значения вч-СРБ</i>			

У пациентов с одновременным наличием всех 3 критериев МС уровень вч-СРБ был статистически значимо выше на 0,85 мг/л по сравнению с другими испытуемыми. Однако, в связи с тем, что в группе сравнения были лица с наличием одного или 2 критериев МС, эта группа (n=372) подверглась дальнейшему анализу.

Первым этапом из группы лиц с 0-2 критериями МС (n=372) мы выделили пациентов с наличием или отсутствием абдоминального ожирения, однако, в обеих этих подгруппах оставались лица с повышением глюкозы плазмы крови натощак > 5,6 ммоль/л, верифицированным диагнозом АГ, в том числе получающие антигипертензивную терапию, лица без верифицированного диагноза АГ, но с повышением уровня АД  $\geq 130$  и/или 85 мм рт.ст. на первичном осмотре (таблица 3-10).

**Таблица 3-10. Уровни вч-СРБ в зависимости от наличия/отсутствия абдоминального ожирения в подгруппе пациентов с 0-2 критериями МС (n=372)**

Изучаемый параметр	Абдоминальное ожирение		Критерий Манна-Уитни p-value
	Нет n=241	Есть n=131	
Вч-СРБ, мг/л	0,67 [0,38;1,35]	1,70 [1,03;2,64]*	0,0000001
	min -0,12; max – 7,04	min -0,28; max – 11,2	
<i>Примечания: * - различия между подгруппами статистически значимы; вч-СРБ – высокочувствительный С-реактивный белок; данные в квадратных скобках указаны в виде медианы (Me) и межквартильного размаха (25-й и 75-й процентиль); n – число пациентов. Min и max - соответственно, минимальные и максимальные значения вч-СРБ</i>			

Уровень вч-СРБ у лиц с 0-2 критериями МС и абдоминальным ожирением был статистически значимо выше на 1,03 мг/л, чем в подгруппе сравнения.

Вторым этапом из группы с наличием 0-2 критериев МС, мы выделили пациентов с верифицированным диагнозом АГ и лиц с отсутствием данного диагноза (уровень АД на

первичном приеме мог быть любой), при этом не те, не другие испытуемые не имели абдоминального ожирения, а уровень глюкозы в плазме крови натощак у них был  $\leq 5,6$  ммоль/л. (таблица 3-11).

**Таблица 3-11. Уровни вч-СРБ у обследованных лиц без абдоминального ожирения и повышения уровня глюкозы плазмы крови натощак  $> 5,6$  ммоль/л в зависимости от наличия верифицированного диагноза артериальной гипертензии**

Изучаемый параметр	Верифицированный диагноз АГ		Критерий Манна-Уитни p-value
	Нет n=118	Есть n=48	
Вч-СРБ, мг/л	0,57 [0,35;1,21]	0,89 [0,51;1,87]*	0,01
	min -0,13; max – 4,01	min -0,16; max – 7,04	

*Примечания: \* - различия между подгруппами статистически значимы; вч-СРБ – высокочувствительный С-реактивный белок; данные в квадратных скобках указаны в виде медианы (Me) и межквартильного размаха (25-й и 75-й процентиль); n – число пациентов.*

Из таблицы 3-11 видно, что пациенты с верифицированной АГ, при отсутствии абдоминального ожирения и повышения уровня глюкозы плазмы крови натощак  $> 5,6$  ммоль/л, имели статистически значимо более высокий уровень вч-СРБ (на 0,32 мг/л) по сравнению с лицами без АГ. Однако, в связи с тем, что в группе лиц без подтвержденного диагноза АГ были пациенты с повышенным АД на приеме, что недостаточно для верификации диагноза АГ, дополнительно были оценены различия между уровнем вч-СРБ у пациентов с верифицированным диагнозом АГ без абдоминального ожирения и повышения уровня глюкозы плазмы крови натощак  $> 5,6$  ммоль/л, и у тех лиц, у кого не было ни одного критерия МС, и уровень АД на осмотре был  $< 130$  и  $< 85$  мм рт.ст. Данные представлены в таблице 3-12.

**Таблица 3-12. Уровни вч-СРБ у относительно здоровых пациентов и у тех, у кого верифицирована АГ, но отсутствовало абдоминальное ожирение и повышение глюкозы плазмы крови натощак  $> 5,6$  ммоль/л**

Изучаемый параметр	Лица относительно здоровые n=99	Лица с верифицированным диагнозом АГ без абдоминального ожирения и повышения глюкозы плазмы крови натощак $> 5,6$ ммоль/л n=48	Критерий Манна-Уитни p-value
Вч-СРБ, мг/л	0,53 [0,34;1,15]	0,89 [0,51;1,87]*	0,002
	min -0,13; max – 4,01	min -0,16; max – 7,04	

*Примечания: \* - различия между группами статистически значимы; АГ – артериальная гипертензия, вч-СРБ – высокочувствительный С-реактивный белок, СД – сахарный диабет; данные в квадратных скобках указаны в виде медианы (Me) и межквартильного размаха (25-й и 75-й процентиль); n – число пациентов.*

Согласно полученным данным (таблица 3-12) у пациентов с верифицированным диагнозом АГ уровень вч-СРБ был статистически значимо выше (на 0,36 мг/л) по сравнению с относительно здоровыми лицами.

В каждой из детализированных подгрупп мы оценили встречаемость вч-СРБ  $\geq 2$  мг/л и его связь как с самим МС (наличие 3-х критериев), так и с отдельными его критериями. В результате были получены следующие данные:

- частота встречаемости повышения вч-СРБ  $\geq 2$  мг/л у лиц с сочетанием 3-х критериев МС составила 41,8%, у лиц с 0-2 критериями МС – 24,7% ( $p=0,01$  между подгруппами);
- в подгруппе с 0-2 критериями МС у лиц с абдоминальным ожирением повышение вч-СРБ встречалось в 39,7% случаев, а без абдоминального ожирения – 16,6% ( $p=0,000001$  между подгруппами);
- в подгруппе лиц с верифицированным диагнозом АГ (без абдоминального ожирения и повышения глюкозы плазмы крови натощак  $> 5,6$  ммоль/л) вч-СРБ был повышен у 22,9% пациентов, а без диагноза АГ (без с абдоминального ожирения и глюкозой плазмы  $\leq 5,6$  ммоль/л), но с повышением АД на осмотре – 12,7%; статистически значимой разницы между данными подгруппами не обнаружено ( $p=0,11$ );
- среди относительно здоровых лиц повышение вч-СРБ  $\geq 2$  мг/л встречалось у 10,1%, а у лиц с верифицированным диагнозом АГ (без абдоминального ожирения и повышения глюкозы плазмы крови натощак  $> 5,6$  ммоль/л) - 22,9%, что статистически значимо меньше на 12,8% ( $p=0,04$ ).

Необходимо отметить, что в подгруппе относительно здоровых пациентов с повышением уровня вч-СРБ ( $n=10$ ) преимущественно находились мужчины молодого возраста (до 40 лет), занятые на производстве (70%), из которых только двое курили и у них был избыточный вес.

Таким образом, у лиц молодого и среднего возраста уровень вч-СРБ ассоциирован с такими факторами риска ССЗ, как АГ, избыточная масса тела, ожирение, абдоминальное ожирение, повышение уровня общего холестерина. Согласно результатам многопараметрической логистической регрессии, уровень вч-СРБ  $\geq 2$  мг/л статистически значимо был ассоциирован только с абдоминальным ожирением и АГ. Кроме того, уровень вч-СРБ был выше у лиц с наличием множественных факторов риска ССЗ (одновременное наличие 3 критериев МС). Также выявлена ассоциация повышения вч-СРБ с фактором, способным повлиять на его повышение – частыми ОРВИ в анамнезе.

### 3.2.2 Уровень вч-СРБ и его связь с факторами риска ССЗ в зависимости от пола

Мы оценили влияние пола на уровень вч-СРБ: для этого все обследованные лица были разделены на соответствующие группы. Сравнительная характеристика испытуемых по полу представлена в таблице 3-13.

**Таблица 3-13. Характеристика обследованных лиц, разделенных на группы по полу (n=427)**

Параметр	Женщины n = 73	Мужчины n = 354	P-value
Возраст, лет	43 [37;50]	40 [35;48]	0,15
Кол-во пациентов в возрасте 30-39 лет, n (%)	29 (39,7)	159 (44,9)	0,42
Кол-во пациентов в возрасте 40-55 лет, n (%)	44 (60,3)	195 (55,1)	0,42
Курят в настоящее время, n (%)	12 (16,4)	161 (45,5)	0,000004
Бросили курить более 1 года назад, n (%)	3 (4,1)	2 (0,6)	0,04*
Кол-во пациентов с наличием СД в семейном анамнезе, n (%)	4 (5,5)	4 (1,1)	0,03*
Кол-во пациентов с предиабетом (нарушенная гликемия натощак), n (%)	5 (6,9)	56 (15,8)	0,07***
Кол-во женщин в менопаузе, n (%)	15 (20,6)	-	-
Кол-во женщин с ранней менопаузой, n (%)	1 (1,4)	-	-
Кол-во пациентов с частыми ОРВИ в анамнезе, n (%)	19 (26)	35 (9,9)	0,0003***
Кол-во пациентов с болезнями пародонта, n (%)	6 (8,2)	43 (12,2)	0,45***
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	23,7 [21,9;30,1]	27,7 [24,9;30,6]	0,00001
ОТ, см	74,6 [68,5;94,8]	92,1 [84,9;106,5]	0,0000001
Кол-во пациентов с избыточным весом, n (%)	9 (12,3)	166 (46,9)	0,0000001
Кол-во пациентов с ожирением I– III степени, n (%), из них	20 (27,4)	98 (27,7)	0,96
кол-во пациентов с ожирением I степени, n (%)	14 (70)	72 (73,5)	0,82
кол-во пациентов с ожирением II степени, n (%)	6 (30)	23 (23,5)	0,61*
кол-во пациентов с ожирением III степени, n (%)	0	3 (3)	0,57*
Кол-во пациентов с абдоминальным ожирением, n (%)	28 (38,4)	158 (44,6)	0,32
САД, мм рт. ст.	120 [110;125]	125 [120;130]	0,0000001
ДАД, мм рт. ст.	75 [70;80]	80 [80;85]	0,0000001
ЧСС, уд. /мин.	66 [64;68]	68 [64;68]	0,03
Кол-во пациентов с семейным анамнезом ранних ССЗ, n (%)	1 (1,4)	5 (1,4)	0,73**
Кол-во пациентов с верифицированным диагнозом АГ, n (%), из них	32 (43,8)	168 (47,5)	0,57
кол-во пациентов, получающих медикаментозную антигипертензивную терапию, n (%)	13 (40,6)	37 (22)	0,11***
Кол-во пациентов с повышением АД ≥ 140 и/или 90 мм рт.ст. на ПМО, n (%)	1 из 41 (2,4)	17 из 186 (9,1)	0,21*
Кол-во пациентов с АД <140/90 мм рт.ст. на ПМО, n (%), из них	40 из 41 (97,6)	169 из 186(90,9)	0,21*
кол-во пациентов с повышенным нормальным АД (130-139 и/или 85-89 мм рт.ст.), n (%)	15 (7,5)	42 (24,9)	0,03***
кол-во пациентов с АД < 130 и < 85 мм рт.ст., n (%)	37 (92,5)	127 (75,1)	0,03***
ЧСС > 80 уд/мин в покое у пациентов с АГ, n (%)	3 (9,4)	9 (5,4)	0,41*
Общий холестерин, ммоль/л	5,79 [5,25;6,65]	5,99 [5,24;6,78]	0,56
Кол-во пациентов с повышением общего холестерина > 4,9 ммоль/л, n (%)	63 (86,3)	292 (82,5)	0,43
Глюкоза плазмы (венозная кровь), ммоль/л	5,14 [4,86;5,49]	5,46 [5,14;5,86]	0,00004
Кол-во пациентов с повышением глюкозы плазмы крови натощак > 5,6 ммоль/л, n (%)	16 (21,9)	139 (39,3)	0,01
СОЭ, мм/час	8 [6;12]	5 [3;8]	0,0000001
Кол-во пациентов с повышением СОЭ, n (%)	9 (12,3)	15 (4,2)	0,01*

*Примечания: кол-во – количество, ж – женщины, м – мужчины, СД – сахарный диабет, ОРВИ – острые респираторные вирусные инфекции, ИМТ – индекс массы тела, ОТ – окружность талии, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, АГ – артериальная гипертензия, ПМО – периодический медицинский осмотр, СОЭ – скорость оседания эритроцитов; n – число пациентов; \* - при расчете 2-го точного критерия Фишера; \*\* - при расчете 1-го точного критерия Фишера; \*\*\* - при расчете хи-квадрата Пирсона с поправкой Йейтса.*

Группа мужчин и группа женщин были сопоставимы по возрасту, частоте встречаемости заболеваний пародонта и таким факторам сердечно-сосудистого риска, как предиабет, ожирение I-III степени, абдоминальное ожирение, диагноз АГ, отягощенная наследственность по ССЗ и гиперхолестеринемия. Статистически значимые отличия были выявлены для курения - мужчины на 29,1% чаще являлись курильщиками, чем женщины ( $p=0,000004$ ); избыточной массы тела - у мужчин на 34,6% чаще встречалась избыточная масса тела, чем среди женщин ( $p=0,000001$ ); семейного анамнеза по СД – женщины на 4,4% чаще, чем мужчины имели отягощенную наследственность по данной патологии ( $p=0,03$ ). Сочетание 3-х критериев МС синдрома выявлено у 6,8% женщин (все без менопаузы) и 14,1% мужчин ( $p=0,13$ ).

Встречаемость факторов, ассоциированных с уровнем вч-СРБ, - частых ОРВИ в анамнезе и повышения СОЭ, была выше в группе женщин на 16,1% ( $p=0,0003$ ) и 8,1% ( $p=0,01$ ) соответственно, по сравнению с мужчинами.

Среди обследованных нами женщин 15 находилось в менопаузальном состоянии (20,6%), из них частые ОРВИ наблюдались у 3 женщин, повышение СОЭ у 2, причем только 1 женщина имела сочетание этих факторов. Уровни вч-СРБ у женщин с наличием или отсутствием менопаузы статистически значимо не различались (таблица 3-14).

**Таблица 3-14. Уровни вч-СРБ у женщин с наличием или отсутствием менопаузы в общей группе (n=73)**

Изучаемый параметр	Менопауза		Критерий Манна-Уитни p-value
	Нет n=58	Есть n=15	
Вч-СРБ, мг/л	0,72 [0,37;2,32]	0,89 [0,37;2,64]	0,74

*Примечания: вч-СРБ – высокочувствительный С-реактивный белок; данные в квадратных скобках указаны в виде медианы (Me) и межквартильного размаха (25-й и 75-й процентиль); n – число пациентов.*

Встречаемость абдоминального и рассчитанного по ИМТ ожирения у женщин с наличием и отсутствием менопаузы составила 40% и 37,9% соответственно и статистически значимо не различалась ( $p=0,88$ ). Оценить разницу в уровнях вч-СРБ у женщин без ожирения, но с наличием или отсутствием менопаузы, не представлялось возможным из-за малого числа женщин с менопаузой.

Подгруппа женщин, часто болеющих ОРВИ (19 человек), была проанализирована более детально. В результате, 9 женщин имели абдоминальное ожирение и некоторые другие критерии МС (из них 6 женщин с менопаузой), 10 человек – не имели висцерального и расчетного по ИМТ ожирения, и даже избыточного веса, однако общие черты среди этих женщин все же прослеживались: работа в административном звене, гиперхолестеринемия. Вероятно, что системное воспаление, приводящее к изменению функционирования иммунной системы, в

первом случае обусловлено висцеральным ожирением, изменениями гормонального фона вследствие ожирения, а во втором - психоэмоциональным напряжением и стрессовыми факторами. Вместе с тем, в группе женщин с повышением СОЭ (9 человек, из них 2 женщины с менопаузой), у 7 человек было висцеральное ожирение, у 2-х - ожирение отсутствовало, однако были болезни пародонта.

Уровни вч-СРБ у мужчин и женщин с наличием/отсутствием абдоминального ожирения представлены в таблице 3-15.

**Таблица 3-15. Уровни вч-СРБ у лиц мужского и женского пола с наличием или отсутствием абдоминального ожирения**

Исследуемый параметр	Абдоминальное ожирение					p-value	
	Нет		p-value	Есть			p-value
	Женщины n=45	Мужчины n=196		Женщины n=28	Мужчины n=158		
Вч-СРБ, мг/л	0,42 [0,32;0,58]	0,81 [0,48;1,52]	0,00001	2,41 [1,76;4,06]	1,64 [1,03;2,43]	0,002	
<i>Примечания: вч-СРБ – высокочувствительный С-реактивный белок; данные в квадратных скобках указаны в виде медианы (Me) и межквартильного размаха (25-й и 75-й процентиль); n – число пациентов.</i>							

При отсутствии абдоминального ожирения у мужчин уровень вч-СРБ статистически значимо выше на 0,39 мг/л по сравнению с женщинами без абдоминального ожирения ( $p=0,00001$ ). Однако при анализе частоты встречаемости вч-СРБ  $\geq 2$  мг/л было обнаружено, что у женщин с абдоминальным ожирением повышение вч-СРБ встречалось на 28,2% чаще, чем у мужчин (64,3% против 36,1%,  $p=0,01$ ). Для лиц без абдоминального ожирения статистически значимой разницы в частоте повышенного вч-СРБ в зависимости от пола обследованных лиц выявлено не было (18,9% мужчин и 6,7% женщин,  $p=0,08$ ).

Уровни вч-СРБ у мужчин и женщин в зависимости от статуса курения представлены в таблице 3-16.

**Таблица 3-16. Уровни вч-СРБ у лиц мужского и женского пола в зависимости от статуса курения**

Исследуемый параметр	Курение					p-value	
	Нет		p-value	Да			p-value
	Женщины n=61	Мужчины n=193		Женщины n=12	Мужчины n=161		
Вч-СРБ, мг/л	0,87 [0,37;2,32]	1,19 [0,61;1,99]	0,08	0,55 [0,33;2,30]	1,25 [0,64;2,12]	0,25	
<i>Примечания: вч-СРБ – высокочувствительный С-реактивный белок; данные в квадратных скобках указаны в виде медианы (Me) и межквартильного размаха (25-й и 75-й процентиль); n – число пациентов.</i>							

Статистически значимых различий выявлено не было. Встречаемость вч-СРБ  $\geq 2$  мг/л среди курящих мужчин и женщин была сопоставимой и статистически значимо не различалась (28,6% и 33,3%, соответственно,  $p=0,75$ ), среди не курящих были получены аналогичные результаты (24,9% у мужчин и 27,9% у женщин,  $p=0,64$ ).

Распределение значений вч-СРБ в зависимости от уровня САД на осмотре среди лиц женского и мужского пола было следующее (в связи с малым числом участников в группе лиц с САД  $\geq 140$  мм рт.ст., было принято решение объединить эту группу с группой лиц, имеющих АД в пределах 130-139 мм рт.ст.):

1)  $<130$  мм рт.ст.: у мужчин по сравнению с женщинами уровень вч-СРБ был выше на 0,51 мг/л (1,03 мг/л [0,56;1,96] против 0,52 мг/л [0,34;2,17],  $p=0,03$ ); встречаемость повышения вч-СРБ  $\geq 2$  мг/л среди мужчин и женщин статистически значимо не различалась (23,1% и 25,8% соответственно,  $p=0,65$ );

2)  $\geq 130$  мм рт.ст.: у женщин и мужчин уровень вч-СРБ статистически значимо не различался (1,86 мг/л [0,60;3,56] против 1,50 мг/л [0,86;2,53] соответственно,  $p=0,63$ ); отличий во встречаемости повышения вч-СРБ  $\geq 2$  мг/л среди мужчин и женщин также выявлено не было (34,9% и 45,5% соответственно,  $p=0,52$ ).

Распределение значений вч-СРБ в зависимости от уровня ДАД на осмотре определялось также только в 2 подгруппах в связи с малым числом участников с повышением ДАД  $\geq 90$  мм рт.ст.:

1)  $<85$  мм рт.ст.: у мужчин по сравнению с женщинами уровень вч-СРБ был выше на 0,48 мг/л (1,00 мг/л [0,53;1,98] против 0,52 мг/л [0,34;1,74],  $p=0,01$ ); встречаемость повышенного уровня вч-СРБ  $\geq 2$  мг/л статистически значимо не отличалась между мужчинами и женщинами (24,2% и 22,0% соответственно,  $p=0,73$ );

2)  $\geq 85$  мм рт.ст.: у женщин и мужчин уровень вч-СРБ статистически значимо не различался (2,28 мг/л [0,99;3,56] против 1,42 мг/л [0,78;2,30] соответственно,  $p=0,13$ ); встречаемость повышенного уровня вч-СРБ  $\geq 2$  мг/л статистически значимо была выше на 27% среди женщин по сравнению с мужчинами (57,1% против 30,1% соответственно,  $p=0,04$ ).

У мужчин и женщин с верифицированным диагнозом АГ уровень вч-СРБ статистически значимо не отличался ( $p=0,09$ ). Встречаемость повышенного уровня вч-СРБ  $\geq 2$  мг/л среди мужчин в данной подгруппе составила 34,5%, среди женщин – 53,1%, различия статистически не значимы ( $p=0,05$ ).

Для того, чтобы выяснить наличие связи между уровнем вч-СРБ и полом, из анализа были исключены лица с ожирением (как абдоминальным, так и расчетным по ИМТ). В результате, 45 женщин (61,4%) и 195 мужчин (55,1%) из исследования не имели ожирения ( $p=0,30$ ). Сравнение уровня вч-СРБ в этой подгруппе представлены в таблице 3-17.

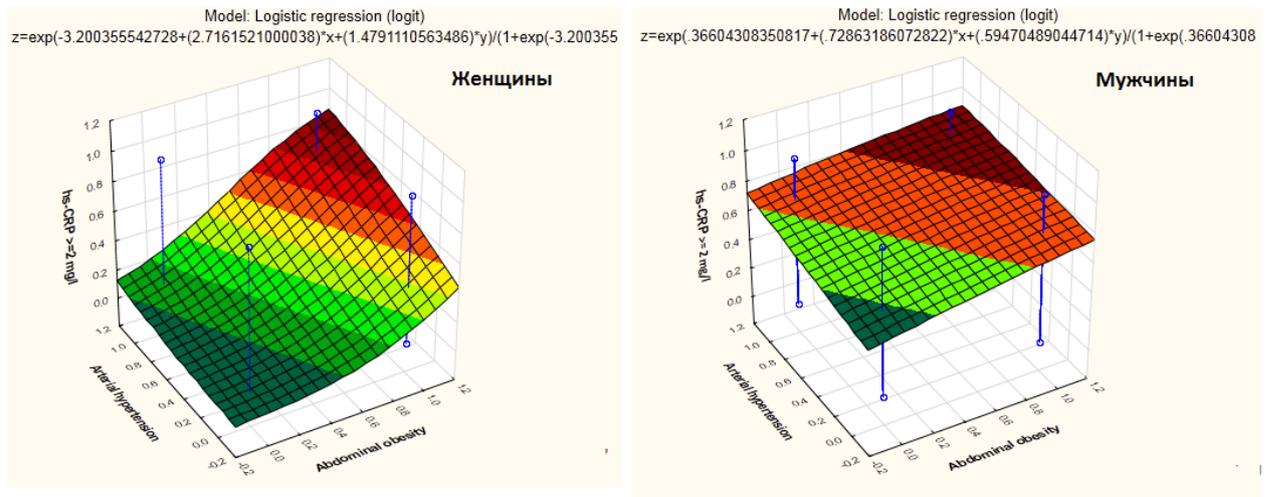
**Таблица 3-17. Уровни вч-СРБ у лиц мужского и женского пола без ожирения (абдоминального и расчетного по ИМТ)**

Изучаемый параметр	Распределение по полу		Критерий Манна-Уитни p-value
	Женщины n=45	Мужчины n=195	
Вч-СРБ, мг/л	0,42 [0,32;0,58]	0,80 [0,48;1,51]	0,00001*
<i>Примечания: вч-СРБ – высокочувствительный С-реактивный белок; данные в квадратных скобках указаны в виде медианы (Me) и межквартильного размаха (25-й и 75-й процентиль); n – число пациентов; *- статистическая значимость.</i>			

Как видно из таблицы 3-17, медианные значения вч-СРБ у мужчин были статистически значимо выше на 0,38 мг/л, чем у женщин, хотя и оставались в пределах нормальных значений. Повышение вч-СРБ  $\geq 2$  мг/л выявлено у 6,7% женщин из данной подгруппы и у 18,5% мужчин ( $p=0,09$ ).

Среди всех обследованных лиц ( $n=427$ ) было 97 человек (68 мужчин и 29 женщин) без АГ, ожирения (абдоминального и рассчитанного по ИМТ) и статуса курения. У мужчин из этой подгруппы уровень вч-СРБ был статистически значимо выше на 0,43 мг/л по сравнению с женщинами (0,80 мг/л [0,48;1,40] против 0,37 мг/л [0,31;0,48],  $p=0,0001$ ). Повышение вч-СРБ  $\geq 2$  мг/л выявлено у 11 из 68 мужчин (16,2%) и у 1 женщины из 29 (3,5%) - различия статистически не значимы ( $p=0,07$ ).

В общей группе ( $n=427$ ) частота выявления повышенного уровня вч-СРБ  $\geq 2$  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,  $p=0,47$ ). Уровень вч-СРБ от 5 мг/л до  $<10$  мг/л чаще встречался у женщин (19% против 8,5%,  $p=0,23$ ), а  $\geq 10$  мг/л – отмечен только у мужчин (3,2%). Так как вч-СРБ  $\geq 2$  мг/л преимущественно был ассоциирован с наличием диагноза АГ и абдоминального ожирения по модели логистической регрессии (общая группа), 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 (верифицированный диагноз) у женщин - ОШ 4,4 (95% ДИ 1,01-19,003;  $p=0,04$ ), а 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;  $p=0,0003$ ), а у мужчин - ОШ 2,1 (95% ДИ 1,3-3,4;  $p=0,01$ ). Графическое отображение связи вч-СРБ с АГ и абдоминальным ожирением представлено на рисунке 4.



**Рисунок 4. Ассоциация вч-СРБ с АГ и абдоминальным ожирением у лиц мужского и женского пола**

Таким образом, было выявлено, что в подгруппе лиц без АГ, ожирения (абдоминального и рассчитанного по ИМТ) и курения уровень вч-СРБ был статистически значимого выше у лиц мужского пола по сравнению с лицами женского пола, поэтому можно сделать вывод, что мужской пол влияет на уровень вч-СРБ. Однако взаимосвязь между повышением уровня вч-СРБ и компонентами МС у женщин сильнее (в 7 раз для абдоминального ожирения и в 2 раза для АГ), чем у мужчин.

### 3.2.3 Анализ влияния возраста на уровень вч-СРБ

Обследованные пациенты были разделены на 2 возрастные группы в соответствии со шкалами риска (более подробно указано во второй главе): 30-39 лет и 40-55 лет. Характеристика групп представлена в таблице 3-18.

Таблица 3-18. Характеристика обследованных лиц, разделенных на группы по возрасту

Параметр	Лица в возрасте 30-39 лет n = 188	Лица в возрасте 40-55 лет n = 239	P-value
Возраст, лет	35 [32;37]	47 [43;52]	0,001
Пол: ж / м, абс. (%)	29 (15,4) / 159 (84,6)	44 (18,4) / 195 (81,6)	0,42
Курят в настоящее время, n (%)	74 (39,4)	99 (41,4)	0,67
Бросили курить более 1 года назад, n (%)	1 (0,5)	4 (1,7)	0,17*
Кол-во пациентов с наличием СД в семейном анамнезе, n (%)	3 (1,6)	5 (2,1)	0,49**
Кол-во пациентов с предиабетом, n (%)	14 (7,5)	47 (19,7)	0,0003
Кол-во женщин в менопаузе, n (%)	0	15 из 44 (34,1)	0,001
Кол-во женщин с ранней менопаузой, n (%)	0	1 из 44 (2,3)	0,60**
Кол-во пациентов с частыми ОРВИ в анамнезе, n (%)	27 (14,4)	27 (11,3)	0,34
Кол-во пациентов с болезнями пародонта, n (%)	16 (8,5)	33 (13,8)	0,09
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	26,3 [23,2;29,4]	27,8 [24,9;31,0]	0,001
ОТ у женщин, см	70,4 [67,0;77,0]	79,5 [70,9;96,4]	0,004
ОТ у мужчин, см	87,7 [83,2;99,0]	93,5 [85,7;107,9]	0,004
Кол-во пациентов с избыточным весом, n (%)	71 (37,8)	104 (43,5)	0,23
Кол-во пациентов с ожирением I– III степени, n (%), из них	43 (22,9)	75 (31,4)	0,05
кол-во пациентов с ожирением I степени, n (%)	31 (72,1)	55 (73,3)	0,10
кол-во пациентов с ожирением II степени, n (%)	10 (23,3)	19 (25,3)	0,28
кол-во пациентов с ожирением III степени, n (%)	2 (4,6)	1 (1,4)	0,59*
Кол-во пациентов с абдоминальным ожирением, n (%)	67 (35,6)	119 (49,8)	0,003
САД, мм рт. ст.	120 [115;125]	125 [120;130]	0,00001
ДАД, мм рт. ст.	79,8±7,8	82,4±6,9	0,0002
ЧСС, уд. /мин.	67 [64;68]	68 [65;68]	0,21
Кол-во пациентов с семейным анамнезом ранних ССЗ, n (%)	3 (1,6)	3 (1,3)	0,54**
Кол-во пациентов с верифицированным диагнозом АГ, n (%), из них	39 (20,8)	161 (67,4)	0,00001
кол-во пациентов, получающих медикаментозную антигипертензивную терапию, n (%)	10 (25,6)	40 (24,9)	0,92***
Кол-во пациентов с повышением АД ≥ 140 и/или 90 мм рт.ст. на ПМО, n (%)	12 из 149 (8,1)	6 из 78 (7,7)	0,87***
Кол-во пациентов с АД <140/90 мм рт.ст. на ПМО, n (%), из них	137 из 149 (91,9)	72 из 78 (92,3)	0,87***
кол-во пациентов с повышенным нормальным АД (130-139 и/или 85-89 мм рт.ст.), n (%)	23 из 137 (16,8)	21 из 72 (29,2)	0,04
кол-во пациентов с АД <130 и <85 мм рт.ст., n (%)	114 из 137 (83,2)	51 из 72 (70,8)	0,04
ЧСС > 80 уд/мин в покое у пациентов с АГ, n (%)	7 из 39 (17,9)	5 из 161 (3,1)	0,002***
Общий холестерин, ммоль/л	5,77 [5,03;6,55]	6,13 [5,33;6,88]	0,001
Кол-во пациентов с повышением общего холестерина > 4,9 ммоль/л, n (%)	146 (77,7)	209 (87,5)	0,01
Глюкоза плазмы (венозная кровь), ммоль/л	5,35 [4,99;5,70]	5,47 [5,18;5,95]	0,0003
Кол-во пациентов с повышением глюкозы плазмы крови натощак > 5,6 ммоль/л, n (%)	54 (28,7)	101 (42,3)	0,004
СОЭ, мм/час	5 [3;8]	6 [4;10]	0,001
Кол-во пациентов с повышением СОЭ, n (%)	6 (3,2)	18 (7,5)	0,05

Примечания: кол-во – количество, ж – женщины, м – мужчины, СД – сахарный диабет, ОРВИ – острые респираторные вирусные инфекции, ИМТ – индекс массы тела, ОТ – окружность талии, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, АГ – артериальная гипертензия, ПМО – периодический медицинский осмотр, СОЭ – скорость оседания эритроцитов; данные в квадратных скобках указаны в виде медианы (Me) и межквартильного размаха (25-й и 75-й процентиль), при значении ± – среднее и стандартное отклонение; n – число пациентов; % – число пациентов относительно выбранного параметра или общего количества. \* – при расчете двустороннего точного критерия Фишера; \*\* – при расчете одностороннего точного критерия Фишера; \*\*\* – при расчете хи-квадрата Пирсона с поправкой Йейтса.

Группы по возрастным категориям 30-39 лет и 40-55 лет были сопоставимы по полу, встречаемости частых ОРВИ в анамнезе, болезней пародонта и повышения СОЭ, а также таким факторам сердечно-сосудистого риска, как курение, избыточная масса тела, ожирение I-III степени, отягощенная наследственность по СД и ССЗ. Среди лиц в возрасте 40-55 лет статистически значимо чаще встречались диагноз АГ (на 46,6%,  $p=0,00001$ ), предиабет (на 12,2%,  $p=0,0003$ ), абдоминальное ожирение (на 14,2%,  $p=0,003$ ) и повышение уровня общего холестерина  $>4,9$  ммоль/л (на 9,8%,  $p=0,01$ ).

Уровень вч-СРБ у лиц в возрасте от 40 до 55 лет был статистически значимо выше на 0,32 мг/л, чем у лиц в возрасте от 30 до 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  $\geq 2$  мг/л была относительно высокой и составляла 21,3% в возрастной группе 30-39 лет и 30,9% - в группе 40-55 лет ( $p=0,03$ ).

Уровни вч-СРБ у лиц в возрасте 30-39 лет и 40-55 лет с наличием/отсутствием абдоминального ожирения представлены в таблице 3-19. Статистически значимых различий обнаружено не было. Встречаемость повышения вч-СРБ  $\geq 2$  мг/л среди лиц молодого и среднего возраста без абдоминального ожирения статистически значимо не отличалась (15,7% и 17,5% соответственно,  $p=0,71$ ), в подгруппе с абдоминальным ожирением были получены аналогичные результаты (32,8% и 44,5% соответственно,  $p=0,12$ ).

**Таблица 3-19. Уровни вч-СРБ у лиц в возрасте 30-39 лет и 40-55 лет с наличием/отсутствием абдоминального ожирения**

Изучаемый параметр	Абдоминальное ожирение					p-value
	Нет		p-value	Есть		
	30-39 лет n=121	40-55 лет n=120		30-39 лет n=67	40-45 лет n=119	
Вч-СРБ, мг/л	0,64 [0,37;1,25]	0,76 [0,46;1,41]	0,25	1,53 [1,05;2,17]	1,86 [1,07;3,14]	0,05

*Примечания: вч-СРБ – высокочувствительный С-реактивный белок; данные в квадратных скобках указаны в виде медианы (Me) и межквартильного размаха (25-й и 75-й процентиль); n – число пациентов.*

Уровни вч-СРБ у лиц в возрасте 30-39 лет и 40-55 лет в зависимости от статуса курения представлены в таблице 3-20.

**Таблица 3-20. Уровни вч-СРБ у лиц в возрасте 30-39 лет и 40-55 лет в зависимости от статуса курения**

Изучаемый параметр	Курение					
	Нет		p-value	Да		p-value
	30-39 лет n=114	40-55 лет n=140		30-39 лет n=74	40-55 лет n=99	
Вч-СРБ, мг/л	0,97 [0,49;1,94]	1,27 [0,58;2,30]	0,08	0,98 [0,45;1,69]	1,36 [0,66;2,53]	0,01
<i>Примечания: вч-СРБ – высокочувствительный С-реактивный белок; данные в квадратных скобках указаны в виде медианы (Me) и межквартильного размаха (25-й и 75-й процентиль); n – число пациентов.</i>						

Лица в возрасте 40-55 лет, которые курят, имеют уровень вч-СРБ статистически значимо выше на 0,38 мг/л ( $p=0,01$ ), по сравнению с лицами моложе 40 лет, имеющими данную вредную привычку. Встречаемость повышения вч-СРБ  $\geq 2$  мг/л была также статистически значимо выше на 15,1% в подгруппе курящих лиц в возрасте 40-55 лет по сравнению с курящими в возрасте 30-39 лет (35,4% против 20,3%,  $p=0,03$ ). В подгруппе некурящих статистически значимых различий между лицами молодого и среднего возраста выявлено не было как по уровню вч-СРБ (таблица 3-20), так и по частоте встречаемости вч-СРБ  $\geq 2$  мг/л (22,8% и 27,9% соответственно,  $p=0,36$ ).

Распределение значений вч-СРБ в зависимости от уровня САД на осмотре среди лиц в возрасте 30-39 лет и 40-55 лет было следующее:

1)  $<130$  мм рт.ст.: у лиц в возрасте 40-55 лет уровень вч-СРБ был выше на 0,18 мг/л по сравнению с лицами моложе 40 лет (1,05 мг/л [0,56;2,26] против 0,87 мг/л [0,46;1,68],  $p=0,01$ ); встречаемость вч-СРБ  $\geq 2$  мг/л статистически значимо была выше на 10,2% среди лиц в возрасте 40-55 лет по сравнению с лицами в возрасте 30-39 лет (28,6% против 18,4%,  $p=0,04$ );

2)  $\geq 130$  мм рт.ст.: у лиц в возрасте 30-39 лет и 40-55 лет уровень вч-СРБ статистически значимо не различался (1,40 мг/л [0,92;2,52] против 1,58 мг/л [0,85;2,53] соответственно,  $p=0,76$ ); встречаемость вч-СРБ  $\geq 2$  мг/л статистически значимо не отличалась в данной подгруппе пациентов (среди лиц в возрасте 30-39 лет – 36,1%, а среди лиц в возрасте 40-55 лет – 35,9%,  $p=0,98$ ).

Распределение значений вч-СРБ в зависимости от уровня ДАД на осмотре определялось также только в 2 подгруппах в связи с малым числом участников с повышением ДАД  $\geq 90$  мм рт.ст.:

1)  $<85$  мм рт.ст.: у лиц в возрасте 40-55 лет по сравнению с лицами в возрасте 30-39 лет уровень вч-СРБ был выше на 0,35 мг/л (1,19 мг/л [0,52;2,26] против 0,84 мг/л [0,42;1,69],  $p=0,02$ ); встречаемость вч-СРБ  $\geq 2$  мг/л статистически значимо не отличалась в данных возрастных подгруппах (среди лиц в возрасте 30-39 лет – 18,5%, а среди лиц в возрасте 40-55 лет – 28,9%,  $p=0,05$ );

2)  $\geq 85$  мм рт.ст.: у лиц в возрасте 30-39 лет и 40-55 лет уровень вч-СРБ статистически значимо не различался (1,29 мг/л [0,81;2,16] против 1,60 мг/л [0,79;2,42] соответственно,  $p=0,41$ ); встречаемость вч-СРБ  $\geq 2$  мг/л статистически значимо не отличалась в данных возрастных подгруппах (среди лиц в возрасте 30-39 лет – 30,2%, а среди лиц в возрасте 40-55 лет – 33,7%,  $p=0,66$ ).

У лиц молодого и среднего возраста с верифицированным диагнозом АГ уровень вч-СРБ статистически значимо не отличался ( $p=0,89$ ). Встречаемость вч-СРБ  $\geq 2$  мг/л среди лиц молодого и среднего возраста с диагнозом АГ статистически значимо не отличалась (среди лиц в возрасте 30-39 лет – 41%, а среди лиц в возрасте 40-55 лет – 36,7%,  $p=0,61$ ).

У мужчин в возрасте 40-55 лет уровень вч-СРБ был статистически значимо выше на 0,29 мг/л по сравнению с мужчинами в возрасте 30-39 лет (1,36 мг/л [0,68;2,29] против 1,07 [0,53;1,93],  $p=0,02$ ). У женщин 40-55 лет вч-СРБ также был выше по сравнению с женщинами в возрасте 30-39 лет, разница на 0,54 мг/л (1,02 мг/л [0,40;2,44] против 0,48 мг/л [0,31;1,21],  $p=0,03$ ).

Вероятность повышения вч-СРБ в группе лиц 40-55 лет была статистически значимо выше по сравнению с лицами в возрасте 30-39 лет (ОШ 1,6, 95% ДИ 1,03-2,5;  $p=0,02$ ). Однако, при разделении на подгруппы по полу различия были статистически не значимы: для лиц мужского пола –  $p=0,08$ , для лиц женского пола –  $p=0,06$ .

Поскольку среди мужчин и женщин разных возрастных групп наблюдалась высокая встречаемость факторов риска (абдоминальное и расчетное по ИМТ ожирение, АГ и др.), для того, чтобы оценить влияния возраста на уровень вч-СРБ, было проведено сравнение значений вч-СРБ у лиц без ожирения (абдоминального и расчетного по ИМТ) в возрасте 30-39 лет и 40-55 лет (таблица 3-21).

**Таблица 3-21. Уровни вч-СРБ у лиц молодого и среднего возраста без ожирения (абдоминального и рассчитанного по ИМТ)**

Изучаемый параметр	Возрастные категории		Критерий Манна-Уитни p-value
	30-39 лет n=121	40-55 лет n=119	
Вч-СРБ, мг/л	0,64 [0,37;1,25]	0,74 [0,46;1,39]	0,28
<i>Примечания: вч-СРБ – высокочувствительный С-реактивный белок; данные в квадратных скобках указаны в виде медианы (Me) и межквартильного размаха (25-й и 75-й процентиль); n – число пациентов; * – статистическая значимость.</i>			

В результате, уровень вч-СРБ среди лиц молодого и среднего возраста без ожирения статистически значимо не отличался. Встречаемость вч-СРБ  $\geq 2$  мг/л статистически значимо не отличалась в данных возрастных подгруппах (среди лиц в возрасте 30-39 лет – 15,7%, а среди лиц в возрасте 40-55 лет – 16,8%,  $p=0,82$ ).

Среди всех обследованных лиц ( $n=427$ ) было 97 человек без АГ, ожирения (абдоминального и рассчитанного по ИМТ) и статуса курения, из них в возрасте 30-39 лет – 65 человек из 188 (34,6%), 40-55 лет – 32 человека из 239 (13,8%). В группе лиц в возрасте 30-39 лет без этих факторов риска уровень вч-СРБ был статистически значимо меньше на 0,34 мг/л, чем среди обследуемых лиц данной возрастной категории с наличием  $\geq 1$  из анализируемых факторов (АГ, ожирение, курение) (0,64 мг/л [0,37;1,15] против 0,98 мг/л [0,48;1,84],  $p=0,001$ ). В группе лиц в возрасте 40-55 лет наблюдалась аналогичная ситуация: уровень вч-СРБ у лиц без таких факторов риска, как АГ, ожирение и курение, был меньше на 0,77 мг/л по сравнению с обследованными лицами данной возрастной категории с наличием  $\geq 1$  из анализируемых факторов (АГ, ожирение, курение) (0,53 мг/л [0,32;0,83] против 1,30 мг/л [0,62;2,36],  $p=0,000001$ ). Уровни вч-СРБ у лиц 30-39 лет (65 человек) и 40-55 лет (32 человека) статистически значимо не различались (0,64 мг/л [0,37;1,15] против 0,53 мг/л [0,32;0,83],  $p=0,28$ ). Повышение вч-СРБ  $\geq 2$  мг/дл выявлено у 10 человек из 65 в возрасте 30-39 лет (15,4%), у 2-х человек из 32 в возрасте 40-55 лет (6,3%), статистически значимых различий между подгруппами не выявлено ( $p=0,34$ ).

Таким образом, у пациентов в возрасте 40-55 лет средние значения вч-СРБ были статистически значимо выше, чем у лиц в возрасте 30-39 лет, частота повышения вч-СРБ  $\geq 2$  мг/л была также статистически значимо больше у лиц в возрасте 40-55 лет по сравнению с обследованными лицами молодого возраста. Однако, две анализируемые нами возрастные подгруппы пациентов статистически значимо отличались по представленности факторов, которые ассоциированы с повышением уровня вч-СРБ.

В то же время в подгруппе обследованных лиц без АГ, ожирения (абдоминального и рассчитанного по ИМТ) и курения уровень вч-СРБ у лиц в возрасте 30-39 лет и 40-55 лет статистически значимо не различался, поэтому можно сделать вывод о том, что в выбранном нами возрастном диапазоне согласно критерию включения (30-55 лет) возраст пациентов сам по себе не оказывает значимого влияния на уровень вч-СРБ.

### **3.3 Уровни вч-СРБ и особенности их связи с факторами риска ССЗ**

#### **у лиц, обследованных в динамике**

Сравнительная характеристика анализируемых параметров у пациентов, обследованных в динамике на втором этапе исследования (1 и 2 визит через 12 месяцев), представлена в таблице 3-22. Разница между количественными данными, рассчитывалась по критерию Вилкоксона, разница между качественными данными - по критерию Мак-Немара.

**Таблица 3-22. Сравнительная характеристика лиц, обследованных в динамике на втором этапе исследования (n=169)**

Параметр	1 визит n=169	2 визит n=169	P-value
Возраст, лет	43 [37;49]	44 [38;50]	0,0000001
Кол-во пациентов в возрасте 30-39 лет, n (%)	67 (39,7)	53 (31,4)	0,0001
Кол-во пациентов в возрасте 40-55 лет, n (%)	102 (60,3)	116 (68,6)	0,0001
Пол: ж / м, абс. (%)	15 (8,9) / 154 (91,1)		-
Курят в настоящее время, n (%)	71 (42)	71 (42)	-
Бросили курить более 1 года назад, n (%)	1 (0,6)	1 (0,6)	-
Кол-во пациентов с наличием СД в семейном анамнезе, n (%)	0	0	-
Кол-во пациентов с предиабетом (нарушенная гликемия натощак), n (%)	30 (17,8)	46 (27,2)	0,01
Кол-во женщин в менопаузе, n (%)	5 из 15 (33,3)	6 из 15 (40)	0,62
Кол-во женщин с ранней менопаузой, n (%)	0	0	-
Кол-во пациентов с частыми ОРВИ в анамнезе, n (%)	19 (11,2)	70 (41,4)	0,000001
Кол-во пациентов с болезнями пародонта, n (%)	33 (19,5)	43 (25,4)	0,000001
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	27,5 [24,5;29,8]	27,5 [24,8;30,7]	0,09
ОТ мужчины, см	92,4 [84,3;99,0]	91,4 [84,0;99,5]	0,38
ОТ женщины, см	71,5 [68,0;94,0]	86,1 [78,0;100,1]	0,02
Кол-во пациентов с избыточным весом, n (%)	75 (44,4)	72 (42,6)	0,63
Кол-во пациентов с ожирением I– III степени, n (%), из них	41 (24,3)	49 (29)	0,04
кол-во пациентов с ожирением I степени, n (%)	32 (78,1)	41 (83,7)	0,03
кол-во пациентов с ожирением II степени, n (%)	8 (19,5)	7 (14,3)	0,62
кол-во пациентов с ожирением III степени, n (%)	1 (2,4)	1 (2)	-
Кол-во пациентов с абдоминальным ожирением, n (%)	75 (44,4)	75 (44,4)	-
САД, мм рт. ст.	125 [120;130]	120 [120;130]	0,61
ДАД, мм рт. ст.	80 [80;85]	80 [80;80]	0,06
ЧСС, уд. /мин.	68±6,4	73±11,9	0,0000001
Кол-во пациентов с семейным анамнезом ранних ССЗ, n (%)	3 (1,8)	3 (1,8)	-
Кол-во пациентов с верифицированным диагнозом АГ, n (%), из них	87 (51,5)	115 (68,1)	0,000001
кол-во пациентов, получающих медикаментозную антигипертензивную терапию, n (%)	19 из 87 (21,8)	31 из 115 (27)	0,00001
Кол-во пациентов с повышением АД ≥ 140 и/или 90 мм рт.ст. на ПМО, n (%)	9 из 82 (11)	5 из 54 (9,3)	0,62
Кол-во пациентов с АД <140/90 мм рт.ст. на ПМО, n (%), из них	73 из 82 (89)	49 из 54 (90,7)	0,62
кол-во пациентов с повышенным нормальным АД (130-139 и/или 85-89 мм рт.ст.), n (%)	18 из 73 (24,7)	10 из 49 (20,4)	0,82
кол-во пациентов с АД < 130 и < 85 мм рт.ст., n (%)	55 из 73 (75,3)	39 из 49 (79,6)	0,84
ЧСС > 80 уд/мин в покое у пациентов с АГ, n (%)	5 из 87 (5,8)	30 из 115 (26,1)	0,002
Общий холестерин, ммоль/л	5,95 [5,09;6,70]	6,13 [5,30;7,19]	0,001
Кол-во пациентов с повышением общего холестерина > 4,9 ммоль/л, n (%)	139 (82,3)	142 (84)	0,66
Глюкоза плазмы (венозная кровь), ммоль/л	5,46 [5,19;5,95]	5,80 [5,43;6,13]	0,0000001
Кол-во пациентов с повышением глюкозы плазмы крови натощак > 5,6 ммоль/л, n (%)	74 (43,8)	112 (66,3)	0,000001
СОЭ, мм/час	5 [3;10]	7 [4;11]	0,00002
Кол-во пациентов с повышением СОЭ, n (%)	9 (5,3)	14 (8,3)	0,21

*Примечания: кол-во – количество, ж – женщины, м - мужчины, СД – сахарный диабет, ОРВИ – острые респираторные вирусные инфекции, ИМТ – индекс массы тела, ОТ – окружность талии, САД - систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений, ССЗ –сердечно-сосудистые заболевания, АГ – артериальная гипертензия, ПМО – периодический медицинский осмотр, СОЭ – скорость оседания эритроцитов; данные в квадратных скобках указаны в виде медианы (Me) и межквартильного размаха (25-й и 75-й процентиль), при значении ± - среднее и стандартное отклонение; n – число пациентов; % - число пациентов относительно выбранного параметра или общего количества.*

Среди лиц, обследованных в динамике, большую часть составили лица мужского пола (91,1%). За год в исследуемой когорте пациентов отмечен прирост количества лиц с частыми ОРВИ (на 30,2%,  $p=0,000001$ ), заболеваниями пародонта (на 5,9%,  $p=0,000001$ ) и с такими факторами риска, как верифицированный диагноз АГ (на 16,6%,  $p=0,000001$ ), предиабет (на 8,8%,  $p=0,01$ ) и ожирение I-III степени (на 4,7%,  $p=0,04$ ; прирост отмечался преимущественно за счет ожирения I степени – увеличение на 5,6%,  $p=0,03$ ). Распространенность курения, избыточной массы тела, абдоминального ожирения и гиперхолестеринемии среди обследованных лиц как на первом, так и на втором визите оставалась стабильно высокой.

В связи с тем, что число пациентов с болезнями пародонта увеличилось, было повторно проверено наличие связи между повышением вч-СРБ, измеренным на 2 визите, и фактом заболевания (есть/нет). В результате, для общей группы обследованных в динамике, связь существовала ( $p=0,002$ ), однако, после выделения подгрупп с наличием и отсутствием ожирением, обнаружено, что данная взаимосвязь наблюдалась у только пациентов с ожирением ( $p=0,04$ ), а у лиц без ожирения она отсутствовала ( $p=0,31$ ).

В группу наблюдения попали лица с 3 критериями МС (23 человека), и лица с 0-2 критериями МС на первом визите – 146 пациентов. На втором визите у 27 человек из группы с 0-2 критериями МС исходно ( $n=146$ ) было выявлено наличие 3 критериев МС (18,5% случаев).

Уровни вч-СРБ у лиц с наличием/отсутствием 3 критериев МС на 1 и 2 визите представлено в таблице 3-23.

**Таблица 3-23. Уровни вч-СРБ у пациентов с наличием или отсутствием 3-х критериев метаболического синдрома на первом и втором визите ( $n=169$ )**

Исследуемый параметр	Наличие 3 критериев метаболического синдрома					
	1 визит		p-value	2 визит		p-value
	Нет $n=146$	Да $n=23$		Нет $n=119$	Да $n=50$	
Вч-СРБ, мг/л	1,02 [0,57;2,26]	1,96 [1,23;3,11]	0,003*	0,85 [0,47;1,73]	1,65 [1,30;2,52]	0,000001*

*Примечания: \* - различия между группами статистически значимы; вч-СРБ – высокочувствительный С-реактивный белок; данные в квадратных скобках указаны в виде медианы (Me) и межквартильного размаха (25-й и 75-й процентиль); n – число пациентов.*

Из таблицы 3-23 видно, что среди лиц, имеющих 3 критерия МС на 1 визите, уровень вч-СРБ был статистически значимо выше на 0,94 мг/л по сравнению с лицами с 0-2 критериями МС на 1 визите. Среди лиц, имеющих 3 критерия МС на 2 визите, уровень вч-СРБ тоже был статистически значимо выше на 0,80 мг/л по сравнению с лицами, не имеющими 3 критериев МС на втором визите.

При сравнении подгруппы пациентов с отсутствием 3 критериев МС на первом и втором визите (n=119) с подгруппой пациентов, у которых изначально имелось 0-2 критерия МС, но в динамике было выявлено сочетание 3 критериев (n=27), обнаружена статистически значимая разница в исходных уровнях вч-СРБ (0,88 мг/л [0,49;2,25] против 1,43 мг/л [0,99;2,43], p=0,03) и повторных (0,85 мг/л [0,47;1,73] против 1,55 мг/л [1,16;2,38], p=0,002). Таким образом, пациенты, у которых в динамике отмечалось увеличение количества критериев МС до 3, исходный уровень вч-СРБ был статистически значимо выше на 0,55 мг/л по сравнению с лицами, имеющими 0-2 критерия МС на протяжении 12 месяцев наблюдения. У лиц с 0-2 критериями МС как на 1, так и на 2 визите, уровень вч-СРБ статистически значимо не изменился (0,88 мг/л на первом визите против 0,85 мг/л на втором визите, p=0,16).

Динамика встречаемости таких факторов риска, как избыточная масса тела, ожирение (абдоминальное и рассчитанное по ИМТ) и предиабет, в зависимости от исходного уровня вч-СРБ (норма/повышение) представлено в таблице 3-24. Статистически значимых различий выявлено не было ни в одной из подгрупп по вч-СРБ.

**Таблица 3-24. Динамика встречаемости таких факторов риска, как избыточная масса тела, ожирение (абдоминальное и рассчитанное по ИМТ) и предиабет, в зависимости от исходного уровня вч-СРБ (норма/повышение) в группе лиц, обследованных в динамике (n=169)**

Фактор	Исходный уровень вч-СРБ					
	Вч-СРБ $\geq$ 2 мг/л n=51		p-value	Вч-СРБ < 2 мг/л n=118		p-value
	1 визит	2 визит		1 визит	2 визит	
Избыточная масса тела, n (%)	25 (49)	24 (47,1)	0,66	50 (57,6)	48 (40,7)	0,77
Ожирение I-III степени, n (%)	17 (33,3)	20 (39,2)	0,18	24 (20,3)	29 (24,6)	0,13
Ожирение I степени, n (%)	11 (21,6)	15 (29,4)	0,10	21 (17,8)	26 (22)	0,13
Ожирение II степени, n (%)	5 (9,8)	4 (7,8)	0,32	3 (2,5)	3 (2,5)	1,00
Ожирение III степени, n (%)	1 (1,9)	1 (1,9)	1,00	0	0	-
Абдоминальное ожирение, n (%)	32 (62,8)	32 (62,8)	1,00	43 (36,4)	43 (36,4)	1,00
Предиабет, n (%)	13 (25,5)	18 (35,3)	0,09	17 (14,4)	27 (22,9)	0,06

*Примечания: вч-СРБ – высокочувствительный С-реактивный белок; n – число пациентов.*

Динамика уровней вч-СРБ среди тех пациентов, кто исходно имел избыточную массу/ожирение I-III степени/ожирение I степени/ожирение II степени/ожирение III степени/абдоминальное ожирение/предиабет, представлена в таблице 3-25. Статистически значимой разницы между уровнем вч-СРБ на первом и втором визите у пациентов, имеющих один из выше перечисленных факторов, выявлено не было.

**Таблица 3-25. Динамика уровней вч-СРБ у пациентов, исходно имеющих избыточную массу/ожирение /абдоминальное ожирение/предиабет**

Параметр	Вч-СРБ, мг/л		Критерий Вилкоксона p-value
	1 визит	2 визит	
Избыточная масса тела, n=75	1,30 [0,82;2,45]	1,29 [0,60;2,29]	0,44
Ожирение I-III степени, n=41	1,85 [1,19;2,42]	1,47 [1,16;2,34]	0,89
Ожирение I степени, n=32	1,72 [1,02;2,36]	1,37 [1,09;2,34]	0,93
Ожирение II степени, n=8	2,32 [1,61;3,25]	2,00 [1,64;2,94]	0,67
Ожирение III степени, n=1	2,16	1,26	-
Абдоминальное ожирение, n=75	1,81 [1,07;2,64]	1,57 [1,22;2,38]	0,85
Предиабет, n=30	1,57 [0,87;3,06]	1,43 [0,84;2,37]	0,54
<i>Примечания: вч-СРБ – высокочувствительный С-реактивный белок; данные в квадратных скобках указаны в виде медианы (Me) и межквартильного размаха (25-й и 75-й процентиль); n – число пациентов; * - статистическая значимость.</i>			

Среди лиц, имеющих ожирение I-III степени на первом визите, повышение вч-СРБ  $\geq 2$  мг/л встречалось у 17 из 41 (41,5%), нормальные значения вч-СРБ – у 24 из 41 (58,5%), различия между этими 2 подгруппами были статистически не значимыми ( $p=0,07$ ). Среди лиц, имеющих абдоминальное ожирение на первом визите, повышение вч-СРБ  $\geq 2$  мг/л встречалось у 32 из 75 (42,7%), нормальные значения вч-СРБ – у 43 из 75 (57,3%), различия статистически значимы ( $p=0,002$ ). Среди лиц, имеющих исходно предиабет, повышение вч-СРБ отмечалось у 13 из 30 (43,3%), нормальные значения – у 17 из 30 (56,7%), различия не были статистически значимыми ( $p=0,13$ ). Встречаемость повышенных и нормальных уровней вч-СРБ у лиц, имеющих исходно АГ описано в пункте 3.5.

При исследовании **факта развития предиабета (нарушенной гипергликемии натощак)** в зависимости от исходных уровней вч-СРБ и других анализируемых факторов сердечно-сосудистого риска, была построена логистическая регрессионная модель (за основу была взята группа из 139 человек с отсутствием предиабетом на первом осмотре, из них у 24 человек (17,3%) предиабет был выявлен впервые на втором осмотре, через год), в которой дихотомической зависимой переменной соответствовало наличие/отсутствие нового случая предиабета, зависимой – уровень вч-СРБ и ряд других исходных параметров (т.е. определялись на 1 этапе исследования): ИМТ, уровень САД и ДАД на осмотре, уровень общего холестерина и глюкозы плазмы крови натощак. В результате построения **унивариантной логистической регрессионной модели** для новых случаев предиабета и каждого из параметров в отдельности были получены следующие данные:

- исходный уровень вч-СРБ (ОШ 0,39; 95% ДИ 0,26-0,59;  $p=0,00001$ );
- ИМТ (ОШ 0,93; 95% ДИ 0,84-1,03;  $p=0,14$ );
- возраст (ОШ 0,94; 95% ДИ 0,89-0,99;  $p=0,04$ );
- САД (ОШ 1,03; 95% ДИ 0,97-1,10;  $p=0,37$ );

- ДАД (ОШ 0,98; 95% ДИ 0,92-1,05;  $p=0,56$ );
- общий холестерин (ОШ 0,96; 95% ДИ 0,68-1,36;  $p=0,82$ );
- глюкоза плазмы крови натощак (ОШ 0,93; 95% ДИ 0,32-2,65;  $p=0,89$ ).

Согласно полученным данным, развитие новых случаев предиабета (нарушенной гипергликемии натощак) статистически значимо ассоциировано с уровнем вч-СРБ и возрастом пациента.

При проведении *многофакторного регрессионного анализа* из всех анализируемых предикторов развития предиабета (уровень вч-СРБ, возраст, уровень САД и ДАД на первом визите, ИМТ, уровень общего холестерина и глюкозы плазмы крови натощак) статистически значимая взаимосвязь обнаружена только для уровня вч-СРБ (ОШ 0,43, 95% ДИ 0,28-0,66,  $p=0,0001$ ).

Однако, лиц в возрасте 40-55 лет было на 12,2% больше, чем лиц в возрасте 30-39 лет (56,1% (78 человек) против 43,9% (61 человек),  $p=0,02$ ). Встречаемость новых случаев предиабета в этих возрастных подгруппах также статистически значимо отличалась: у лиц в возрасте 40-55 лет в динамике через год предиабет встречался на 13,3% чаще по сравнению с лицами более молодого возраста (23,1% (18 человек из 78) против 9,8% (6 человек из 61),  $p=0,04$ ).

В связи с этим, для *возрастной группы 40-55 лет* был проведен *дополнительный логистический регрессионный анализ*. В результате получены следующие данные (*унивариантная логистическая регрессионная модель* для новых случаев предиабета):

- исходный уровень вч-СРБ (ОШ 0,43; 95% ДИ 0,27-0,69;  $p=0,0004$ );
- ИМТ (ОШ 0,85; 95% ДИ 0,73-0,99;  $p=0,04$ );
- возраст (ОШ 0,99; 95% ДИ 0,89-1,11;  $p=0,97$ );
- САД (ОШ 1,05; 95% ДИ 0,96-1,15;  $p=0,29$ );
- ДАД (ОШ 1,01; 95% ДИ 0,92-1,11;  $p=0,78$ );
- общий холестерин (ОШ 0,99; 95% ДИ 0,63-1,57;  $p=0,97$ );
- глюкоза плазмы крови натощак (ОШ 1,11; 95% ДИ 0,33-3,73;  $p=0,87$ ).

У лиц в возрасте 40-55 лет развитие нового случая предиабета ассоциировано с уровнем вч-СРБ и ИМТ. Результаты *многопараметрического логистического регрессионного анализа* представлены в таблице 3-26.

**Таблица 3-26. Результаты многопараметрической логистической регрессионной модели для оценки взаимосвязи между вероятностью развития новых случаев предиабета (нарушенная гипергликемия натощак) и факторами риска у пациентов в возрасте 40-55 лет (n=78)**

Параметр	ОШ	95% ДИ	P-value
Вч-СРБ, мг/л	0,45	0,27-0,74	0,001*
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	0,81	0,66-1,01	0,05
Возраст, лет	0,99	0,87-1,13	0,87
САД, мм рт. ст.	1,04	0,87-1,23	0,69
ДАД, мм рт. ст.	1,04	0,87-1,23	0,67
Общий холестерин, ммоль/л	1,18	0,68-2,03	0,56
Глюкоза плазмы крови натощак, ммоль/л	1,07	0,17-6,63	0,94

*Примечания: \*- статистическая значимость; ДИ- доверительный интервал, ОШ –отношение шансов, вч-СРБ – высокочувствительный С-реактивный белок, ИМТ – индекс массы тела, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление.*

В результате обнаружено, что вероятность развития новых случаев предиабета в группе лиц 40-55 лет ассоциирована только с уровнем вч-СРБ.

При исследовании **факта развития новых случаев повышения глюкозы плазмы крови натощак > 5,6 ммоль/л** в зависимости от исходных уровней вч-СРБ и других факторов риска, также была построена логистическая регрессионная модель (за основу была взята группа из 95 человек с отсутствующим повышением глюкозы плазмы крови натощак > 5,6 ммоль/л на первом осмотре, из них у 47 человек (49,5%) повышение глюкозы плазмы крови натощак > 5,6 ммоль/л было выявлено впервые на втором осмотре). В результате построения **универсальной логистической регрессионной модели** для новых случаев повышения глюкозы плазмы крови натощак и каждого из параметров в отдельности были получены следующие данные:

- исходный уровень вч-СРБ (ОШ 0,92; 95% ДИ 0,68-1,23; p=0,55);
- ИМТ (ОШ 0,97; 95% ДИ 0,88-1,07; p=0,56);
- возраст (ОШ 0,99; 95% ДИ 0,95-1,05; p=0,81);
- САД (ОШ 0,98; 95% ДИ 0,92-1,03; p=0,36);
- ДАД (ОШ 0,94; 95% ДИ 0,88-1,01; p=0,07);
- общий холестерин (ОШ 0,96; 95% ДИ 0,68-1,33; p=0,78);
- глюкоза плазмы крови натощак (ОШ 0,18; 95% ДИ 0,04-0,81; p=0,02).

Вероятность повышения глюкозы плазмы крови натощак через 12 месяцев наблюдения у обследованных лиц статистически значимо была ассоциирована только с уровнем глюкозы плазмы, измеренным на первом визите.

При проведении **многофакторного регрессионного анализа** статистически значимых ассоциаций ни для одного из анализируемых параметров выявлено не было.

В данной подгруппе (95 человек, не имеющих повышение уровня глюкозы на первом визите) количество пациентов в возрасте 30-39 лет и 40-55 лет было сопоставимо (44,2% (42 человека) и 55,8% (53 человека) соответственно,  $p=0,17$ ). Встречаемость новых случаев повышения глюкозы плазмы крови натощак  $> 5,6$  ммоль/л среди лиц 30-39 лет и 40-55 лет статистически значимо не различалась (45,2% (19 человек из 42) и 52,8% (28 человек из 53),  $p=0,46$ ).

Для *возрастной группы 40-55 лет* был проведен *дополнительный логистический регрессионный анализ* по аналогии с анализом для новых случаев предиабета. В результате получены следующие данные (*унивариантная логистическая регрессионная модель* для новых случаев повышения глюкозы плазмы крови натощак  $> 5,6$  ммоль/л):

- исходный уровень вч-СРБ (ОШ 0,97; 95% ДИ 0,69-1,36;  $p=0,84$ );
- ИМТ (ОШ 0,97; 95% ДИ 0,81-1,15;  $p=0,69$ );
- возраст (ОШ 1,03; 95% ДИ 0,92-1,15;  $p=0,64$ );
- САД (ОШ 1,02; 95% ДИ 0,93-1,11;  $p=0,69$ );
- ДАД (ОШ 0,97; 95% ДИ 0,88-1,07;  $p=0,54$ );
- общий холестерин (ОШ 0,69; 95% ДИ 0,40-1,19;  $p=0,18$ );
- глюкоза плазмы крови натощак (ОШ 0,55; 95% ДИ 0,11-2,63;  $p=0,43$ ).

У лиц в возрасте 40-55 лет развитие нового случая повышения глюкозы плазмы крови натощак не ассоциировано ни с одним из анализируемых параметров.

Результаты *многопараметрического логистического регрессионного анализа* представлены в таблице 3-27.

**Таблица 3-27. Результаты многопараметрической логистической регрессионной модели для оценки взаимосвязи между вероятностью развития новых случаев повышения глюкозы плазмы крови натощак  $> 5,6$  ммоль/л с факторами риска у пациентов в возрасте 40-55 лет (n=53).**

Параметр	ОШ	95% ДИ	P-value
Вч-СРБ, мг/л	1,08	0,74-1,57	0,69
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	1,01	0,83-1,24	0,89
Возраст, лет	1,04	0,92-1,17	0,53
САД, мм рт. ст.	1,09	0,94-1,25	0,24
ДАД, мм рт. ст.	0,92	0,78-1,09	0,32
Общий холестерин, ммоль/л	0,69	0,38-1,23	0,19
Глюкоза плазмы крови натощак, ммоль/л	0,53	0,09-3,09	0,47
<i>Примечания: * - статистическая значимость; ДИ- доверительный интервал, ОШ –отношение шансов, вч-СРБ – высокочувствительный С-реактивный белок, ИМТ – индекс массы тела, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление.</i>			

Как видно из таблицы 3-27, у обследованных лиц 40-55 лет повышение глюкозы плазмы крови натощак  $> 5,6$  ммоль/л на втором визите не было ассоциировано ни с одним из анализируемых исходных параметров.

При исследовании **факта развития ожирения I-III степени** в зависимости от исходных уровней вч-СРБ и других факторов риска, была построена логистическая регрессионная модель (за основу была взята группа из 128 человек с отсутствующим ожирением I-III степени на первом осмотре, из них у 10 человек (7,8%) ожирение было выявлено впервые на втором осмотре). В результате построения *унивариантной логистической регрессионной модели* для новых случаев ожирения I-III степени и каждого из параметров в отдельности были получены следующие данные:

- исходный уровень вч-СРБ (ОШ 1,28; 95% ДИ 0,88-1,86;  $p=0,20$ );
- ИМТ (ОШ 1,69; 95% ДИ 1,12-2,55;  $p=0,01$ );
- возраст (ОШ 1,04; 95% ДИ 0,96-1,14;  $p=0,34$ );
- САД (ОШ 1,04; 95% ДИ 0,96-1,12;  $p=0,38$ );
- ДАД (ОШ 1,09; 95% ДИ 0,99-1,19;  $p=0,08$ );
- общий холестерин (ОШ 0,95; 95% ДИ 0,57-1,58;  $p=0,83$ );
- глюкоза плазмы крови натощак (ОШ 1,08; 95% ДИ 0,52-2,25;  $p=0,84$ ).

Вероятность развития новых случаев ожирения I-III степени статистически значимо было ассоциировано только с исходным ИМТ.

При проведении *многофакторного регрессионного анализа* из всех анализируемых предикторов развития ожирения I-III ст. (уровень вч-СРБ, возраст, уровень САД и ДАД на первом визите, ИМТ, уровень общего холестерина и глюкозы плазмы крови натощак) статистически значимая взаимосвязь обнаружена, как и в унивариантной модели, только для ИМТ (ОШ 1,65, 95% ДИ 1,09-2,51,  $p=0,0001$ ).

В данной подгруппе (128 человек, не имеющих ожирения I-III степени на первом визите) количество пациентов в возрасте 30-39 лет и 40-55 лет было сопоставимо (39,8% (51 человек) и 60,2% (77 человек) соответственно,  $p=0,93$ ). Встречаемость нового случая ожирения I-III степени среди лиц 30-39 лет и 40-55 лет статистически значимо не различалась (3,9% (2 человека из 51) и 10,4% (8 человек из 77),  $p=0,18$ ).

Для *возрастной группы 40-55 лет* был проведен *дополнительный логистический регрессионный анализ*. В результате получены следующие данные (*унивариантная логистическая регрессионная модель* для новых случаев ожирения I-III степени):

- исходный уровень вч-СРБ (ОШ 1,24; 95% ДИ 0,83-1,85;  $p=0,29$ );
- ИМТ (ОШ 1,83; 95% ДИ 1,07-3,15;  $p=0,03$ );
- возраст (ОШ 0,96; 95% ДИ 0,82-1,13;  $p=0,62$ );

- САД (ОШ 1,03; 95% ДИ 0,93-1,15; p=0,55);
- ДАД (ОШ 1,14; 95% ДИ 1,00-1,30; p=0,05);
- общий холестерин (ОШ 0,92; 95% ДИ 0,48-1,76; p=0,79);
- глюкоза плазмы крови натощак (ОШ 1,06; 95% ДИ 0,48-2,36; p=0,89).

Для лиц в возрасте 40-55 лет развитие в динамике ожирения I-III степени было статистически значимо ассоциировано только с ИМТ на первом визите. Результаты *многопараметрического логистического регрессионного анализа* представлены в таблице 3-28.

**Таблица 3-28. Результаты многопараметрической логистической регрессионной модели для оценки взаимосвязи между вероятностью развития новых случаев ожирения I-III степени с факторами риска у пациентов в возрасте 40-55 лет (n=77).**

Параметр	ОШ	95% ДИ	P-value
Вч-СРБ, мг/л	1,21	0,66-2,23	0,53
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	1,84	1,03-3,26	0,04*
Возраст, лет	0,94	0,78-1,13	0,49
САД, мм рт. ст.	0,91	0,76-1,09	0,32
ДАД, мм рт. ст.	1,24	0,99-1,55	0,06
Общий холестерин, ммоль/л	0,79	0,29-2,14	0,64
Глюкоза плазмы крови натощак, ммоль/л	1,27	0,37-4,37	0,69

*Примечания: \* - статистическая значимость; ДИ- доверительный интервал, ОШ –отношение шансов, вч-СРБ – высокочувствительный С-реактивный белок, ИМТ – индекс массы тела, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление.*

Согласно полученным данным, вероятность развития ожирения I-III степени у лиц в возрасте 40-55 лет ассоциировано также только с исходным ИМТ, как и в унивариантной модели.

Результаты исследования факта развития АГ в зависимости от исходных уровней вч-СРБ будут представлены в разделе 3.5.

Таким образом, среди лиц, имеющих 3 критерия МС на 1 визите, уровень вч-СРБ был статистически значимо выше на 0,94 мг/л по сравнению с лицами с 0-2 критериями МС на 1 визите. Среди лиц, имеющих 3 критерия МС на 2 визите, уровень вч-СРБ тоже был статистически значимо выше на 0,80 мг/л по сравнению с лицами, не имеющими 3 критерия МС на втором визите.

Развитие новых случаев предиабета (нарушенной гипергликемии натощак) согласно однофакторной логистической регрессии статистически значимо ассоциировано с уровнем вч-СРБ и возрастом пациента, при проведении многофакторного регрессионного анализа статистически значимая взаимосвязь обнаружена только для уровня вч-СРБ (ОШ 0,43, 95% ДИ 0,28-0,66, p=0,0001).

Вероятность повышения глюкозы плазмы крови натощак через 12 месяцев наблюдения согласно однофакторной логистической регрессии у обследованных нами лиц была

ассоциирована только с уровнем глюкозы плазмы, измеренным на первом визите, тогда как при проведении многофакторного регрессионного анализа статистически значимых ассоциаций не обнаружено ни для одного из анализируемых факторов риска.

Вероятность развития новых случаев ожирения I-III степени согласно как однофакторной, так и многофакторной логистической регрессии было ассоциировано только с исходными ИМТ.

### 3.4 Оценка стабильности и воспроизводимости уровней вч-СРБ в динамике у обследованных лиц

Для того, чтобы убедиться в том, что вч-СРБ действительно может являться биомаркером сердечно-сосудистого риска у лиц молодого и среднего возраста, была проанализирована его стабильность в динамике. Оценивалась как динамика уровней вч-СРБ в общей группе и подгруппах по полу и возрасту, так и корреляция между исходными и повторными измерениями у одних и тех же людей.

Медианные уровни вч-СРБ в динамике среди обследованных лиц приведены в таблице 3-29.

**Таблица 3-29. Уровни вч-СРБ в динамике среди обследованных лиц (n=169)**

Группа	Визит 1 n=169	Визит 2 n=169	Критерий Вилкоксона 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
<i>Примечания: данные в квадратных скобках указаны в виде медианы (Me) и межквартильного размаха (25-й и 75-й процентиль); n – число пациентов</i>			

По медианным уровням вч-СРБ статистически значимых различий выявлено не было.

Встречаемость повышенных значений  $\geq 2$  мг/л исходно и в динамике представлена в таблице 3-30.

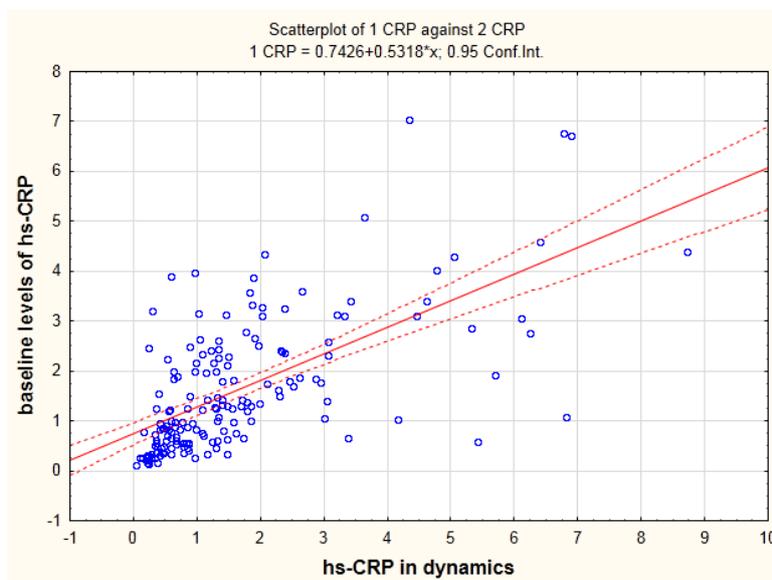
**Таблица 3-30. Встречаемость повышенных уровней вч-СРБ в динамике среди обследованных лиц (n=169)**

Группа	Визит 1 n=169	Визит 2 n=169	Критерий Мак-Немара p-value
Общая группа (n=169), %	30,2	24,3	0,16
Мужчины (n=154), %	29,2	23,4	0,19
Женщины (n=15), %	40	33,3	0,39
Лица в возрасте 30-39 лет (n=67), %	19,4	19,4	0,81
Лица в возрасте 40-55 лет (n=102), %	37,3	27,5	0,06

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

Согласно критерию Мак-Немара для двух зависимых выборок, отличий во встречаемости повышенных значений на 1 и 2 визите нет, что указывает и на стабильность уровней вч-СРБ  $\geq 2$  мг/л.

Ассоциации уровней вч-СРБ исходно и через 12 месяцев представлены на рисунке 5.



$r=0,64$ ,  $p=0,0000001$

Вч-СРБ, мг/л

**Рисунок 5. Модель линейной регрессии для исходного и повторного уровня вч-СРБ в общей группе обследованных в динамике лиц (n=169)**

Таким образом, вч-СРБ демонстрировал свою стабильность и воспроизводимость в динамике, что подтверждает тот факт, что уровень вч-СРБ может быть использован в качестве маркера сердечно-сосудистого риска в группе лиц молодого и среднего возраста (30-55 лет).

### **3.5 Особенности уровней вч-СРБ и их связи с артериальной гипертензией у обследованных лиц**

#### **3.5.1. Оценка взаимосвязи наличия/отсутствия АГ на первом визите с уровнем вч-СРБ у обследованных лиц**

Частота наличия верифицированного диагноза АГ среди всей обследуемой группы лиц (n=427) была высокой (46%). Среди лиц моложе 40 лет АГ была отмечена у 19,5% участников исследования, 40-55 лет – у 80,5%. Из числа пациентов с АГ, 50 человек (25%) регулярно принимало АГТ, целевой уровень АД был достигнут только у 16 пациентов (32%).

Сравнительная характеристика пациентов, разделенных на подгруппы с наличием и отсутствием диагноза АГ, представлена в таблице 3-31.

**Таблица 3-31. Сравнительная характеристика пациентов с наличием и отсутствием диагноза АГ, обследованных на первом этапе исследования (n=427)**

Параметр	Пациенты без АГ на 1 этапе n=227	Пациенты с АГ на 1 этапе n=200	P-value
Возраст, лет	37 [33;41]	47 [42;52]	0,0000001
Кол-во пациентов в возрасте 30-39 лет, n (%)	149 (65,6)	39 (19,5)	0,00001
Кол-во пациентов в возрасте 40-55 лет, n (%)	78 (34,4)	161 (80,5)	0,00001
Пол: ж / м, абс. (%)	41 (18,1) / 186 (81,9)	32 (16) / 168 (84)	0,57
Курят в настоящее время, n (%)	84 (37)	89 (44,5)	0,12
Бросили курить более 1 года назад, n (%)	4 (1,8)	1 (0,5)	0,38*
Кол-во пациентов с наличием СД в семейном анамнезе, n (%)	5 (2,2)	3 (1,5)	0,73*
Кол-во пациентов с предиабетом (нарушенная гликемия натощак), n (%)	24 (10,6)	37 (18,5)	0,02
Кол-во женщин в менопаузе, n (%)	4 из 41 (9,8)	11 из 32 (34,4)	0,02**
Кол-во женщин с ранней менопаузой, n (%)	0	1 из 32 (3,1)	0,44*
Кол-во пациентов с частыми ОРВИ в анамнезе, n (%)	28 (12,3)	26 (13)	0,84
Кол-во пациентов с болезнями пародонта, n (%)	18 (7,9)	31 (15,5)	0,01
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	25,7 [23,1;28,1]	29,1 [26,1;32,6]	0,0000001
ОТ мужчины, см	87,3 [83,0;95,5]	96,8 [86,5;112,0]	0,0000001
ОТ женщины, см	71,5 [68,0;75,0]	94,7 [74,1;98,7]	0,0001
Кол-во пациентов с избыточным весом, n (%)	98 (43,2)	77 (38,5)	0,33
Кол-во пациентов с ожирением I– III степени, n (%), из них	29 (12,8)	89 (44,5)	0,000001
кол-во пациентов с ожирением I степени, n (%)	24 (82,8)	62 (69,7)	0,000001
кол-во пациентов с ожирением II степени, n (%)	4 (13,8)	25 (28,1)	0,00001
кол-во пациентов с ожирением III степени, n (%)	1 (3,4)	2 (2,2)	0,60*
Кол-во пациентов с абдоминальным ожирением, n (%)	65 (28,6)	121 (60,5)	0,000001
САД, мм рт. ст.	120 [115;125]	125 [120;130]	0,0000001
ДАД, мм рт. ст.	80 [75;80]	85 [80;90]	0,0000001
ЧСС, уд./мин.	66 [64;68]	68 [66;68]	0,00002
Кол-во пациентов с семейным анамнезом ранних ССЗ, n (%)	2 (0,9)	4 (2)	0,43
Кол-во пациентов с верифицированным диагнозом АГ, n (%), из них	0	200	-
кол-во пациентов, получающих медикаментозную антигипертензивную терапию, n (%)	0	50 (25)	-
Кол-во пациентов с повышением АД $\geq$ 140 и/или 90 мм рт.ст. на ПМО, n (%)	18 из 227 (7,9)	0	-
Кол-во пациентов с АД <140/90 мм рт.ст. на ПМО, n (%), из них	209 из 227 (92,1)	0	-
кол-во пациентов с повышенным нормальным АД (130- 139 и/или 85-89 мм рт.ст.), n (%)	45 из 209 (21,5)	0	-
кол-во пациентов с АД < 130 и < 85 мм рт.ст., n (%)	164 из 209 (78,5)	0	-
ЧСС > 80 уд/мин в покое у пациентов с АГ, n (%)	-	12 (6)	-
Общий холестерин, ммоль/л	5,84 [5,08;6,61]	6,12 [5,32;7,02]	0,01
Кол-во пациентов с повышением общего холестерина > 4,9 ммоль/л, n (%)	180 (79,3)	175 (87,5)	0,02
Глюкоза плазмы (венозная кровь), ммоль/л	5,37 [5,02;5,71]	5,50 [5,12;5,94]	0,01
Кол-во пациентов с повышением глюкозы плазмы крови натощак > 5,6 ммоль/л, n (%)	68 (30)	87 (43,5)	0,004
СОЭ, мм/час	5 [3;8]	6,5 [4,0;10,5]	0,0002
Кол-во пациентов с повышением СОЭ, n (%)	6 (2,6)	18 (9)	0,004

*Примечания: кол-во – количество, ж – женщины, м - мужчины, СД – сахарный диабет, ОРВИ – острые респираторные вирусные инфекции, ИМТ – индекс массы тела, ОТ – окружность талии, САД - систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений, ССЗ –сердечно-сосудистые заболевания, АГ – артериальная гипертензия, ПМО – периодический медицинский осмотр, СОЭ – скорость оседания эритроцитов; данные в квадратных скобках - медиана (Me) и 25-й и 75-й процентиль; n – число пациентов; % - число пациентов относительно выбранного параметра или общего количества. \* - при расчете двустороннего точного критерия Фишера, \*\* - при расчете хи-квадрата Пирсона с поправкой Йейтса*

Между подгруппами пациентов с наличием и отсутствием диагноза АГ были выявлены статистически значимые отличия по возрасту (пациенты с АГ в среднем были старше на 10 лет по сравнению с пациентами без АГ,  $p=0,0000001$ ; количество пациентов в возрасте 40-55 лет в подгруппе с наличием диагноза АГ было на 46,1% больше, чем в подгруппе с отсутствием диагноза АГ,  $p=0,00001$ ), встречаемости менопаузы у женщин (среди женщин с диагнозом АГ менопауза встречалась на 24,6% чаще по сравнению с женщинами без АГ,  $p=0,02$ ), болезней пародонта (у пациентов с АГ заболевания пародонта встречались чаще на 7,6% по сравнению с лицами без АГ,  $p=0,01$ ), повышения СОЭ (у пациентов с АГ на 6,4% чаще фиксировалось повышение уровня СОЭ, чем у пациентов без АГ,  $p=0,004$ ) и таким факторам риска, как предиабет (в подгруппе с АГ встречаемость предиабета была выше на 7,9% по сравнению с лицами без АГ,  $p=0,02$ ), ожирение I–III степени (пациенты с АГ на 31,7% чаще имели ожирение, чем пациенты без АГ,  $p=0,000001$ ), абдоминальное ожирение (пациенты с АГ на 31,9% чаще имели абдоминальное ожирение, чем пациенты без АГ,  $p=0,000001$ ), повышение уровня общего холестерина  $> 4,9$  ммоль/л (у пациентов с АГ гиперхолестеринемия встречалась на 8,2% чаще, чем у пациентов без АГ,  $p=0,02$ ) и глюкозы плазмы крови натощак  $>5,6$  ммоль/л (у пациентов с АГ повышение глюкозы встречалось на 13,5% чаще, чем у пациентов без АГ,  $p=0,004$ ). По полу, встречаемости частых ОРВИ в анамнезе, статусу курения, семейному анамнезу по СД и ранним ССЗ, ранней менопаузе у женщин статистически значимых отличий между группами выявлено не было. Количество курящих пациентов было относительно высоким в обеих группах (44,5% пациентов с АГ против 37% пациентов без АГ, различия статистически не значимы).

Уровни вч-СРБ при наличии или отсутствии АГ представлены в таблице 3-32.

**Таблица 3-32. Уровни вч-СРБ у обследованных лиц с наличием или отсутствием АГ**

Исследуемый параметр	Артериальная гипертензия		Критерий Манна-Уитни p-value
	Нет n=227	Есть n=200	
Вч-СРБ, мг/л	0,86 [0,42;1,69]	1,49 [0,79;2,62]*	0,0000001
<i>Примечания: * - различия между подгруппами статистически значимы; вч-СРБ – высокочувствительный С-реактивный белок; данные в квадратных скобках указаны в виде медианы (Me) и межквартильного размаха (25-й и 75-й процентиль); n – число пациентов.</i>			

Уровень вч-СРБ у лиц с АГ был статистически значимо выше на 0,63 мг/л по сравнению с лицами без АГ. Встречаемость вч-СРБ  $\geq 2$  мг/л в группе лиц с АГ была выше на 19,9% по сравнению с группой лиц без АГ (37,5% против 17,6%,  $p=0,000004$ ). При этом у 83% обследованных лиц с АГ значения данного показателя находилось в пределах от 2 до 5 мг/л, у 13% - от 5 до 10 мг/л, у 4% - более 10 мг/л (для сравнения: у лиц без АГ – 16,7%, 0,9%, 0%). С другой стороны, частота наличия диагноза АГ у лиц с повышенным уровнем вч-СРБ была

статистически значимо выше, чем у лиц с нормальными уровнями данного маркера (65,2% против 40,1 %, соответственно,  $p = 0,000004$ ).

В связи с высокой встречаемостью ожирения в исследуемой когорте с одной стороны, и ассоциацией уровня вч-СРБ с ожирением с другой, подгруппы пациентов с ожирением I-III степени и/или абдоминальным ожирением были проанализированы более детально на предмет встречаемости АГ в зависимости от уровня вч-СРБ (норма/повышение). Таким образом, были получены следующие результаты:

1. Подгруппа пациентов только с ожирением I-III степени ( $n=1$ ) – у одного пациента было отмечено наличие диагноза АГ и повышение уровня вч-СРБ – 2,30 мг/л.
2. Подгруппа пациентов только с абдоминальным ожирением ( $n=69$ ) – встречаемость АГ составила 47,8%; уровень вч-СРБ  $< 2$  мг/л отмечался у 65,2% пациентов, уровень вч-СРБ  $\geq 2$  мг/л – 34,8%, медианный уровень вч-СРБ в первом случае (уровень вч-СРБ  $< 2$  мг/л) был равен 1,05 мг/л [0,74;1,43], во втором (вч-СРБ  $\geq 2$  мг/л) - 3,16 мг/л [2,38;4,10]; среди пациентов с абдоминальным ожирением и нормальным уровнем вч-СРБ диагноз АГ встречался у 42,2%, а среди пациентов с абдоминальным ожирением и повышенным уровнем вч-СРБ – у 58,3% ( $p=0,20$ ); у лиц с абдоминальным ожирением и нормальным уровнем вч-СРБ в зависимости от наличия/отсутствия АГ статистически значимых различий в медианных уровнях вч-СРБ выявлено не было (1,07 мг/л [0,58;1,60] против 1,04 мг/л [0,74;1,43],  $p=0,60$ ); у лиц с абдоминальным ожирением и повышенным уровнем вч-СРБ в зависимости от наличия/отсутствия АГ статистически значимых различий в медианных уровнях вч-СРБ также выявлено не было (3,30 мг/л [2,75;3,91] против 2,40 мг/л [2,26;4,28],  $p=0,12$ ).
3. Подгруппа пациентов с наличием любого типа ожирения (абдоминальное ожирение и/или ожирение I-III степени,  $n=187$ ) – встречаемость АГ составила 65,2%; уровень вч-СРБ  $< 2$  мг/л отмечался у 59,4% пациентов, уровень вч-СРБ  $\geq 2$  мг/л – 40,6%, медианный уровень вч-СРБ в первом случае (вч-СРБ  $< 2$  мг/л) был равен 1,23 мг/л [0,86;1,64], во втором (вч-СРБ  $\geq 2$  мг/л) - 3,22 мг/л [2,39;4,19]; среди пациентов с ожирением и нормальным уровнем вч-СРБ диагноз АГ имел место у 59,5%, а среди пациентов с ожирением и повышенным уровнем вч-СРБ – у 73,7% (различия между подгруппами статистически значимы,  $p=0,04$ ); у лиц с ожирением, нормальным вч-СРБ и АГ ( $n=66$ ) медианный уровень вч-СРБ был равен 1,22 мг/л [0,85;1,60], а у лиц с ожирением, нормальным вч-СРБ и отсутствием АГ ( $n=45$ ) – 1,23 мг/л [0,87;1,67] ( $p=0,49$ ); у лиц с ожирением, повышенным уровнем вч-СРБ и АГ ( $n=56$ ) медианный уровень вч-СРБ была равен 3,30 мг/л [2,41;4,28], а у лиц с ожирением, повышенным уровнем вч-СРБ и отсутствием АГ ( $n=20$ ) – 2,90 мг/л [2,32;3,81] ( $p=0,26$ ).

С целью более точной оценки взаимосвязи между вч-СРБ и АГ был проведен и другой анализ: сравнение уровней вч-СРБ у лиц без ожирения (висцерального и расчетного по ИМТ), но с наличием или отсутствием верифицированного диагноза АГ (таблица 3-33).

**Таблица 3-33. Уровни вч-СРБ у пациентов без ожирения (абдоминального и рассчитанного по ИМТ) с наличием или отсутствием АГ**

Изучаемый параметр	Артериальная гипертензия		Критерий Манна-Уитни p-value
	Нет n=162	Есть n=78	
Вч-СРБ, мг/л	0,63 [0,34;1,21]	0,89 [0,51;1,93]*	0,002

*Примечания: \* - различия между подгруппами статистически значимы; вч-СРБ – высокочувствительный С-реактивный белок; данные в квадратных скобках указаны в виде медианы (Me) и межквартильного размаха (25-й и 75-й процентиль); n – число пациентов.*

Таким образом, у лиц без ожирения, но с наличием диагноза АГ, уровень вч-СРБ был статистически значимо выше на 0,26 мг/л. Встречаемость вч-СРБ  $\geq 2$  мг/л у лиц с АГ без ожирения была также статистически значимо выше на 12,1% по сравнению с лицами без ожирения и без АГ (24,4% против 12,3%,  $p=0,02$ ).

Далее анализу подлежала только группа пациентов с верифицированным диагнозом АГ.

Уровни вч-СРБ у пациентов с АГ и наличием или отсутствием абдоминального ожирения (пациенты с ожирением I-III степени исключены) представлены в таблице 3-34.

**Таблица 3-34. Уровни вч-СРБ у пациентов с АГ и наличием или отсутствием абдоминального ожирения**

Изучаемый параметр	Абдоминальное ожирение		Критерий Манна-Уитни p-value
	Нет n=78	Есть n=33	
Вч-СРБ, мг/л	0,89 [0,51;1,93]	1,81 [1,05;3,26]*	0,003

*Примечания: \* - различия между группами статистически значимы; вч-СРБ – высокочувствительный С-реактивный белок; данные в квадратных скобках указаны в виде медианы (Me) и межквартильного размаха (25-й и 75-й процентиль); n – число пациентов.*

У пациентов с верифицированным диагнозом АГ и абдоминальным ожирением уровень вч-СРБ был статистически значимо выше на 0,90 мг/л по сравнению с пациентами с АГ без абдоминального ожирения. Встречаемость вч-СРБ  $\geq 2$  мг/л среди лиц с АГ и абдоминальным ожирением составила 42,4%, а у пациентов с АГ без абдоминального ожирения – 24,4% ( $p=0,05$ ).

Уровни вч-СРБ у пациентов с АГ и наличием/отсутствием ожирения (абдоминального и рассчитанного по ИМТ) представлены в таблице 3-35.

**Таблица 3-35. Уровни вч-СРБ у пациентов с АГ и наличием/отсутствием ожирения (абдоминального и рассчитанного по ИМТ)**

Изучаемый параметр	Ожирение		Критерий Манна-Уитни p-value
	Нет n=78	Есть n=122	
Вч-СРБ, мг/л	0,89 [0,51;1,93]	1,86 [1,07;3,18]*	0,000001

*Примечания. \* - различия между группами статистически значимы; вч-СРБ – высокочувствительный С-реактивный белок; данные в квадратных скобках указаны в виде медианы (Me) и межквартильного размаха (25-й и 75-й процентиль); n – число пациентов.*

Пациенты с АГ и любым типом ожирения имеют уровень вч-СРБ статистически значимо выше на 0,97 мг/л по сравнению с пациентами с АГ без ожирения. Встречаемость вч-СРБ  $\geq 2$  мг/л была выше на 21,5% в группе лиц с АГ и ожирением по сравнению с лицами с АГ без ожирения (45,9% против 24,4%,  $p=0,002$ ).

Сравнение уровней вч-СРБ в зависимости от их категории (норма/повышение) у пациентов с диагнозом АГ и наличием/отсутствием ожирения (абдоминальное и рассчитанное по ИМТ) представлено в таблице 3-36.

**Таблица 3-36. Уровни вч-СРБ в зависимости от их категории у лиц с артериальной гипертензией при наличии или отсутствии ожирения (абдоминальное и рассчитанное по ИМТ, n = 200)**

Изучаемый параметр	Пациенты с артериальной гипертензией		Критерий Манна-Уитни p-value
	Ожирение есть n=122	Ожирения нет n=78	
Вч-СРБ < 2, мг/л	n = 66 1,22 [0,85;1,60]	n = 59 0,58 [0,49;1,08]	0,000001
Вч-СРБ $\geq 2$ , мг/л	n = 56 3,30 [2,41;4,28]	n = 19 3,24 [2,59;4,40]	0,99

*Примечания: вч-СРБ – высокочувствительный С-реактивный белок; данные в квадратных скобках указаны в виде медианы (Me) и межквартильного размаха (25-й и 75-й процентиль); n – число пациентов.*

Согласно результатам (таблица 3-36) уровень вч-СРБ у пациентов с АГ и ожирением даже в подгруппе с вч-СРБ < 2 мг/л был статистически значимо больше, по сравнению с пациентами с АГ без ожирения, хотя эти уровни и находились в пределах нормальных значений.

Распределение уровней вч-СРБ у пациентов с АГ в зависимости от статуса курения представлено в таблице 3-37. Статистически значимых отличий обнаружено не было.

**Таблица 3-37. Уровни вч-СРБ у курящих и некурящих пациентов с АГ (n=200)**

Изучаемый параметр	Статус курения		Критерий Манна-Уитни p-value
	Лица, которые не курят n=111	Курильщики n=89	
Вч-СРБ, мг/л	1,47 [0,72;2,43]	1,50 [0,86;2,78]	0,56
<i>Примечания: вч-СРБ – высокочувствительный С-реактивный белок; данные в квадратных скобках указаны в виде медианы (Me) и межквартильного размаха (25-й и 75-й процентиль); n – число пациентов.</i>			

Встречаемость вч-СРБ  $\geq 2$  мг/л у пациентов с АГ в зависимости от статуса курения была сопоставимой и статистически значимо не различалась (среди курильщиков – 39,3%, среди некурящих – 36%,  $p=0,63$ ).

Таким образом, у лиц молодого и среднего возраста:

1) уровни вч-СРБ и встречаемость повышенного вч-СРБ  $\geq 2$  мг/л выше при наличии АГ по сравнению с ее отсутствием;

2) уровни вч-СРБ и встречаемость повышенного вч-СРБ  $\geq 2$  мг/л у пациентов с наличием АГ выше как при наличии ожирения, так и при отсутствии ожирения, по сравнению с пациентами без диагноза АГ.

### 3.5.2. Оценка развития АГ в динамике у обследованных лиц

В динамике было обследовано 169 человек, из них пациентов с наличием диагноза АГ на первом осмотре 87 человек, без диагноза АГ – 82. Исходный уровень вч-СРБ у лиц с АГ был статистически значимо выше на 0,50 мг/л по сравнению с лицами без АГ (1,43 мг/л [0,76;2,75] против 0,93 мг/л [0,47;1,84],  $p=0,002$ ). Повышение исходного уровня вч-СРБ  $\geq 2$  мг/л встречалось в группе с верифицированным диагнозом АГ у 39,1% человек, а в группе без АГ – у 20,7% ( $p = 0,000004$ ). Исходный и повторный уровень вч-СРБ в группе пациентов с АГ статистически значимо не различались между собой (1,43 мг/л [0,76;2,75], через год - 1,47 мг/л [0,92;2,37],  $p=0,62$ ), в группе пациентов без АГ наблюдалась аналогичная ситуация (0,93 мг/л [0,47;1,84], через год – 0,84 [0,47;1,34],  $p=0,26$ ). Между 2 группами (с наличием и отсутствием диагноза АГ) по исходным и повторным значениям вч-СРБ различия были статистически значимыми ( $p = 0,002$  и  $p = 0,00002$ , соответственно).

Динамика встречаемости АГ в зависимости от исходного уровня вч-СРБ (норма/повышение) представлена в таблице 3-38. За период наблюдения частота АГ в подгруппе с исходно повышенным уровнем вч-СРБ  $\geq 2$  мг/л статистически значимо увеличилась на 13,7% (разница между 2-ым и 1-ым визитом). В подгруппе с нормальным уровнем вч-СРБ частота АГ

на 2-ом визите также была статистически значимо выше (разница между 2-ым и 1-ым визитом - 17,8%).

**Таблица 3-38. Динамика встречаемости диагноза АГ в зависимости от исходного уровня вч-СРБ (норма/повышение) в группе лиц, обследованных в динамике (n=169)**

Фактор	Исходный уровень вч-СРБ					
	Вч-СРБ $\geq 2$ мг/л n=51		p-value	Вч-СРБ $< 2$ мг/л n=118		p-value
	1 визит	2 визит		1 визит	2 визит	
АГ, n (%)	34 (66,7)	41 (80,4)	0,01*	53 (44,9)	74 (62,7)	0,00001*

*Примечания: \* - различия между группами статистически значимы; АГ – артериальная гипертензия, вч-СРБ – высокочувствительный С-реактивный белок; n – число пациентов.*

Однако, для того, что выяснить в какой из подгрупп по уровню вч-СРБ (норма/повышение) чаще развивалась АГ в течении периода наблюдения, было выполнено сравнение по второму визиту (41 пациент из подгруппы с вч-СРБ  $\geq 2$  мг/л и 74 пациента из подгруппы с вч-СРБ  $< 2$  мг/л). В результате у лиц с исходно повышенным уровнем вч-СРБ  $\geq 2$  мг/л АГ развивалась на 17,7% чаще по сравнению с лицами, имеющими исходно нормальный уровень (80,4% против 62,7%,  $p=0,02$ ).

Среди 82 пациентов, не имеющих исходно АГ, в динамике у 28 человек (34,1%) во время второго визита была впервые выявлена АГ, у 54 пациентов диагноз АГ отсутствовал как во время первого, так и второго визита. Исходный уровень вч-СРБ (на первом визите) у пациентов, у которых АГ впервые была выявлена на втором визите, был несколько выше, чем у тех, у кого АГ за год наблюдения не развилась, однако эти различия были статистически не значимы (1,23 мг/л [0,71;2,00] против 0,82 мг/л [0,40;1,74],  $p=0,14$ ). Встречаемость исходного повышения вч-СРБ  $\geq 2$  мг/л среди пациентов с наличием/отсутствием диагноза АГ в динамике статистически значимо не различалась (25% против 18,5%,  $p=0,57$ ). У пациентов с впервые выявленной АГ на втором визите повторный уровень вч-СРБ был статистически значимо выше на 0,55 мг/л по сравнению с пациентами без АГ и на первом и на втором осмотре (1,21 мг/л [0,66;2,08] против 0,66 мг/л [0,40;1,02],  $p = 0,002$ ). Встречаемость повышения вч-СРБ  $\geq 2$  мг/л в динамике у лиц с наличием/отсутствием АГ на втором осмотре статистически значимо не отличалась (25% против 13%,  $p=0,22$ ).

Из числа пациентов с впервые выявленной АГ (n=28):

- 18 случаев в группе лиц с 0-2 критериями МС (средний уровень вч-СРБ на 1 визите - 1,36 мг/л):

- 12 человек только с абдоминальным ожирением или повышением уровня глюкозы плазмы крови натощак  $> 5,6$  ммоль/л (вч-СРБ на 1 визите – 1,48 мг/л);

- 6 человек без критериев МС (вч-СРБ на первом визите – 1,11 мг/л);
- 10 случаев в группе лиц, у которых исходно или в динамике отмечалось наличие 3 критериев МС (средний уровень вч-СРБ на 1 визите - 1,72 мг/л).

При исследовании **факта развития АГ** в зависимости от исходных уровней вч-СРБ и других сердечно-сосудистых факторов риска, были построены логистические регрессионные модели (за основу была взята группа из 82 человек с отсутствующим диагнозом АГ на первом осмотре, из них у 28 АГ была выявлена впервые). В результате построения **унивариантной модели логистической регрессии** для новых случаев АГ и оцениваемых факторов сердечно-сосудистого риска были получены следующие данные:

- исходный уровень вч-СРБ (ОШ 1,30; 95% ДИ 0,84-2,01;  $p=0,23$ );
- ИМТ (ОШ 1,21; 95% ДИ 1,04-1,41;  $p=0,01$ );
- возраст (ОШ 1,09; 95% ДИ 1,01-1,17;  $p=0,03$ );
- САД (ОШ 1,10; 95% ДИ 1,01-1,21;  $p=0,03$ );
- ДАД (ОШ 1,07; 95% ДИ 0,98-1,16;  $p=0,15$ );
- общий холестерин (ОШ 0,98; 95% ДИ 0,67-1,42;  $p=0,91$ );
- глюкоза плазмы крови натощак (ОШ 1,70; 95% ДИ 0,94-3,09;  $p=0,08$ ).

Вероятность развития новых случаев АГ была ассоциирована с возрастом, исходным уровнем систолического АД и ИМТ.

При проведении **многофакторного регрессионного анализа** из всех анализируемых возможных предикторов развития АГ (уровень вч-СРБ, возраст, уровень САД и ДАД на первом визите, ИМТ, уровень общего холестерина и глюкозы плазмы крови натощак) статистически значимая взаимосвязь обнаружена только для возраста (ОШ 1,11, 95% ДИ 1,02-1,21,  $p=0,02$ ), следует также отметить сходную тенденцию (ОШ 1,22; 95% ДИ 0,99-1,49;  $p=0,05$ ) для ИМТ. Исходный уровень вч-СРБ не был статистически значимо ассоциирован с фактом наличия новых случаев АГ на втором осмотре (ОШ 1,30; 95% ДИ 0,84-2,01;  $p=0,23$ ).

В данной подгруппе (82 человека, не имеющих АГ на первом визите) количество пациентов в возрасте 30-39 лет было статистически значимо выше на 22%, чем пациентов в возрасте 40-55 лет (61% (50 человек) против 39% (32 человека) соответственно,  $p=0,000001$ ). Тем не менее, частота новых случаев АГ была выше на 31,1% в более старшей возрастной группе по сравнению с лицами 30-39 лет (53,1% (17 человек из 32) против 22% (11 человек из 50),  $p=0,004$ ).

В связи с этим, для **возрастной группы 40-55 лет** был проведен **дополнительный логистический регрессионный анализ**. В результате получены следующие данные (**унивариантная логистическая регрессионная модель** для новых случаев АГ):

- исходный уровень вч-СРБ (ОШ 1,28; 95% ДИ 0,68-2,43;  $p=0,43$ );
- ИМТ (ОШ 1,27; 95% ДИ 0,96-1,68;  $p=0,09$ );

- возраст (ОШ 0,98; 95% ДИ 0,83-1,16; p=0,83);
- САД (ОШ 1,12; 95% ДИ 0,97-1,29; p=0,12);
- ДАД (ОШ 1,09; 95% ДИ 0,91-1,29; p=0,34);
- общий холестерин (ОШ 0,95; 95% ДИ 0,48-1,88; p=0,89);
- глюкоза плазмы крови натощак (ОШ 3,25; 95% ДИ 0,82-12,84; p=0,08).

Для лиц в возрасте 40-55 лет развитие в динамике АГ не было статистически значимо ассоциировано ни с одним из анализируемых параметров. Результаты многофакторного регрессионного анализа представлены в таблице 3-39.

**Таблица 3-39. Результаты многопараметрической логистической регрессионной модели для оценки взаимосвязи между развитием новых случаев АГ с факторами сердечно-сосудистого риска у пациентов в возрасте 40-55 лет (n=30)**

Параметр	ОШ	95% ДИ	P-value
Вч-СРБ, мг/л	1,73	0,65-4,63	0,25
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	1,29	0,84-1,97	0,22
Возраст, лет	1,10	0,84-1,44	0,47
САД, мм рт. ст.	1,15	0,89-1,48	0,26
ДАД, мм рт. ст.	0,98	0,74-1,30	0,88
Общий холестерин, ммоль/л	0,58	0,24-1,39	0,20
Глюкоза плазмы крови натощак, ммоль/л	3,16	0,65-15,4	0,13
<i>Примечания: * - статистическая значимость; ДИ - доверительный интервал, ОШ - отношение шансов, вч-СРБ - высокочувствительный С-реактивный белок, ИМТ - индекс массы тела, САД - систолическое артериальное давление, ДАД - диастолическое артериальное давление.</i>			

Согласно полученным данным, вероятность развития АГ у обследованных лиц в возрасте 40-55 лет не была ассоциирована ни с одним из анализируемых параметров, как и в унивариантной модели.

Среди группы относительно здоровых лиц, у которых исходно не было ни одного критерия МС, и уровень АД на первом осмотре был <130 и <85 мм рт.ст. (n=99), 27 человек было оценено в динамике (7,1%). Впервые выявленная АГ на втором визите отмечалась у 6 человек из 27 (22,2%). Уровни вч-СРБ у лиц с наличием/отсутствием впервые выявленной АГ на втором визите статистически значимо не различались (0,61 мг/л [0,27;1,33] против 0,65 мг/л [0,37;1,19], p=0,86). Встречаемость вч-СРБ  $\geq$  2 мг/л у лиц с наличием/отсутствием АГ на втором визите также значимо не отличалась (16,7% против 9,5%, p=0,55). Стоит отметить, что из группы относительно здоровых лиц, у 10 человек было отмечено повышение уровня вч-СРБ  $\geq$  2 мг/л, в динамике у одного пациента из этой подгруппы развилась АГ.

При исследовании факта развития АГ на повторном визите через год в зависимости от исходного уровня вч-СРБ (на первом визите) в подгруппе относительно здоровых лиц (n=27)

была также построена логистическая регрессионная модель. В результате уровень вч-СРБ не был статистически значимо связан с фактом нового случая АГ (ОШ 0,89; 95% ДИ 0,36-2,19;  $p=0,79$ ).

Таким образом, у обследованных нами лиц молодого и среднего возраста (30-55 лет) уровни вч-СРБ и встречаемость повышенного вч-СРБ  $\geq 2$  мг/л были статистически значимо выше при наличии АГ по сравнению с ее отсутствием; при этом уровни вч-СРБ и встречаемость повышенного вч-СРБ  $\geq 2$  мг/л у пациентов с наличием АГ были статистически значимо выше как при наличии ожирения, так и при отсутствии ожирения, по сравнению с пациентами без диагноза АГ. У лиц с исходно повышенным уровнем вч-СРБ  $\geq 2$  мг/л через 12 месяцев наблюдения АГ развивалась на 17,7% чаще по сравнению с лицами, имеющими исходно нормальный уровень (80,4% против 62,7%,  $p=0,02$ ).

### 3.6 Особенности стратификации относительной категории риска ССЗ по уровню вч-СРБ

Нами проведено сравнение стратификации категорий риска по шкалам (шкала относительного риска, шкала SCORE и шкала относительной категории риска по уровню вч-СРБ). Графическое отображение представлено на рисунке 6.

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 6. Сравнение стратификации категорий риска по шкалам

Из рисунка видно, что более 1/3 пациентов, классифицируемых в категорию низкого риска по традиционным шкалам, относилось к среднему и высокому риску по уровню вч-СРБ. А среди

пациентов со средним риском – 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.

К категории низкого риска по уровню вч-СРБ относилось 56,2% женщин и 43,2% мужчин, к среднему риску – 26% и 42,1%, к высокому – 17,8% и 14,7% соответственно. Мужчины в возрасте от 30 до 39 лет на 23,2% чаще имели средний риск ССЗ, чем женщины в этом возрасте ( $p=0,02$ ), мужчины от 40 до 55 лет на 35,3% чаще также относились в группу среднего риска, чем женщины ( $p=0,00003$ ). Важно, что число пациентов в группе высокого риска по шкале относительного риска и SCORE было меньше, чем при оценке по маркеру (2,8% женщин и 12% мужчин), что может указывать на недооцененность степени риска у конкретного индивидуума.

Также, согласованность шкал была проверена статистически, в результате прогнозируемая частота выявления лиц, имеющих средний риск по SCORE, но высокий по уровню вч-СРБ, выше, чем в исследовании, что указывает на дополнительную клиническую значимость использования изучаемого маркера (вч-СРБ) у данной категории пациентов ( $\chi^2 14,02$ ,  $df=4$ ,  $p=0,01$ ). Для лиц в возрасте от 30 до 39 лет, статистически значимой согласованности шкал обнаружено не было.

Таким образом, среди обследованных нами лиц **в возрасте 30-39 лет**, которые при оценке сердечно-сосудистого риска по шкале относительного риска были расценены как лица с **низким риском** развития ССЗ, при дополнительной оценке сердечно-сосудистого риска по шкале относительной категории риска по уровню вч-СРБ, 8,4% были расценены как пациенты высокого сердечно-сосудистого риска, а среди обследованных нами лиц **в возрасте 30-39 лет**, которые при оценке сердечно-сосудистого риска по шкале относительного риска были расценены как лица со **средним риском** развития ССЗ, при дополнительной оценке сердечно-сосудистого риска по шкале относительной категории риска по уровню вч-СРБ как пациенты высокого сердечно-сосудистого риска были расценены 11,8% участников настоящего исследования.

Среди обследованных нами лиц **в возрасте 40-55 лет**, которые при оценке сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE были расценены как лица с **низким риском** развития ССЗ, при дополнительной оценке сердечно-сосудистого риска по шкале относительной категории риска по уровню вч-СРБ, 17,1% были расценены как пациенты высокого сердечно-сосудистого риска, а среди обследованных нами лиц **в возрасте 40-55 лет**, которые при оценке сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE были расценены как лица со **средним риском** развития ССЗ, при дополнительной оценке сердечно-сосудистого риска по шкале относительной категории риска по уровню вч-СРБ как пациенты высокого сердечно-сосудистого риска были расценены 14,8% участников настоящего исследования.

### 3.7 Уровни вч-СРБ у обследованных лиц в зависимости от профессии

Характеристика пациентов, разделенных на группы в зависимости от профессии, представлена в таблице 3-40.

**Таблица 3-40. Характеристика обследованных лиц в зависимости от профессии (n=427)**

Параметр	Администраторы n=105	Производственники n=322	P-value
Возраст, лет	38 [34;42]	43 [36;49]	0,00004
Кол-во пациентов в возрасте 30-39 лет, n (%)	62 (59,1)	126 (39,1)	0,0004
Кол-во пациентов в возрасте 40-55 лет, n (%)	43 (40,9)	196 (60,9)	0,0004
Пол: ж / м, абс. (%)	35 (33,3) / 70 (66,7)	38 (11,8) / 284 (88,2)	0,000001
Курят в настоящее время, n (%)	25 (23,8)	148 (46)	0,0001
Бросили курить более 1 года назад, n (%)	3 (2,9)	2 (0,6)	0,09*
Кол-во пациентов с наличием СД в семейном анамнезе, n (%)	2 (1,9)	6 (1,9)	0,10*
Кол-во пациентов с предиабетом (нарушенная гликемия натощак), n (%)	11 (10,5)	50 (15,5)	0,19
Кол-во женщин в менопаузе, n (%)	2 из 35 (5,7)	13 из 38 (34,2)	0,01*
Кол-во женщин с ранней менопаузой, n (%)	0 из 35	1 из 38 (2,6)	0,52
Кол-во пациентов с частыми ОРВИ в анамнезе, n (%)	15 (14,3)	39 (12,1)	0,56
Кол-во пациентов с болезнями пародонта, n (%)	4 (3,8)	45 (13,9)	0,01*
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	26,2 [22,9;29,7]	27,5 [24,6;30,9]	0,03
ОТ мужчины, см	87,9 [84,9;105,7]	92,4 [84,9;107,2]	0,82
ОТ женщины, см	73,4 [67,0;81,0]	80,8 [69,7;96,5]	0,07
Кол-во пациентов с избыточным весом, n (%)	40 (38,1)	135 (41,9)	0,49
Кол-во пациентов с ожирением I– III степени, n (%), из них	25 (23,8)	93 (28,9)	0,31
кол-во пациентов с ожирением I степени, n (%)	16 (64)	70 (75,3)	0,15
кол-во пациентов с ожирением II степени, n (%)	8 (32)	21 (22,6)	0,87**
кол-во пациентов с ожирением III степени, n (%)	1 (4)	2 (2,1)	0,57*
Кол-во пациентов с абдоминальным ожирением, n (%)	38 (36,2)	148 (46)	0,08
САД, мм рт. ст.	120 [115;125]	125 [120;130]	0,0001
ДАД, мм рт. ст.	78±6,6	82,3±5,2	0,000001
ЧСС, уд. /мин.	67 [64;70]	68 [64;68]	0,62
Кол-во пациентов с семейным анамнезом ранних ССЗ, n (%)	0 из 105	6 (1,9)	0,34*
Кол-во пациентов с верифицированным диагнозом АГ, n (%), из них	37 (35,2)	163 (50,6)	0,01
кол-во пациентов, получающих медикаментозную антигипертензивную терапию, n (%)	13 из 37 (35,1)	37 из 163 (22,7)	0,81
Кол-во пациентов с повышением АД ≥ 140 и/или 90 мм рт.ст. на ПМО, n (%)	0 из 68	18 из 159 (11,3)	0,002*
Кол-во пациентов с АД <140/90 мм рт.ст. на ПМО, n (%), из них	68 (64,8)	141 из 159 (88,7)	0,002*
кол-во пациентов с повышенным нормальным АД (130-139 и/или 85-89 мм рт.ст.), n (%)	8 из 68 (11,8)	37 из 141 (26,2)	0,05
кол-во пациентов с АД < 130 и < 85 мм рт.ст., n (%)	60 из 68 (88,2)	104 из 141 (73,8)	0,0004
ЧСС > 80 уд/мин в покое у пациентов с АГ, n (%)	4 из 37 (10,8)	8 из 163 (4,9)	0,24
Общий холестерин, ммоль/л	5,65 [5,21;6,30]	6,04 [5,28;6,87]	0,01
Кол-во пациентов с повышением общего холестерина > 4,9 ммоль/л, n (%)	88 (83,8)	267 (82,9)	0,83
Глюкоза плазмы (венозная кровь), ммоль/л	5,43 [4,99;5,75]	5,42 [5,10;5,85]	0,19
Кол-во пациентов с повышением глюкозы плазмы крови натощак > 5,6 ммоль/л, n (%)	37 (35,2)	118 (36,7)	0,79
СОЭ, мм/час	6 [3;9]	5 [3;10]	0,46
Кол-во пациентов с повышением СОЭ, n (%)	3 (2,9)	21 (6,5)	0,22**

Примечания: СД – сахарный диабет, ОРВИ – острые респираторные вирусные инфекции, ИМТ – индекс массы тела, ОТ – окружность талии, САД - систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений, ССЗ –сердечно-сосудистые заболевания, АГ – артериальная гипертензия, ПМО – периодический медицинский осмотр; \* при расчете 2-го точного критерия Фишера, \*\* - при расчете хи-квадрата Пирсона с поправкой Йейтса.

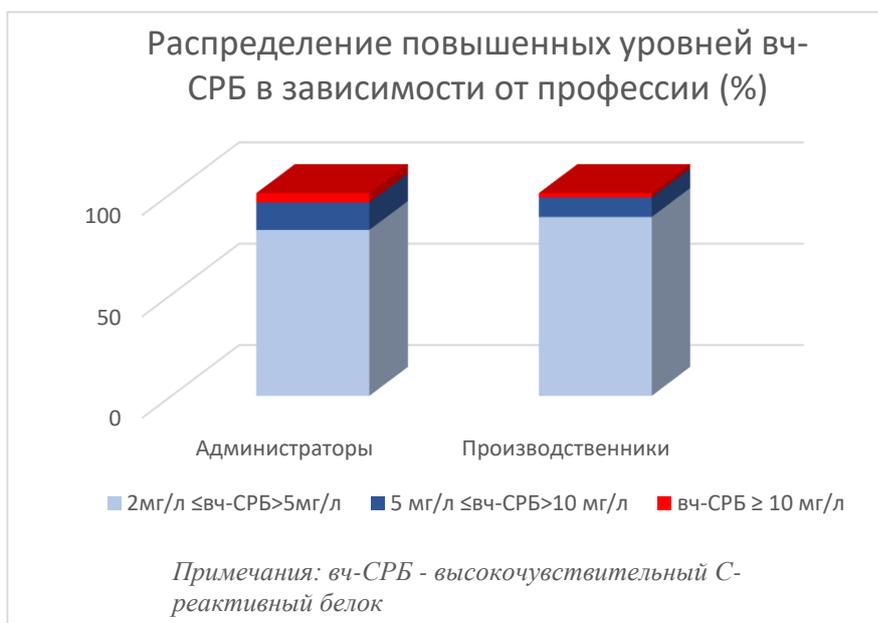
Подгруппы по профессии были сопоставимы по частоте ОРВИ в анамнезе, повышения СОЭ и таким факторам риска, как семейный анамнез по СД и ранним ССЗ, предиабет, избыточная масса тела, ожирение I-III степени, абдоминальное ожирение, повышение уровня общего холестерина  $> 4,9$  ммоль/л и глюкозы плазмы крови натощак  $> 5,6$  ммоль/л.

Производственников было больше, чем работников административного звена, они были старше администраторов в среднем на 5 лет ( $p=0,00004$ ). Лиц в возрасте 30-39 лет было больше на 20% среди администраторов, а лиц в возрасте 40-55 лет – на 20% больше среди производственников. Обследованные нами женщины на 21,5% чаще занимали административные должности, чем производственные, а обследованные нами мужчины имели обратную закономерность: на 21,5% чаще они были заняты на производстве, нежели в административном звене. Количество женщин в менопаузе превалировало в группе производственников, что может быть связано с распределением возрастных категорий.

Среди лиц, занятых на производстве, чаще встречались заболевания пародонта (на 10,1%,  $p=0,01$ ) и такие факторы риска, как курение (на 22,2%,  $p=0,0001$ ) и АГ (на 15,4%,  $p=0,01$ ).

Уровень вч-СРБ был статистически значимо выше в группе производственников на 0,41 мг/л, чем в группе администраторов (1,25 мг/л [0,62;2,19] против 0,84 мг/л [0,47;1,70],  $p=0,003$ ). В подгруппах по полу уровни вч-СРБ среди женщин – производственников были выше, чем у женщин-администраторов на 0,70 мг/л (1,18 мг/л [0,46;2,42] против 0,48 мг/л [0,32;1,21],  $p=0,03$ ), в то время как для мужчин в зависимости от профессии статистически значимой разницы в уровне вч-СРБ обнаружено не было (1,25 мг/л [0,65;2,14] против 0,96 мг/л [0,56;1,93],  $p=0,14$ ).

Исходно повышение вч-СРБ  $\geq 2$  мг/л встречалось у 28,9% лиц из первой группы (производственники) и у 21% лиц из второй (администраторы) (различия между группами статистически незначимы,  $p=0,11$ ). Распределение повышенных значений вч-СРБ представлено на рисунке 7.



**Рисунок 7. Распределение повышенных уровней вч-СРБ в общей группе обследованных лиц в зависимости от профессии**

Для того, чтобы оценить взаимосвязь профессии с уровнем вч-СРБ, была проанализирована подгруппа лиц без ожирения (абдоминального и по ИМТ), данные представлены в таблице 3-41.

**Таблица 3-41. Уровни вч-СРБ у работников производственной и административной сферы без ожирения**

Исследуемый параметр	Лица без ожирения		Критерий Манна-Уитни p-value
	Администраторы n=67	Производственники n=173	
Вч-СРБ, мг/л	0,52 [0,34;0,92]	0,78 [0,45;1,51]*	0,01

*Примечания: \* - различия между группами статистически значимы; вч-СРБ – высокочувствительный С-реактивный белок; данные в квадратных скобках указаны в виде медианы (Me) и межквартильного размаха (25-й и 75-й процентиль); n – число пациентов.*

Как видно из таблицы 3-41, у лиц без ожирения, занятых на производстве, уровень вч-СРБ был статистически значимо выше на 0,26 мг/л, чем у администраторов без ожирения. В подгруппах по профессии встречаемость вч-СРБ  $\geq 2$  мг/л статистически значимо не отличалась у лиц без ожирения (администраторы – 9%, производственники – 19%,  $p=0,06$ ).

Мы проанализировали взаимосвязь уровня вч-СРБ с наличием АГ у лиц разных профессий (администраторы и производственники), для этого мы построили логистические регрессионные модели для каждой из этих профессиональных подгрупп, где АГ – дихотомическая переменная, а вч-СРБ – непрерывная. В результате, была выявлена статистически значимая связь между

уровнем вч-СРБ и АГ как в группе администраторов (ОШ 2,6; 95% ДИ 1,2-5,4;  $p=0,01$ ), так и в группе производственников (ОШ 1,3; 95% ДИ 1,04-1,73;  $p=0,02$ ), однако первая была более показательной, что может быть связано с выраженным психоэмоциональным напряжением и стрессовыми факторами у административных работников. Известно, что реакция на стресс опосредована симпатической нервной системой, активирующей ренин-ангиотензин-альдостероновую систему [30]. По данным R. Zhang et al. [131] повышение концентрации в крови ангиотензина II при стрессе усиливает синтез СРБ через нуклеарный ядерный фактор транскрипции, приводя к нарушению функции эндотелия и дальнейшему подъему АД. В связи с этим, выявленный механизм, представляет научный интерес, который требует дальнейшего изучения.

Таким образом, у обследованных лиц, занятых на производстве, уровень вч-СРБ был статистически значимо выше на 0,41 мг/л, чем в группе обследованных лиц - 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 и по ИМТ). Обнаружена статистически значимая связь между уровнем вч-СРБ и АГ как в группе администраторов (ОШ 2,6; 95% ДИ 1,2-5,4;  $p=0,01$ ), так и в группе производственников (ОШ 1,3; 95% ДИ 1,04-1,73;  $p=0,02$ ).

### **3.8 Результаты УЗИ БЦА и пробы с реактивной гиперемией на плечевой артерии, и их связь с уровнем вч-СРБ у обследованных лиц**

Для того, чтобы выявить связь между начальными признаками поражения сосудистого русла и уровнем вч-СРБ, некоторым пациентам из исследования проводилось УЗИ сонных артерий и проба с РГ на плечевой артерии. Результаты были получены однократно (на первом визите) у 26 человек, включенных в исследование, сравнительная характеристика с общей группой представлена в таблице 3-42.

**Таблица 3-42. Сравнительная характеристика пациентов, которым были проведены УЗИ БЦА и проба с РГ на плечевой артерии, и всех пациентов, включенных в исследование**

Параметр	Лица, которым проведено УЗИ n=26	Все пациенты (1 этап) n=427	P-value
Возраст, лет	38 [35;40]	41 [35;48]	0,001
Кол-во пациентов в возрасте 30-39 лет, n (%)	19 (73,1)	188 (44)	0,004
Кол-во пациентов в возрасте 40-55 лет, n (%)	7 (26,9)	239 (56)	0,004
Пол: ж / м, абс. (%)	12 (46,2) / 14 (53,8)	73 (17) / 354 (83)	0,0004*
Курят в настоящее время, n (%)	12 (46,2)	173 (40,5)	0,55
Бросили курить более 1 года назад, n (%)	2 (7,7)	5 (1,2)	0,03*
Кол-во пациентов с наличием СД в семейном анамнезе, n (%)	0	8 (1,9)	0,60**
Кол-во пациентов с предиабетом (нарушенная гликемия натощак), n (%)	3 (11,5)	61 (14,3)	0,48**
Кол-во женщин в менопаузе, n (%)	0 из 12	15 из 73 (20,6)	0,06*
Кол-во женщин с ранней менопаузой, n (%)	0 из 12	1 из 73 (1,4)	0,84**
Кол-во пациентов с частыми ОРВИ в анамнезе, n (%)	9 (34,6)	54 (12,7)	0,002*
Кол-во пациентов с болезнями пародонта, n (%)	3 (11,5)	49 (11,5)	0,59**
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	25,5 [22,7;31,2]	27,4 [24,3;30,5]	0,08
ОТ мужчины, см	92,8 [81,0;108,4]	92,1 [84,9;106,5]	0,67
ОТ женщины, см	72,0 [67,5;88,9]	74,6 [68,5;94,8]	0,47
Кол-во пациентов с избыточным весом, n (%)	6 (23,1)	175 (41)	0,06
Кол-во пациентов с ожирением I– III степени, n (%), из них	7 (26,9)	118 (27,6)	0,89***
кол-во пациентов с ожирением I степени, n (%)	7 (100)	86 (72,9)	0,45*
кол-во пациентов с ожирением II степени, n (%)	0	29 (24,6)	0,24*
кол-во пациентов с ожирением III степени, n (%)	0	3 (2,5)	0,83**
Кол-во пациентов с абдоминальным ожирением, n (%)	11 (42,3)	186 (43,6)	0,89
САД, мм рт. ст.	115,9±14	123,1±9,2	0,001
ДАД, мм рт. ст.	80 [70;90]	80 [80;85]	0,63
ЧСС, уд. /мин.	71 [63;75]	68 [64;68]	0,07
Кол-во пациентов с семейным анамнезом ранних ССЗ, n (%)	0	6 (1,4)	0,68**
Кол-во пациентов с верифицированным диагнозом АГ, n (%), из них	7 (26,9)	200 (46,8)	0,04
кол-во пациентов, получающих медикаментозную антигипертензивную терапию, n (%)	4 из 7 (57,1)	50 из 200 (25)	0,53*
Кол-во пациентов с повышением АД ≥ 140 и/или 90 мм рт.ст. на ПМО, n (%)	4 из 19 (21,1)	18 из 227 (7,9)	0,05*
Кол-во пациентов с АД <140/90 мм рт.ст. на ПМО, n (%), из них	15 из 19 (78,9)	209 из 227 (92,1)	0,05*
кол-во пациентов с повышенным нормальным АД (130-139 и/или 85-89 мм рт.ст.), n (%)	0	45 (21,5)	0,02*
кол-во пациентов с АД < 130 и < 85 мм рт.ст., n (%)	15 (100)	164 (78,5)	0,60*
ЧСС > 80 уд/мин в покое у пациентов с АГ, n (%)	2 из 7 (28,6)	12 из 200 (6)	0,06*
Общий холестерин, ммоль/л	5,81 [5,16;6,37]	5,95 [5,24;6,71]	0,54
Кол-во пациентов с повышением общего холестерина > 4,9 ммоль/л, n (%)	23 (88,5)	355 (83,1)	0,59*
Глюкоза плазмы (венозная кровь), ммоль/л	5,11 [4,71;5,88]	5,43 [5,07;5,83]	0,07
Кол-во пациентов с повышением глюкозы плазмы крови натощак > 5,6 ммоль/л, n (%)	9 (34,6)	155 (36,3)	0,52**
СОЭ, мм/час	7 [3;8]	6 [3;10]	0,34
Кол-во пациентов с повышением СОЭ, n (%)	2 (7,7)	24 (5,6)	0,65*

*Примечания: УЗИ – ультразвуковое исследование, кол-во – количество, ж – женщины, м – мужчины, СД – сахарный диабет, ОРВИ – острые респираторные вирусные инфекции, ИМТ – индекс массы тела, ОТ – окружность талии, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, АГ – артериальная гипертензия, ПМО – периодический медицинский осмотр, СОЭ – скорость оседания эритроцитов; данные в квадратных скобках – медиана, 25-й и 75-й процентиль), ± – среднее и стандартное отклонение; n – число пациентов; % – число пациентов относительно выбранного параметра или общего количества. \* – при расчете 2-ого точного критерия Фишера; \*\* – при расчете 1-его точного критерия Фишера; \*\*\* – при расчете  $\chi^2$  Пирсона с поправкой Йейтса.*

Группа пациентов, которым было выполнено УЗИ БЦА и проба с РГ на плечевой артерии, была сопоставима с общей группой по встречаемости болезней пародонта, повышения СОЭ и таким факторам риска, как курение, отягощенная наследственность по СД и ранним ССЗ, предиабет, избыточная масса тела, ожирение I-III степени (в том числе любая из степеней), абдоминальное ожирение, повышение уровня общего холестерина  $> 4,9$  ммоль/л и глюкозы плазмы крови натощак  $> 5,6$  ммоль/л. Группа пациентов, которым было выполнено УЗИ БЦА и проба с РГ на плечевой артерии, отличалась от общей группы по возрасту (пациенты были в среднем на 3 года моложе,  $p=0,001$ ; лиц в возрасте от 30-39 лет было на 29,1% больше,  $p=0,004$ ), полу (женщин на 29,2% было больше, мужчин на 29,2% меньше,  $p=0,0004$ ), встречаемости частых ОРВИ в анамнезе (на 21,9% больше,  $p=0,002$ ) и АГ (на 19,9% реже в этой группе встречались лица с верифицированным диагнозом АГ,  $p=0,04$ ).

Результаты УЗИ БЦА и пробы с РГ на плечевой артерии с указанием уровня вч-СРБ в группе обследованных лиц ( $n=26$ ), подгруппах по полу и возрастным категориям представлены в таблице 3-43.

**Таблица 3-43. Данные УЗИ БЦА и пробы с РГ на плечевой артерии в общей группе и при распределении по полу и возрасту ( $n = 26$ )**

Параметр	Общая группа $n=26$	Распределение по полу		p-value*	Распределение по возрасту		p-value**
		Женщины $n=12$	Мужчины $n=14$		30-39 лет $n=19$	40-55 лет $n=7$	
ТКИМ ОСА слева, мм	0,59±0,09	0,58±0,09	0,60±0,10	0,58	0,59±0,09	0,62±0,08	0,47
ТКИМ ОСА справа, мм	0,57±0,12	0,53±0,08	0,60±0,14	0,18	0,55±0,12	0,61±0,14	0,28
ТКИМ $> 0,9$ мм, n (%)	1 (3,9)	0	1 (7,1)	1	0	1 (14,3)	0,27
Дисфункция эндотелия, n (%)	15 (57,7)	8 (66,7)	7 (50)	0,45	11 (57,9)	4 (57,1)	1
Вч-СРБ, мг/л	0,84 [0,38;1,65]	0,45 [0,33;1,52]	1,01 [0,66;1,65]	0,16	0,98 [0,48;1,84]	1,30 [0,62;2,36]	0,25

*Примечания: \* - разница значений между мужчинами и женщинами, \*\* - разница между лицами в возрасте 30-39 лет и 40-55 лет; ТКИМ ОСА – толщина комплекса интима-медиа общей сонной артерии, ТКИМ – толщина комплекса интима-медиа, вч-СРБ – высокочувствительный С-реактивный белок; данные в квадратных скобках указаны в виде медианы (Me) и межквартильного размаха (25-й и 75-й процентиль), при значении  $\pm$  - среднее и стандартное отклонение; n – число пациентов; % - число пациентов относительно выбранного параметра или общего количества.*

Таким образом, дисфункция эндотелия была выявлена у 57,7% (15 человек), а утолщение КИМ ОСА (ТКИМ  $>0,9$ мм) - у 3,9% (1 человек). Статистически значимой разницы в показателях (ТКИМ ОСА, ТКИМ  $>0,9$ мм, дисфункция эндотелия) и уровнях вч-СРБ между подгруппами по полу и возрасту обнаружено не было. Повышение вч-СРБ  $\geq 2$  мг/л отмечено у 23,1% пациентов

из тех больных, которым было выполнено УЗИ (n=26). Из числа пациентов с выявленной дисфункцией эндотелия, повышение вч-СРБ  $\geq 2$  мг/л было у 26,7%, а у пациентов без дисфункции эндотелия - у 18,2% (p=0,49).

Разница медианных уровней вч-СРБ при наличии или отсутствии дисфункции эндотелия представлена в таблице 3-44.

**Таблица 3-44. Уровни вч-СРБ у лиц с наличием или отсутствием дисфункции эндотелия (n=26)**

Изучаемый параметр	Дисфункция эндотелия		Критерий Манна-Уитни p-value
	Нет n=11	Есть n=15	
Вч-СРБ, мг/л	0,86 [0,42;1,65]	0,81 [0,34;2,15]	0,66
<i>Примечания: вч-СРБ – высокочувствительный С-реактивный белок; данные в квадратных скобках указаны в виде медианы (Me) и межквартильного размаха (25-й и 75-й процентиль); n – число пациентов.</i>			

Статистически значимых отличий между уровнями вч-СРБ у лиц с наличием или отсутствием дисфункции эндотелия обнаружено не было (p=0,66), однако, это может быть связано с недостаточным числом наблюдений.

Уровень вч-СРБ у лиц без утолщения КИМ ОСА был равен 0,81 мг/л [0,38;1,35], у пациента с утолщением КИМ ОСА – 1,65 мг/л (пациент имел статус курильщика, ожирение I степени, абдоминальное ожирение, АГ, корригируемую медикаментозно, и гиперхолестеринемию). Сравнение медианных значений не проводилось в связи с малым числом наблюдений утолщения КИМ ОСА.

При построении линейной регрессионной модели для исходного уровня вч-СРБ и толщины КИМ правой и левой ОСА не было выявлено ассоциации между уровнем вч-СРБ и толщиной КИМ как правой, так и левой ОСА (r=0,37, p=0,06 и r=0,28, p=0,17, соответственно).

Для оценки наличия ассоциации между уровнем вч-СРБ и дисфункцией эндотелия была построена логистическая модель, в результате статистически значимой связи обнаружено не было (p=0,78). Между повышением вч-СРБ  $\geq 2$  мг/л, ТКИМ  $>0,9$  мм и наличием дисфункции эндотелия взаимосвязи не обнаружено (односторонний точный критерий Фишера – p=0,77 и p=0,49, соответственно).

Таким образом, среди обследованных нами лиц (n=26) дисфункция эндотелия была выявлена у 57,7% (15 человек), а утолщение КИМ ОСА (ТКИМ  $> 0,9$ мм) - у одного человека (3,9%).

Согласно результатам линейного регрессионного анализа, у обследованных в настоящем исследовании лиц не обнаружено статистически значимой линейной зависимости между уровнем

вч-СРБ и ТКИМ обеих ОСА, взаимосвязи между уровнем вч-СРБ и фактом наличия дисфункции эндотелия также не отмечено.

### **3.9. Встречаемость полиморфизмов *CYP2C19\*2*, *CYP2C19\*3* и их связь с уровнем вч-СРБ и с наличием факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний в группе обследованных лиц**

Группа пациентов, которым было проведено генотипирование, сопоставима с общей группой пациентов из исследования по встречаемости болезней пародонта, повышения СОЭ и таким факторам риска, как курение, отягощенная наследственность по СД и ранним ССЗ, предиабет, избыточная масса тела, ожирение I-III степени (любая степень), абдоминальное ожирение, АГ, повышение уровня общего холестерина  $> 4,9$  ммоль/л и глюкозы плазмы крови натощак  $> 5,6$  ммоль/л. Различия были выявлены по возрасту (в группе генотипирования пациентов молодого возраста было на 25% больше,  $p=0,00004$ ), полу (в группе генотипирования женщин было больше на 14%, мужчин – на 14% меньше,  $p=0,004$ ), встречаемости частых ОРВИ в анамнезе (в группе генотипирования лица с частыми ОРВИ встречались на 11,3% чаще,  $p=0,01$ ) и повышения уровня АД  $\geq 140/90$  мм рт.ст. на осмотре (лица с повышением АД на осмотре чаще встречались в группе лиц, которым проведено генотипирования, - на 11%  $p=0,01$ ).

Сравнительная характеристика пациентов, которым было проведено генотипирование на полиморфизмы *CYP2C19 PM*, и пациентов, включенных на первом этапе исследования, представлена в таблице 3-45.

**Таблица 3-45. Сравнительная характеристика пациентов, которым было выполнено генотипирование, и всех пациентов, включенных в исследование на 1 этапе**

Параметр	Лица, которым проведено генотипирование n=58	Все пациенты (1 этап) n=427	P-value
Возраст, лет	38 [33;40]	41 [35;48]	0,0003
Кол-во пациентов в возрасте 30-39 лет, n (%)	40 (69)	188 (44)	0,00004
Кол-во пациентов в возрасте 40-55 лет, n (%)	18 (31)	239 (56)	0,00004
Пол: ж / м, абс. (%)	18 (31) / 40 (69)	73 (17) / 354 (83)	0,004***
Курят в настоящее время, n (%)	26 (44,8)	173 (40,5)	0,47
Бросили курить более 1 года назад, n (%)	2 (3,5)	5 (1,2)	0,14*
Кол-во пациентов с наличием СД в семейном анамнезе, n (%)	1 (1,7)	8 (1,9)	0,70**
Кол-во пациентов с предиабетом (нарушенная гликемия натощак), n (%)	6 (10,3)	61 (14,3)	0,47***
Кол-во женщин в менопаузе, n (%)	2 из 18 (11,1)	15 из 73 (20,6)	0,33*
Кол-во женщин с ранней менопаузой, n (%)	0 из 18	1 из 73 (1,4)	0,75**
Кол-во пациентов с частыми ОРВИ в анамнезе, n (%)	14 (24)	54 (12,7)	0,01***
Кол-во пациентов с болезнями пародонта, n (%)	6 (10,4)	49 (11,5)	0,95***
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	26,3 [23,2;30,5]	27,4 [24,3;30,5]	0,14
ОТ мужчины, см	92,5 [82,2;107,6]	92,1 [84,9;106,5]	0,87
ОТ женщины, см	72,0 [68,4;94,5]	74,6 [68,5;94,8]	0,51
Кол-во пациентов с избыточным весом, n (%)	17 (29,3)	175 (41)	0,05
Кол-во пациентов с ожирением I– III степени, n (%), из них	16 (27,6)	118 (27,6)	0,99
кол-во пациентов с ожирением I степени, n (%)	14 (87,5)	86 (72,9)	0,41
кол-во пациентов с ожирением II степени, n (%)	2 (12,5)	29 (24,6)	0,40*
кол-во пациентов с ожирением III степени, n (%)	0	3 (2,5)	0,65**
Кол-во пациентов с абдоминальным ожирением, n (%)	25 (43,1)	186 (43,6)	0,94
САД, мм рт. ст.	121,1±14,2	123,1±9,2	0,10
ДАД, мм рт. ст.	80 [70;90]	80 [80;85]	0,95
ЧСС, уд./мин.	70 [63;76]	68 [64;68]	0,10
Кол-во пациентов с семейным анамнезом ранних ССЗ, n (%)	0	6 (1,4)	0,41**
Кол-во пациентов с верифицированным диагнозом АГ, n (%), из них	21 (36,2)	200 (46,8)	0,08
кол-во пациентов, получающих медикаментозную антигипертензивную терапию, n (%)	10 из 21 (47,6)	50 из 200 (25)	0,23***
Кол-во пациентов с повышением АД ≥ 140 и/или 90 мм рт.ст. на ПМО, n (%)	7 из 37 (18,9)	18 из 227 (7,9)	0,01*
Кол-во пациентов с АД <140/90 мм рт.ст. на ПМО, n (%), из них	30 из 37 (81,1)	209 из 227 (92,1)	0,01*
кол-во пациентов с повышенным нормальным АД (130-139 и/или 85-89 мм рт.ст.), n (%)	2 из 30 (13,3)	45 из 209 (21,5)	0,01*
кол-во пациентов с АД < 130 и < 85 мм рт.ст., n (%)	28 из 30 (86,7)	164 из 209 (78,5)	0,61
ЧСС > 80 уд/мин в покое у пациентов с АГ, n (%)	7 из 21 (33,3)	12 из 200 (6)	0,000001
Общий холестерин, ммоль/л	5,96 [5,26;6,56]	5,95 [5,24;6,71]	0,94
Кол-во пациентов с повышением общего холестерина > 4,9 ммоль/л, n (%)	51 (87,9)	355 (83,1)	0,39***
Глюкоза плазмы (венозная кровь), ммоль/л	5,39 [4,93;5,75]	5,43 [5,07;5,83]	0,13
Кол-во пациентов с повышением глюкозы плазмы крови натощак > 5,6 ммоль/л, n (%)	19 (32,8)	155 (36,3)	0,55
СОЭ, мм/час	7 [3;9]	6 [3;10]	0,35
Кол-во пациентов с повышением СОЭ, n (%)	5 (8,6)	24 (5,6)	0,35*

*Примечания: кол-во – количество, ж – женщины, м – мужчины, СД – сахарный диабет, ОРВИ – острые респираторные вирусные инфекции, ИМТ – индекс массы тела, ОТ – окружность талии, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, АГ – артериальная гипертензия, ПМО – периодический медицинский осмотр, СОЭ – скорость оседания эритроцитов; данные в квадратных скобках – медиана, 25-й и 75-й перцентиль, ± – среднее и стандартное отклонение; n – число пациентов; % – число пациентов относительно выбранного параметра. \* – 2-й критерий Фишера; \*\* – при расчете 1-его критерия Фишера; \*\*\* – при расчете  $\chi^2$  Пирсона с поправкой Йейтса.*

Медианный уровень вч-СРБ в группе пациентов, которым было выполнено генотипирование, был равен 1,15 мг/л [0,61;2,24] и статистически значимо не отличался от значений вч-СРБ в общей группе пациентов из исследования (в общей группе вч-СРБ – 1,15 мг/л [0,53;2,11],  $p=0,97$ ). Повышение уровня вч-СРБ  $\geq 2$  мг/л отмечалось у 31% участников исследования (в общей группе – 26,9%,  $p=0,45$ ).

Результаты генотипирования на основе изменения нуклеотида *CYP2C19* в 681G>A и 636G>A приведены в таблице 3-46. Из подгруппы rs4244285 79,3% испытуемых были гомозиготны по аллелю *CYP2C19*\*1/\*1 дикого типа (GG), 17,2% - гетерозиготны по аллелю *CYP2C19*\*1/\*2 (GA) и 3,5% - гомозиготны по мутантному аллелю *CYP2C19*\*2/\*2 (AA). Из подгруппы rs4986893 только один человек (1,7%) был гетерозиготой по мутантному аллелю *CYP2C19*\*1/\*3 (GA), все остальные пациенты (98,3%) были гомозиготны по аллелю дикого типа *CYP2C19*\*1/\*1 (GG). Сочетания генотипов AA и GA, GA и GA для каждого из полиморфизма отмечено не было. Как правило, пациент был либо гомозиготой или гетерозиготой только по одному из полиморфизмов. Частота мутантного аллеля *CYP2C19* (A) в исследуемой популяции составила 22,4%. Распределение полиморфизмов rs4244285 и rs4986893 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, как показано в таблице 3-46. Концентрация общего холестерина, глюкозы, СОЭ, вч-СРБ суммирована в таблице 3-46.

**Таблица 3-46. Клиническая характеристика пациентов по генотипам *CYP2C19* PM (n=58)**

Параметры	<i>CYP2C19</i> PM				
	rs4244285			rs4986893	
	*1/*1 GG n=46	*1/*2 GA n=10	*2/*2 AA n=2	*1/*1 GG n=57	*1/*3 GA n=1
%	79%	17,5%	3,5%	98,2%	1,8%
м/ж	33/13	6/4	1/1	39/18	1/0
Возраст, лет	38 [35;40]	38,5±8,1	34±2,8	38 [35;40]	33
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	26,7±4,5	27,4±5,6	26,2±5,8	26,9±4,7	24,7
САД, мм рт.ст.	120 [110;125]	132,5±14,4	117,5±10,6	120 [110;130]	110
ДАД, мм рт.ст.	80 [70;90]	87±8,6	85±7,1	80 [75;90]	70
ЧСС, уд/мин	70,5 [63;75]	76,2±12,7	64±1,4	71 [63;76]	63
Холестерин, ммоль/л	6,10±0,9	5,72±1,1	5,39±0,1	6,02±0,9	5,05
Глюкоза, ммоль/л	5,41 [4,99;5,85]	5,23±0,6	5,01±0,6	5,39 [4,93;5,75]	4,54
СОЭ, мм/час	6,5 [3;9]	7,5 [3;10]	9±1,4	7 [3;10]	6
Вч-СРБ, мг/л	1,15 [0,64;2,17]	1,11 [0,60;2,45]	1,46±1,4	1,15 [0,61;2,24]	0,86

Примечания: м- мужчины, ж – женщины, ИМТ – индекс массы тела, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений, СОЭ – скорость оседания эритроцитов, вч-СРБ – высокочувствительный С-реактивный белок; данные в квадратных скобках указаны в виде медианы (Me) и межквартильного размаха (25-й и 75-й процентиль), при значении ± - среднее и стандартное отклонение; n – число пациентов; % - число пациентов относительно выбранного параметра или общего количества

Из-за малого количества человек с генотипом GA, сравнение групп по полиморфизму *CYP2C19\*3* не проводилось (rs4986893). Для возможности проведения сравнительного анализа, все пациенты с мутантным аллелем A по *CYP2C19* (rs4244285) были объединены в одну группу.

Подгруппы пациентов с генотипом GG и наличием мутантного аллеля (GA или AA) были сопоставимы по возрасту, полу, встречаемости частых ОРВИ в анамнезе, болезней пародонта, повышения СОЭ и таким факторам сердечно-сосудистого риска, как курение, отягощенная наследственность по СД и ранним ССЗ, предиабет, избыточная масса тела, ожирение I-III степени (любая из степеней), абдоминальное ожирение и повышение уровня общего холестерина > 4,9 ммоль/л и глюкозы плазмы крови натощак > 5,6 ммоль/л. Верифицированный диагноз АГ встречался на 27,9% чаще среди лиц с наличием мутантного аллеля по сравнению с лицами, являющимися гомозиготой по аллелю дикого типа, однако эта разница не была статистически значимой (58,3% против 30,4%,  $p=0,07$ ). Из числа тех пациентов, у которых диагноз АГ отсутствовал и не было повышения АД  $\geq 140$  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,  $p=0,02$ ). Медианный 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 ( $p=0,01$ ). Вместе с тем, несмотря на отсутствие статистически значимой разницы во встречаемости абдоминального ожирения между подгруппами, медианная величина ОТ у мужчин с генотипом GA или AA была на 18,8 см больше, чем у мужчин с нормальным генотипом ( $p=0,01$ ).

Полная сравнительная характеристика данных подгрупп (GG и GA+AA) представлена в таблице 3-47.

**Таблица 3-47. Сравнительная характеристика пациентов по полиморфному варианту гена *CYP2C19\*2* (rs4244285) в зависимости от наличия мутантного аллеля**

Параметр	Пациенты с генотипом GG n=46	Пациенты с генотипом GA или AA n=12	P-value
Возраст, лет	38 [35;40]	37 [31,5;40]	0,47
Кол-во пациентов в возрасте 30-39 лет, n (%)	32 (69,6)	8 (66,7)	0,55**
Кол-во пациентов в возрасте 40-55 лет, n (%)	14 (30,4)	4 (33,3)	0,55**
Пол: ж / м, абс. (%)	13 (28,3) / 33 (71,7)	5 (41,7) / 7 (58,3)	0,49*
Курят в настоящее время, n (%)	21 (45,7)	5 (41,7)	0,53**
Бросили курить более 1 года назад, n (%)	1 (2,2)	1 (8,3)	0,37*
Кол-во пациентов с наличием СД в семейном анамнезе, n (%)	1 (2,2)	0	0,79**
Кол-во пациентов с предиабетом (нарушенная гликемия натощак), n (%)	5 (10,9)	1 (8,3)	0,64**
Кол-во женщин в менопаузе, n (%)	1 из 13 (7,7)	1 из 5 (20)	0,49*
Кол-во женщин с ранней менопаузой, n (%)	0 из 13 (0)	0 из 5 (0)	-
Кол-во пациентов с частыми ОРВИ в анамнезе, n (%)	12 (26,1)	2 (16,7)	0,71*
Кол-во пациентов с болезнями пародонта, n (%)	5 (10,9)	1 (8,3)	0,64**
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	26,6±4,4	27,2±5,4	0,69
ОТ мужчины, см	91,2 [81,0;98,0]	110 [95,0;115,9]	0,01
ОТ женщины, см	72,0 [69,5;96,8]	68,0 [65,0;73,0]	0,14
Кол-во пациентов с избыточным весом, n (%)	15 (32,6)	2 (16,7)	0,48*
Кол-во пациентов с ожирением I– III степени, n (%), из них	11 (23,9)	5 (41,7)	0,28*
кол-во пациентов с ожирением I степени, n (%)	9 из 11 (81,8)	5 из 5 (100)	0,14*
кол-во пациентов с ожирением II степени, n (%)	2 (18,2)	0	0,63**
кол-во пациентов с ожирением III степени, n (%)	0	0	-
Кол-во пациентов с абдоминальным ожирением, n (%)	18 (39,1)	7 (58,3)	0,33*
САД, мм рт. ст.	120 [110;120]	130 [122,5;135]	0,01
ДАД, мм рт. ст.	80 [70;90]	87,5 [80;90]	0,05
ЧСС, уд. /мин.	70 [63;75]	70 [65,5;80,5]	0,29
Кол-во пациентов с семейным анамнезом ранних ССЗ, n (%)	0	0	-
Кол-во пациентов с верифицированным диагнозом АГ, n (%), из них	14 (30,4)	7 (58,3)	0,07**
кол-во пациентов, получающих медикаментозную антигипертензивную терапию, n (%)	5 из 14 (35,7)	5 из 7 (71,4)	0,02*
Кол-во пациентов с повышением АД ≥ 140 и/или 90 мм рт.ст. на ПМО, n (%)	7 из 32 (21,9)	0	0,56*
Кол-во пациентов с АД < 140/90 мм рт.ст. на ПМО, n (%), из них:	25 из 32 (78,1)	5 из 5 (100)	0,56*
кол-во пациентов с повышенным нормальным АД (130-139 и/или 85-89 мм рт.ст.), n (%)	0 из 25 (0)	2 из 5 (40)	0,02*
кол-во пациентов с АД < 130 и < 85 мм рт.ст., n (%)	25 из 25 (100)	3 из 5 (60)	0,58*
ЧСС > 80 уд/мин в покое у пациентов с АГ, n (%)	5 из 14 (35,7)	2 из 7 (28,6)	0,57**
Общий холестерин, ммоль/л	6,08±0,98	5,66±0,99	0,19
Кол-во пациентов с повышением общего холестерина > 4,9 ммоль/л, n (%)	42 (91)	9 (75)	0,15*
Глюкоза плазмы (венозная кровь), ммоль/л	5,42 [4,99;5,85]	4,99 [4,69;5,57]	0,16
Кол-во пациентов с повышением глюкозы плазмы крови натощак > 5,6 ммоль/л, n (%)	16 (34,8)	3 (25)	0,73
СОЭ, мм/час	6 [3;8]	8 [3;10]	0,58
Кол-во пациентов с повышением СОЭ, n (%)	4 (8,7)	1 (8,3)	0,73*

*Примечания: кол-во – количество, ж – женщины, м – мужчины, СД – сахарный диабет, ОРВИ – острые респираторные вирусные инфекции, ИМТ – индекс массы тела, ОТ – окружность талии, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, АГ – артериальная гипертензия, ПМО – периодический медицинский осмотр, СОЭ – скорость оседания эритроцитов; данные в квадратных скобках – медиана, 25-й и 75-й процентиль, ± – среднее и стандартное отклонение; n – число пациентов; % – число пациентов относительно выбранного параметра. \* – 2-ий критерий Фишера; \*\* – 1-ий критерий Фишера; \*\*\* –  $\chi^2$  Пирсона с поправкой Йейтса.*

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

Таким образом, встречаемость низких метаболизаторов по rs4244285 (AA) среди выбранной когорты пациентов молодого и среднего возраста составляла всего 3,5%, умеренные метаболизаторы по полиморфизму rs4986893 встречались редко (17,5%), среди участников исследования преобладал дикий тип аллеля (79%). В обследованной нами когорте лиц не было выявлено взаимосвязи между уровнем вч-СРБ и мутантным аллелем по полиморфизму *CYP2C19\*2* (rs4244285). Однако, обнаруженная ассоциация данного однонуклеотидного полиморфизма с уровнем САД говорит о возможной роли этого фактора в патогенезе развития АГ, что требует дальнейших исследований.

#### ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Хроническое системное воспаление лежит в основе многих патологических процессов, развитие которых начинается задолго до появления первых признаков инициации заболевания и отклонений в результатах инструментального и лабораторного обследования. Поиск маркеров, способных прогнозировать начальные стадии болезни является ключевым ресурсом для успешного использования средств первичной профилактики. Самой частой причиной инвалидизации лиц трудоспособного возраста считаются ССЗ [11]. Встречаемость данной патологии среди молодых и лиц среднего возраста неуклонно растет [28]. Поэтому пути решения, направленные на более раннее выявление ССЗ, являются не только актуальными, но и приоритетными. Однако, понятие сердечно-сосудистого риска довольно гетерогенно и включает в себя как немодифицируемые факторы риска (пол, возраст, наследственность), так и большой пул модифицируемых факторов. Превентивные меры в основном направлены как раз на вторую группу, на ту, на которую можно повлиять. Важно, что воспаление является именно модифицируемым фактором риска, что позволяет воздействовать на него, изменяя степень выраженности. Также, существуют данные, указывающие на то, что воспалительный процесс лежит в основе раннего сосудистого старения, развития жёсткости сосудистой стенки и ее ремоделирования, вплоть до появления атероматозных бляшек [15]. По данным клинических исследований, СРБ является одним из наиболее изученных маркеров воспаления в структуре первичной и вторичной кардиопротекции и независимым фактором риска развития ССЗ [22]. Именно поэтому, в настоящем исследовании, обследованию подлежали лица молодого и среднего возраста, а наличие хронического системного воспаления определяли с помощью вч-СРБ. Также, сама структура ПМО направлена на раннее выявление факторов риска развития заболеваний и активного использования средств первичной профилактики [45], что позволяет нам выделять те группы пациентов, которые в первую очередь будут нуждаться в профилактических мероприятиях.

Таким образом, нами было выявлено, что повышение уровня вч-СРБ, идентифицирующее тлеющее воспаление, встречалось довольно часто в исследуемой когорте и составляло 26,9%. Одним из самых крупных исследований уровней вч-СРБ и их связи с традиционными факторами риска на территории РФ, является многоцентровое исследование «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации» (ЭССЕ-РФ), в результатах которого было продемонстрировано, что среди 9761 лиц в возрасте от 25 до 64 лет уровень вч-СРБ  $\geq 3$  мг/л, встречался в 24,2% случаев, что может согласовываться с полученными нами результатами [35]. Однако, мы принимали значения СРБ  $\geq 2$  мг/л за повышенные, включали

лиц в возрасте до 55 лет, что существенно смещает вектор в сторону более молодого возраста, а также тщательно исключали пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями рецидивирующего течения и сердечно-сосудистыми событиями в анамнезе, что не проводилось в ЭССЕ-РФ. В это исследование были включены пациенты с ревматоидным артритом, бронхиальной астмой, хроническим бронхитом, аритмиями, перенесенным инфарктом миокарда и инсультом. В 2016 году коллегами из Нижегородского научно-исследовательского института гигиены и профпатологии были опубликованы результаты обследования 395 человек, также, как и в нашем исследовании, подлежащих ПМО с дополнительным определением уровня вч-СРБ [10]. Пациентов с острыми воспалительными заболеваниями или с обострением хронических заболеваний, бронхиальной астмой и СД 2 типа исключали из исследования. В итоге, повышение вч-СРБ  $>3$  мг/л встречалось у 77,7% пациентов в возрасте от 31 до 40 лет, у 86,9 % пациентов в возрасте от 41 до 50 лет, у 94,5% - в возрасте от 51 до 60 лет (уровни вч-СРБ  $>10$  мг/л также учитывались). В связи с такой частой встречаемостью высоких уровней вч-СРБ, поднимался вопрос о референтном диапазоне значений вч-СРБ, а именно какие его уровни мы считаем «базальными», ведь все пациенты исходно считались относительно здоровыми. Тем не менее, у данного исследования есть на наш взгляд ограничения, так как распространенность факторов риска ССЗ, прием лекарственных средств, способных повлиять на уровень вч-СРБ, не учитывались, что не позволяет проводить корреляцию этих значений СРБ с полученными нами результатами в обследуемой когорте. Однако, и мы ставили перед собой задачу определения диапазона уровней СРБ у лиц молодого и среднего возраста, и в результате обнаружили, что 87% значений находилось в пределах от 2 мг/л до 5 мг/л, что не противоречит концепции «базальных» уровней протеина. Других, относительно крупных исследований использования вч-СРБ в первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний у лиц в возрасте до 55 лет в российской популяции найдено не было.

Безусловно, существуют отличия между значениями СРБ в разных популяциях. Например, в проспективном продольном исследовании «the Coronary Artery Risk Development in Young Adults» (CARDIA) (1986 – 2011 г., 2016 г. и по настоящее время), разработанного с целью оценки риска развития ССЗ с течением времени у молодых людей из четырех регионов США, встречаемость уровней вч-СРБ  $\geq 3$  мг/л составила 23,5% [187], в то время как по данным национального перекрестного исследования Корейского центра по контролю и профилактике заболеваний (KNHANES) встречаемость повышения уровня вч-СРБ  $> 3$  мг/л среди 10 440 лиц в возрасте от 19 до 64 лет составляла всего 7,3% [96]. Согласно последним клиническим рекомендациям Американской ассоциации кардиологов по первичной профилактике ССЗ от 2019 года [53], пороговым значением СРБ, как модифицируемого фактора риска, является уровень  $\geq 2$  мг/л, что и было взято за основу в исследовании. А полученные результаты свидетельствуют о

том, что процент встречаемости повышения вч-СРБ в российской и американской популяции может соотноситься.

Для того, чтобы рекомендовать определение вч-СРБ в рамках скрининговых программ для оценки сердечно-сосудистого риска, необходимо знать его распределение не только в целом в популяции, но и в когорте относительно здоровых людей с учетом гендерных и возрастных различий. Однако, существуют противоречивые данные о влиянии пола на уровень вч-СРБ. По результатам нашего исследования мужчины имели более высокие уровни вч-СРБ по сравнению с женщинами при условии отсутствия ожирения (абдоминального и рассчитанного по ИМТ), АГ и курения, в связи с чем можно сделать вывод, что в российской популяции на уровень вч-СРБ преимущественно влияет мужской пол. В многоцентровом исследовании ЭССЕ-РФ были получены противоположные результаты: средний уровень вч-СРБ был выше у женщин по сравнению с мужчинами ( $2,80 \pm 0,07$  мг/л против  $2,54 \pm 0,09$  мг/л;  $p < 0,005$ ) [35]. Различия полученных данных можно объяснить тем фактом, что в исследовании ЭССЕ-РФ при сопоставлении значений вч-СРБ по полу из анализа не исключались женщины, принимающие оральные контрацептивы и заместительную гормональную терапию, способные повысить уровень вч-СРБ, и не учитывался факт ожирения. В другом относительно крупном российском популяционном исследовании, изучающем методом случайной выборки взрослое население города Архангельска (2381 участник в возрасте от 35 до 69 лет), уровень вч-СРБ был преимущественно связан с мужским полом ( $p < 0,001$ ) [102]. Однако и это исследование не сопоставимо с полученными нами результатами, так как из анализа не исключались пациенты с ССЗ. Других крупных научных работ, описывающих гендерные различия по распределению базальных уровней вч-СРБ среди лиц молодого и среднего возраста на территории РФ, найдено не было. По данным зарубежных авторов в популяции трех европейских стран (Германия, Шотландия и Франция) различий в уровнях вч-СРБ у мужчин и женщин найдено не было (выборка 25-44 лет: медианный уровень СРБ - 0,6–1,1 мг/л; выборка 45-74 лет: СРБ - 1,2–1,7 мг/л) [143]. В третьем исследовании «the MONItoring trends and determinants in CArdiovascular Disease» (MONICA) - мониторинг тенденций ССЗ в случайной популяции Великобритании, в котором уровень вч-СРБ был оценен у 414 мужчин и 515 женщин в возрасте от 25 до 74 лет, исследователи также не обнаружили связи вч-СРБ с полом в разных возрастных группах: 25-34 лет, 35-44 лет, 45-54 лет и 55-64 лет ( $p = 0,47$ ) [137]. В другом более крупном исследовании американских ученых, было показано, что разница в базальных уровнях вч-СРБ между мужчинами и женщинами в возрасте 40-84 лет является не значительной, поэтому можно использовать один пороговый уровень вч-СРБ, определяющий сердечно-сосудистый риск, для обоих полов (16118 женщин и 6285 мужчин, из популяционных исследований «Physicians' Health Study» (PHS), «the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study» (AFCAPS/TexCAPS),

«the Women's Health Initiative» (WHI) и «the Women's Health Study» (WHS)) [234]. Однако, в данном исследовании не учитывались расовые различия. По данным Ford E.S. et al. из исследования «the National Health and Nutrition Examination Survey» (NHANES), уровень вч-СРБ был выше у 2205 европеоидных американских женщин в возрасте от 20 до 70 лет, не принимающих ЗГТ, чем у 1940 мужчин данной возрастной категории и расы (средний геометрический уровень вч-СРБ составлял 1,9 мг/л и 1,2 мг/л, соответственно; t-критерий,  $p < 0,001$ ) [142]. Ученые из Японии напротив, установили, что практически здоровые мужчины в возрасте от 20 до 60 лет ( $n=591$ ) при учете традиционных факторов риска имеют уровень вч-СРБ выше, чем у женщин из данной возрастной категории ( $n=748$ ) [204]. Таким образом, влияние пола на вч-СРБ до сих пор является неоднозначным не только в других странах, но и в российской популяции. Вместе с тем, наши данные могут быть основой для определения гендерных различий в значениях вч-СРБ у лиц молодого и среднего возраста.

Отсутствует единое мнение и о влиянии возраста на уровень вч-СРБ. Нами установлено, что в выбранном возрастном диапазоне от 30 до 55 лет возраст пациентов сам по себе не оказывает значимого влияния на уровень вч-СРБ. По данным ЭССЕ-РФ, уровень вч-СРБ статистически значимо увеличивался с возрастом, однако указаний на число факторов риска в каждой возрастной группе представлено не было [35]. Тем не менее, стоит отметить, что средние уровни в подгруппах 35-44 лет и 45-54 лет были довольно схожи (2,52 мг/л против 2,99 мг/л), в отличие от групп 25-34 лет и 55-64 лет (1,86 мг/л и 3,59 мг/л) (расчёт наличия статистически значимых различий между этими подгруппами исследователями приведен не был). По данным Woodward M. et al., у мужчин 45-54 лет значения вч-СРБ были выше на 0,26 мг/л по сравнению с мужчинами 35-44 лет, для женщин наблюдалась аналогичная тенденция, разница составляла 0,41 мг/л (без поправки на ИМТ) [137]. В исследовании «the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth» (PDAY), включающим лиц в возрасте от 15 до 34 лет, было показано, что без поправки на ИМТ уровень вч-СРБ линейно ассоциирован с возрастом ( $p=0,01$ ) [152]. В другом исследовании, австралийскими учеными было показано, что медианный уровень вч-СРБ увеличивается, начиная с десятилетнего возраста, и достигает пика к 54 годам, далее в группе от 55 до 74 лет снижается (без поправки на ИМТ) [268]. По данным исследователей из Великобритании, уровни вч-СРБ напротив достигают максимальных значений у лиц пожилого возраста, имеющих более выраженный коморбидный фон, чем у лиц среднего и молодого возраста [269]. В результате, большинство исследований влияния возраста на концентрацию вч-СРБ, основывались на популяционных возрастных срезах, в которых не проводился отбор только лиц без ожирения, не учитывалась частота встречаемости традиционных факторов риска ССЗ, поэтому можно предположить, что понимание истинного прироста концентраций вч-СРБ с возрастом отсутствует, и возрастные эффекты на уровень вч-СРБ и хроническое системное

воспаление в целом, скорее всего связаны с накоплением соматической патологии. Таким образом, полученные нами результаты демонстрируют, что при ориентации на вклад воспаления в сердечно-сосудистые риски в группе лиц от 30 до 55 лет, необходимо ориентироваться не на возраст, а на другие факторы способные повлиять на уровень вч-СРБ.

Одним из первых факторов, который значимо влиял на концентрации вч-СРБ в настоящем исследовании, был вес пациента. С увеличением ИМТ увеличивался и медианный уровень вч-СРБ. Полученные результаты согласуются с данными других исследователей. Так, по результатам исследования Dohi Y. et al., в когорте 551 японских здоровых мужчин и женщин без медикаментозной терапии (средний возраст  $53 \pm 11$  лет), уровень вч-СРБ коррелировал с ИМТ ( $r = 0,177$ ;  $p < 0,001$ ) [62]. Среди корейских женщин и мужчин трудоспособного возраста (24-35 лет и 20-39 лет, соответственно) вч-СРБ также прямо был связан с ИМТ ( $r=0,459$ ,  $p<0,001$  и  $r=0,250$ ,  $p < 0,001$ , соответственно) [255, 205]. При обследовании относительно здоровых мужчин и женщин китайского и европейского происхождения в возрасте 25-55 лет, вч-СРБ коррелировал с ИМТ ( $r=0,44$ ,  $p<0,01$ ) [258]. В популяции американцев европеоидного происхождения в возрасте 30-65 лет, вч-СРБ был связан с ИМТ у женщин сильнее, чем у мужчин ( $r=0,58$ ,  $p<0,001$  и  $r=0,32$ ,  $p < 0,001$ , соответственно) [220], но и в одном и другом случае связь являлась умеренной.

С точки зрения кардиоваскулярного риска предпочтительным является не только выявление у пациента ожирения, рассчитанного по ИМТ, но и висцерального ожирения. По данным настоящего исследования встречаемость этого фактора риска среди лиц молодого и среднего возраста была высокой (43,6%), также у пациентов с абдоминальным ожирением медианный уровень вч-СРБ был выше, чем у лиц без ожирения, что согласуется с результатами других авторов, подчеркивающих наличие прямой корреляционной связи между ОТ и уровнем вч-СРБ [72, 83]. Вместе с тем, стоит отметить, что в ряде научных работ вч-СРБ был сильнее связан именно с показателями абдоминального ожирения, нежели с ИМТ [83, 54]. Действительно, исследования последних десятилетий прояснили многие механистические связи между ожирением, особенно высоко метаболически активным висцеральным ожирением, и воспалением. Основным движущим фактором в этом процессе является избыточное питание, которое вызывает метаболические и структурные изменения в жировой ткани, а также и в других системах и органах, включая печень, мышцы, поджелудочную железу и гипоталамус, приводящие к воспалительной инфильтрации жировой ткани и секреции провоспалительных цитокинов, способствующих увеличению выраженности системного воспалительного ответа [235]. Увеличенные в объеме адипоциты инициируют стрессовые реакции, приводящие к активации дополнительных воспалительных сигнальных путей, а повышенные уровни свободных жирных кислот и их продуктов деградации в сыворотке крови также вызывают провоспалительные каскады, усиливающие секрецию цитокинов. Высвобождение адипокинов

способствует привлечению моноцитов, подвергающихся дальнейшему шунтированию по воспалительному пути. Эти активированные макрофаги выделяют интерлейкин-6, стимулируя синтез СРБ [235]. Таким образом, измерение ОТ и уровня вч-СРБ в рамках ПМО, способствует не только эффективному выявлению системного воспалительного процесса, но и оценке степени его выраженности.

Учитывая высокую встречаемость абдоминального ожирения и АГ в общей группе лиц молодого и среднего возраста, а также наличие прямой корреляционной связи между значениями вч-СРБ, ИМТ и уровнем АД, и тенденцией к росту медианных уровней вч-СРБ вслед за увеличением АД, мы предположили, что эти ассоциации объясняются наличием у пациентов МС. После проведения логистического регрессионного анализа с учетом всех факторов риска ССЗ, ведущими факторами, связанными с повышением вч-СРБ  $\geq 2$  мг/л, явились АГ и абдоминальное ожирение, входящие в понятие МС, что согласуется с данными других авторов. Так, Santos A.C. et al., обнаружили, что висцеральное ожирение и АГ были наиболее важными детерминантами повышенного вч-СРБ [86]. Однако, после того, как мы выделили группу с наличием 3-х критериев МС, оказалось, что число пациентов, имеющих сочетание висцерального ожирения, АГ и нарушение углеводного обмена, было не столь велико и составляло всего 12,9%. Вместе с тем, у лиц, которых мы определили в группу без 3-х критериев МС, встречались 0-2 критерия МС, поэтому, после поэтапного анализа с последовательным исключением критериев, было установлено, что если имеется висцеральное ожирение, то оно является ключевым фактором, связанным с повышением вч-СРБ, что не противоречит данным других ученых [110, 151]. Также, нами было выявлено, что среди лиц молодого и среднего возраста, имеющих 3-и критерия МС, уровень вч-СРБ был статистически значимо выше по сравнению с лицами, имеющими 0-2 критерия, как на первом осмотре, так и в динамике через 12 месяцев. В американском исследовании «Национальное обследование здоровья и питания» (NHANES, 2009-2010 гг.), включающем около 6 тысяч человек в возрасте от 20 до 55 лет, были получены аналогичные результаты: количество критериев МС было ассоциировано с уровнем вч-СРБ, причем у лиц с одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью критериями МС шансы повышения уровня вч-СРБ увеличивались в 2,4, 3,3, 5,1, 10,7 и 11,1 раза соответственно по сравнению с лицами без критериев МС ( $p < 0,05$  для всех сравнений) [266]. Вместе с тем, не только увеличение критериев МС связано с повышением вч-СРБ, но и наоборот, увеличение концентраций вч-СРБ способно усугублять текущие метаболические нарушения, так как известно, что СРБ широко участвует в патогенезе метаболических нарушений при ожирении, регулируя метаболизм липидов и способствуя синтезу жира [140]. Кроме того, повышение уровня вч-СРБ также может приводить к системной инсулинорезистентности и, в конечном итоге, к ожирению [130]. Так, исследователи из Японии при обследовании 1266 пациентов в возрасте 35-69 лет (637 мужчин и 629 женщин)

выявили, что с ростом значений вч-СРБ увеличивалась и степень инсулинорезистентности, оцененная с помощью индекса НОМА-IR, даже после поправки на традиционные факторы риска, ОТ и ИМТ [225]. В 2011 году были представлены некоторые объяснения этому механизму, полученные в ходе эксперимента на животных: человеческий СРБ снижал чувствительность печени к инсулину и нарушал сигнальный путь инсулина у крыс [123]. В другой экспериментальной работе на мышах, длительное воздействие интерлейкина-6 ингибировало передачу сигнала рецептора инсулина в гепатоцитах [179]. Следовательно, повышенная секреция провоспалительных цитокинов может объяснить связь между повышенным уровнем вч-СРБ и инсулинорезистентностью. Также, есть сведения, что высокие значения вч-СРБ связаны и с гиперинсулинемией, посредством усиления продукции глюкагоноподобного пептида-1 под влиянием интерлейкина-6 на животных моделях СД 2 типа [178]. Мы предполагаем, что наличие связи между вч-СРБ и критериями МС в настоящем исследовании, можно объяснить отчасти высокой встречаемостью ожирения, которые способны синергетически повышать инсулинорезистентность, увеличивая риск развития предиабета. В недавно опубликованной субанализе 7-го Национального исследования здоровья и питания Кореи (2020 г.), в котором изучалось аддитивное влияние между вч-СРБ и ИМТ на развитие инсулинорезистентности у лиц без СД (5706 мужчин и 6707 женщин в возрасте от 20 лет и старше), было показано, что уровень вч-СРБ ассоциирован с риском развития инсулинорезистентности, однако при сочетании повышения ИМТ и уровня вч-СРБ, относительный риск превышал сумму отношений шансов, связанных с их индивидуальным эффектом [251]. В настоящем исследовании, было выявлено, что действительно, в течении года наблюдения, в исследуемой когорте отмечалось увеличение количества случаев предиабета (на 8,8%,  $p=0,01$ ). Однако, при проведении многофакторного регрессионного анализа для новых случаев предиабета, учитывающего уровень вч-СРБ, возраст, уровень систолического и диастолического АД на первом визите, ИМТ, уровень общего холестерина и глюкозы плазмы крови натощак, статистически значимая взаимосвязь была обнаружена только для уровня вч-СРБ ( $p=0,0001$ ). Таким образом, уровень вч-СРБ ассоциирован с метаболическими нарушениями напрямую, даже при отсутствии влияния ожирения.

Также, нами было обнаружено, что существовали гендерные различия во взаимосвязи абдоминального ожирения, АГ и повышения вч-СРБ: у женщин связь вч-СРБ с критериями МС была сильнее в 2-7 раза, чем у мужчин, что отражается на более неблагоприятном прогнозе развития ССЗ. Мы предполагаем, что данная особенность, связана с тем, что у женщин темп нарастания концентраций вч-СРБ при абдоминальном ожирении выше, чем у мужчин [239]. Также, возможно, это связано с различиями в распределении жира в организме, так как при аналогичном индексе массы тела у женщин, как правило, больше жировой ткани, нежели чем у мужчин, что приводит к большей выработке гепатоцитами СРБ, демонстрирующим сильную

ассоциативную связь с маркерами размера тела (ОТ, ИМТ) [240]. Ряд авторов заявлял о том, что существуют различия гормональной активности жировой ткани у мужчин и женщин, в частности для лиц женского пола более характерна гиперлептинемия, в то время как для мужского пола – гипoadипонектинемия [8]. При ожирении происходит гиперпродукция лептина - гормона, регулирующего чувство насыщения и голода. При нарастании гиперлептинемии, постепенно снижается чувствительность лептин-рецепторов к данному лиганду – возникает лептинорезистентность. Вместе с тем, СРБ рассматривается в качестве основного связывающего лептин белка, способного также взаимодействовать и с рецепторами лептина по типу «ключ-замок», что значимо усугубляет и так развивающуюся лептинорезистентность, и приводит к ожирению [100]. Из-за отсутствия блокирования центра голода, у женщин происходит более быстрое накопление жировой ткани, чем у мужчин, а нарастающее системное воспаление потенцирует дальнейший рост висцерального ожирения, выделяющего провоспалительные цитокины. По данным Авдеевой К.С. и др., повышенный уровень воспалительных маркеров ухудшал функцию эндотелия, а индуцированная вч-СРБ гиперлептинемия добавляла отрицательных эффектов в прогрессирование АГ у женщин с абдоминальным ожирением и гипертонией [27]. Также, учитывая, что в нашем исследовании женщин в пременопаузе было больше, чем в менопаузе, дефицит эстрогена оказывал менее значительную роль на уровень вч-СРБ, чем циркадный ритм эндогенных гормонов при наличии менструального цикла. Так, в исследовании «the BioCycle Study» было показано, что концентрация вч-СРБ подвергается изменениям в разные фазы цикла: при снижении эстрадиола (фолликулярная фаза) и росте прогестерона (лютеиновая фаза), уровень вч-СРБ увеличивался [154]. Все женщины в исследовании, проходящие ПМО, осматривались гинекологом, часть из них находились в первой и второй фазе цикла, когда регистрируются низкие уровни эстрадиола и высокие уровни прогестерона, соответственно. Только 5 женщин с пременопаузой сдали уровень вч-СРБ в середине менструального цикла, на пике эстрадиола, что существенно не отразилось на результатах взаимосвязи протеина с признаками МС. Также, в настоящее время, появляется все больше клинических исследований, которые демонстрируют, что хроническое системное воспаление является не только следствием ожирения, но и фактором, способствующим запуску накопления жира в организме. Так, китайские ученые, предположили, что существует связь между повышением уровня прогестерона, сопутствующим увеличением уровня вч-СРБ, и развитием ожирения [130]. Следовательно, можно полагать, что женщины в пременопаузе с нарушением менструального цикла могут быть более склонны к развитию ожирения, повышенному уровню воспалительного ответа и, как следствие, высокому риску развития ранних признаков заболеваний кардиологического профиля. Однако, в рамках настоящего исследования,

гормональный профиль оценке не подлежал, в связи с чем данный аспект требует дальнейшего изучения.

В настоящее время, нет единого мнения о взаимосвязи хронического системного воспаления и АГ, а именно, что является первичным, а что вторичным [270]. В настоящем исследовании выявлено, что медианный уровень вч-СРБ и встречаемость повышенного вч-СРБ  $\geq 2$  мг/л были выше у лиц с верифицированным диагнозом АГ по сравнению с его отсутствием, при этом данная закономерность наблюдалась как у лиц с ожирением, так и без него. Также, мы обнаружили, что у лиц с исходно повышенным уровнем вч-СРБ  $\geq 2$  мг/л через 12 месяцев наблюдения артериальная гипертензия развивалась на 17,7% чаще по сравнению с лицами, имеющими исходно нормальный уровень ( $p=0,02$ ). Полученные результаты отчасти согласуются с данными крупных проспективных исследований. Так, в ходе 11-летнего наблюдения за здоровьем 379 финских мужчин, повышенный уровень вч-СРБ ( $\geq 3$  мг/л) был связан с риском развития новых случаев АГ, даже после поправки на критерии МС [110]. По данным Sesso H.D. et al. [112], при наблюдении за 20 525 медицинскими работниками женского пола в возрасте старше 45 лет в течении 7,8 лет, было выявлено, что исходный уровень вч-СРБ был значительно связан с повышенным риском развития АГ (линейный тренд  $p<0,001$ ). В исследовании Sung K.C. et al. [14], включающим 8347 практически здоровых корейцев (средний возраст 47 лет), между уровнем вч-СРБ и АД существовала прямая положительная связь ( $p < 0,0001$ ), сохраняющаяся после поправки на возраст, пол, ИМТ, критерии абдоминального ожирения, липидный профиль и уровень глюкозы. По данным Андреевской Е.М. [2], у женщин в возрасте 45-60 лет, уровень вч-СРБ прямо коррелировал с уровнем САД  $\geq 160$  мм рт. ст., причем при увеличении степени АГ, сила связи усиливалась (АГ II степени:  $r=0,71$ ;  $p<0,01$ ; АГ III степени:  $r=0,96$ ;  $p<0,001$ ). На основании этих данных можно предположить, что хроническое системное воспаление, определяемое вч-СРБ, лежит в основе развития гипертонии.

Известно, что хроническое системное воспаление связано с эндотелиальной дисфункцией [82, 121, 214, 244]. СРБ снижает активность эндотелиальной синтазы оксида азота в эндотелиальных клетках, тем самым ухудшая биодоступность оксида азота и нарушая опосредованную данной молекулой вазодилатацию [244]. Вместе с тем, вч-СРБ способен увеличивать концентрацию такого вазоконстриктора, как эндотелин-1, что способствует процессу развития эндотелиальной дисфункции [244]. Также, СРБ стимулирует экспрессию воспалительных молекул, активирует макрофаги и тканевые факторы, которые приводят к дальнейшему повреждению эндотелия [244]. В ряде исследований роли вч-СРБ в дисфункции эндотелия, было показано, что существует обратная корреляция между уровнем вч-СРБ и аномальной эндотелий-зависимой вазодилатацией [214]. Таким образом, этот белок считается не только биомаркером воспаления, но и маркером эндотелиальной дисфункции [244, 214]. В связи

с этим, в настоящем исследовании некоторым пациентам было выполнено УЗИ БЦА и проба с РГ на плечевой артерии. В результате, из 26 пациентов молодого и среднего возраста у 57,7% была выявлена дисфункция эндотелия, из них 26,7% имели уровень вч-СРБ больше 2 мг/л. Из-за малого числа наблюдений, статистически значимой ассоциации между вч-СРБ и нарушением функции эндотелия выявлено не было. Тем не менее, мы склонны полагать, что при увеличении объема исследований, связь станет более очевидной.

В связи с тем, что уровень вч-СРБ был ассоциирован с критериями МС и артериальной гипертонией в отдельности у лиц молодого и среднего возраста, мы пытались обнаружить также факторы, способные повлиять на уровень вч-СРБ. В результате, между повышением протеина  $\geq 2$  мг/л и частыми респираторными заболеваниями в анамнезе была выявлена взаимосвязь. Отмечались различия в частоте встречаемости ОРВИ в анамнезе у лиц мужского и женского пола, смещая вектор в сторону последних. В большинстве случаев пациенты с частыми ОРВИ в анамнезе имели ожирение. С одной стороны, можно предположить, что из-за снижения экскурсии грудной клетки и отложения жира в области диафрагмы, происходили изменения функции внешнего дыхания, делая респираторную систему более уязвимой к вирусным инфекциям, а с другой стороны, при ожирении увеличивается продукция провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли- $\alpha$ , интерлейкин -6), вч-СРБ, растет уровень лептина, влияющий на пролиферацию Т-лимфоцитов, миграцию моноцитов и макрофагов [31]. Также, существуют данные, указывающие на связь между функциями лептина как иммуномодулятора при ожирении и механизмами развития неатопической бронхиальной астмы [31]. Таким образом, можно полагать, что частые ОРВИ в анамнезе обусловлены иммунными механизмами, возникающими при системном воспалительном ответе у пациентов с ожирением. Однако, в рамках настоящего исследования установить истинную причинно-следственную связь между вч-СРБ и ОРВИ в анамнезе не представлялось возможным.

Также, существуют научные работы, указывающие на связь между болезнями пародонта и ССЗ [37]. В основе лежит хронический инфекционный процесс в полости рта способный приводить к нарушению функции эндотелия. Вместе с тем, уровень вч-СРБ, интерлейкина-18 и фибриногена коррелировал с кровоточивостью десен при стоматологических процедурах, вызывающих транзиторную бактериемию [212]. В связи с этим, мы решили оценить наличие ассоциации между повышением вч-СРБ и заболеваниями полости рта, диагностируемыми в рамках ПМО. В результате, статистически значимой связи между данными факторами обнаружено не было. Мы предполагаем, что отрицательный результат опосредован недостаточной мощностью выборки пациентов с болезнями пародонта, поэтому данный аспект требует дальнейшего изучения.

В настоящем исследовании изучалась также взаимосвязь вч-СРБ с полиморфизмами гена цитохрома P450, определяющими низкую метаболическую активность ферментов данной системы. Основанием послужил ряд исследований, свидетельствующих о том, что лица с мутантным аллелем в гене *CYP2C19* более склонны к развитию хронического системного воспаления из-за нарушения метаболизма арахидоновой кислоты [70]. В результате, была выявлена довольно высокая частота встречаемости мутантного аллеля *CYP2C19* (A) по двум полиморфизмам *CYP2C19\*2* и *CYP2C19\*3* среди группы лиц, отобранных для генотипирования (22,4%). Однако, уровень вч-СРБ не был связан с данными однонуклеотидными полиморфизмами гена *CYP2C19*. Тем не менее, была выявлена ассоциация между уровнем АД и наличием мутантного аллеля по полиморфизму *CYP2C19\*2*: у лиц с наличием мутантного аллеля (учитывались как гомозиготы, так и гетерозиготы) уровень САД был статистически значимо выше на 10 мм рт.ст. ( $p=0,01$ ), для ДАД наблюдалась схожая тенденция, однако различия были статистически не значимыми ( $p=0,05$ ). Полученные нами данные отчасти согласуются с результатами других исследователей, которые описали связь между полиморфизмами гена *CYP2C19* и риском развития ССЗ [69]. Таким образом, можно предположить, что связь полиморфных вариантов гена *CYP2C19* с сердечно-сосудистым риском реализуется не через воспаление, а иные метаболические пути, что требует дальнейшего изучения.

При наблюдении за пациентами в течении 12 месяцев, мы установили, что уровень вч-СРБ стабилен и воспроизводим в динамике. Таким образом, у лиц молодого и среднего возраста вч-СРБ демонстрирует качества, необходимые для биомаркера, что позволяет его использовать в клинической практике для определения сердечно-сосудистого риска. Полученные результаты согласуются с данными других ученых. Так, исследователи из Японии установили, что у 1274 мужчин и 673 женщин, чьи сывороточные уровни вч-СРБ были измерены дважды во время ежегодных скрининговых осмотров, исходные и повторные уровни протеина сильно коррелировали между собой ( $r=0,68$  у мужчин и  $r=0,71$  у женщин) [208].

С целью выявления связи между профессиональной ориентацией и уровнем хронического системного воспаления, идентифицируемого вч-СРБ, в настоящем исследовании проводилось сравнение уровня вч-СРБ у лиц административного и производственного звена. В результате, лица, занятые на производстве, имели более высокие значения вч-СРБ по сравнению с лицами, занимающими административные должности, причем данная закономерность сохранялась статистически значимой и при исключении из анализа лиц с ожирением (абдоминальным и рассчитанным по ИМТ). Найденные различия объясняются тем, что производственники были старше в среднем на 5 лет, чаще являлись курильщиками и имели АГ и гиперхолестеринемию. Однако, связь вч-СРБ с АГ в группе администраторов была в 2 раза сильнее, чем в группе производственников. Мы предполагаем, что наличием данной ассоциации как таковой в этих

подгруппах опосредовано влиянием стрессовых факторов, так как лица, занятые на производстве, в основном были подвержены воздействию климатических условий (работа вне помещений), а лица, занимающие административные должности, - избыточному психоэмоциональному напряжению. А в связи с тем, что у администраторов связь вч-СРБ с АГ была сильнее, то возможно психоэмоциональный стресс оказывает большее влияние на выраженность хронического системного воспаления, нежели воздействие климатических условий, однако данная гипотеза еще требует дальнейшего изучения. Вместе с тем, известно, что симпатическая нервная система под действием стрессовых факторов активирует ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, которая в свою очередь повышает уровень ангиотензина II в крови [30]. Ангиотензин II не только обладает вазоконстрикторными свойствами, приводящими к подъему АД и последующей дисфункции эндотелия, но и способен усиливать синтез СРБ в эндотелиоцитах через нуклеарный ядерный фактор транскрипции [131]. Таким образом, производственники нуждаются в более частом динамическом наблюдении, однако при выявлении высоких уровней вч-СРБ у администраторов их также стоит относить в группы динамического наблюдения.

В настоящем исследовании было установлено, что добавление шкалы относительной категории риска по уровню вч-СРБ к оценке сердечно-сосудистого риска по шкале относительного риска или шкале SCORE, позволяло более эффективно выявлять лиц с высоким риском развития ССЗ при ПМО. Полученные результаты не противоречат данным других исследователей. Нажева М.И. и др., выявили, что в подгруппе пациентов с низким риском по шкале SCORE, средний уровень вч-СРБ был больше 3 мг/л, а при высоком риске - уровень вч-СРБ увеличивался в 1,6 раза ( $p < 0,05$ ), что позволяло также подтвердить прогностическую значимость использования вч-СРБ для оценки сердечно-сосудистого риска [23].

## 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  $\geq 2$  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  $\geq 2$  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  $\geq 2$  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 СОКРАЩЕНИЙ**

АГ	– артериальная гипертензия
АД	– артериальное давление
БЦА	– брахиоцефальные артерии
ВАК	– Высшая аттестационная комиссия
ВОЗ	– Всемирная организация здравоохранения
Вч-СРБ	– высокочувствительный С-реактивный белок
ДАД	– диастолическое артериальное давление
ДИ	– доверительный интервал
ЗГТ	– заместительная гормональная терапия
ИБС	– ишемическая болезнь сердца
ИМТ	– индекс массы тела
КИМ	– комплекс интима-медиа
ЛПНП	– липопротеины низкой плотности
МС	– метаболический синдром
ОКС	– острый коронарный синдром
ОРВИ	– острые респираторные вирусные инфекции
ОР	– отношение рисков
ОСА	– общая сонная артерия
ОТ	– окружность талии
ОШ	– отношение шансов
ПА	– плечевая артерия
ПМО	– периодический медицинский осмотр
РГ	– реактивная гиперемия
РФ	– Российская Федерация
САД	– систолическое артериальное давление
СД	– сахарный диабет
СОЭ	– скорость оседания эритроцитов
СРБ	– С-реактивный белок
ССЗ	– сердечно-сосудистые заболевания
ТКИМ	– толщина комплекса интима-медиа
УЗИ	– ультразвуковое исследование
ЧСС	– частота сердечных сокращений

ЭКГ	–	электрокардиография
ACC	–	American College of Cardiology
AHA	–	American Heart Association
CDC	–	Centers for Disease Control
EET	–	Epoxyeicosatrienoic acids
ESC	–	European Society of Cardiology
HOMA-IR	–	HOmeostasis Model Assessment of Insulin Resistance
SCORE	–	Systematic COronary Risk Evaluation
SNPs	–	Single Nucleotide Polymorphisms
PCSK9	–	Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin type 9

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агабабян, И.Р. Воспаление жировой ткани-основной предиктор в развитии артериальной гипертензии у больных метаболическим синдромом / И.Р. Агабабян, Ж.А. Исмаилов, А.С. Адиллов // Достижения науки и образования. – 2020. – Т. 57, № 3. – С. 88 – 91.
2. Андреевская, Е. М. Оценка риска сердечно-сосудистых осложнений у женщин в перименопаузе: значение определения высокочувствительного С-реактивного белка / Е.М. Андреевская, Л.О. Минушкина // Российский медицинский журнал. – 2014. - № 1. – С. 22 – 26.
3. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020 // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 3. – С. 149 – 218.
4. Богова О.Т. Инфаркт миокарда. Воспаление и прогноз / О.Т. Богова, И.И. Чукаева // Российский кардиологический журнал. – 2003. – Т. 4, № 42. – С. 95 – 97.
5. Бойцов, С.А. Структура факторов сердечно-сосудистого риска и качество мер их профилактики в первичном звене здравоохранения в России и в европейских странах (по результатам исследования EURICA) / С.А. Бойцов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2012. – Т. 11, № 1. – С. 11 – 16.
6. Вельков, В.В. С-реактивный белок – структура, функция, методы определения, клиническая значимость / В.В. Вельков // Лабораторная медицина. – 2006. – Т. 8. – С. 1-7.
7. Викулов, Г.Х. ОРВИ, грипп и герпес: что общего и в чем разница при диагностике и терапии. Взгляд клинического иммунолога и инфекциониста / Г.Х. Викулов // Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. – 2015. – Т. 23, №. 17. – С. 1032-1037.
8. Гендерные особенности взаимосвязи гормональной активности жировой ткани и провоспалительного статуса при гипертонической болезни с метаболическим синдромом / И.Д. Беспалова, Н.В. Рязанцева, В.В. Калюжин и др. // Бюллетень сибирской медицины. – 2014. – Т.13, №5. – С. 12 – 19.
9. Долгов, В.В. Лабораторная диагностика нарушений обмена белков: учебное пособие / В.В. Долгов, О.П. Шевченко. – М.: РМАПО, 1997. – 68 с.
10. К вопросу о прогностической значимости С-реактивного белка / Т.В. Блинова, Р.С. Рахманов, Л.А. Страхова и др. // Медицинский альманах. – 2016. – Т. 42, №2. – С. 39 – 43.
11. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации // Российский кардиологический журнал. – 2018. - № 6. – С. 7 – 122.
12. Кириченко, А.А. С-реактивный белок и сердечно-сосудистые заболевания / А.А. Кириченко, О.А. Полякова // Поликлиника. – 2020. – №. 6. – С. 50-53.

13. Кириченко, А.А. Противовоспалительная терапия при атеросклерозе - новое перспективное направление? / А.А. Кириченко // Consilium Medicum. – 2018. – Т. 20, № 5. – С. 18 – 22.
14. Кобалава, Ж.Д. Новое в последних международных рекомендациях по артериальной гипертонии / Ж.Д. Кобалава, В.С. Моисеев // Клиническая фармакология и терапия. – 2004. – №3. – С.10-18.
15. Комплексный маркер диагностики повышенной жесткости артерий / В.А. рая и др. // Атеросклероз. – 2020. – Т. 16, №. 1. – С. 14-21.
16. Компоненты сердечно-сосудистого здоровья и их динамика у работников крупного промышленного предприятия / А.В. Тонкошкурова, И.Н. Смирнова, В.А. Воробьев и др. // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. – 2017. – Т. 32, № 1. – С. 116 – 120.
17. Концевая, А. В. Биомаркеры в прогнозировании сердечно-сосудистого риска: новые возможности тропонина I / А. В. Концевая, А. О. Мырзаматова, О. М. Драпкина // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2020. – Т. 19, № 3. – С. 219 – 226.
18. Корреляция некоторых биохимических и коагулологических параметров при атеросклерозе сонных артерий / М.В. Ахвледиани, Е.О. Воробьева, М.Г. Эмухвари и др. // Georgian Medical News. – 2009. – С. 56 – 60.
19. Куликов, В.П. Особенности атеросклеротического поражения сонных артерий в зависимости от концентрации в крови гомоцистеина и С-реактивного белка / В.П. Куликов, И.В. Черникова, Г.И. Костюченко // Сибирский научный медицинский журнал. – 2006. – № 2. – С. 93 – 99.
20. Магрук, М.А. Биомаркеры, ассоциированные с атерогенезом: актуальный статус и перспективные направления / М.А. Магрук, А.А. Мосикян, А.Ю. Бабенко // Российский кардиологический журнал. – 2019. – Т. 24, №. 12. – С. 148 – 152.
21. Маркулан, О.Л. С-реактивный протеин: связь с трехлетней частотой рецидивов у больных ишемическим инсультом на фоне артериальной гипертензии / О.Л. Маркулан / Украинский неврологический журнал. – 2009. – №. 3. – С. 27 – 31.
22. Метельская, В.А. Валидные кардиоспецифические биохимические маркеры. Часть I / В.А. Метельская, Н.Г. Гуманова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2020. – Т. 19, № 4. – С. 123 – 134.
23. Нажева, М.И. Диагностическое значение определения базовых концентраций С-реактивного белка и интерлейкина-6 в крови для оценки риска сердечно-сосудистых заболеваний / М.И. Нажева, И.А. Демидов // Медицинский вестник Юга России. – 2015. - №3. – С. 86 – 99.

24. Насонов, Е.Л. Атеросклероз: перспективы противовоспалительной терапии / Е.Л. Насонов, Т.В. Попкова // Терапевтический архив. – 2018. – Т. 90, №. 5. – С. 4 – 12.
25. Обрезан, А.Г. Гетерогенность атеросклероза / А.Г. Обрезан, А.В. Данилова // Кардиология: Новости. Мнения. Обучение. – 2020. – Т. 24, №. 1-2. – С. 54 – 59.
26. Ожирение. Клинические рекомендации 2020 // Consilium Medicum. – 2021. – Т. 23, № 4. – С. 311 – 325.
27. Особенности артериальной гипертонии у женщин с абдоминальным ожирением в постменопаузе: роль маркеров воспалительной реакции, лептина и женских половых гормонов в патогенезе ригидности сосудистой стенки / К.С. Авдеева, Т.И. Петелина, Л.И. Гапон и др. // Сибирский медицинский журнал. – 2019. – Т. 34, № 3. – С. 103 – 113.
28. Особенности факторов риска, течения инфаркта миокарда и тактики ведения пациентов молодого возраста по данным двух госпитальных регистров / О.Л. Барбараш и др. // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2020. – Т. 16, № 2. – С. 250 – 257.
29. Особенности липидного спектра и уровень С-реактивного белка у профессиональных водителей автотранспортных средств / Л.А. Страхова, С.А. Колесов, В.В. Трошин и др. // Здоровье населения и среда обитания. – 2016. – № 3 (276). – С. 11 – 13.
30. Остроумова, О.Д. Артериальная гипертония на рабочем месте как вариант стресс-индуцированной артериальной гипертонии / О.Д. Остроумова, А.И. Кочетков // Терапевтический архив. – 2018. – Т. 90, № 9. – С. 123 – 132.
31. Панова, Е.И. Ассоциированная с ожирением патология: частота, характер и некоторые механизмы формирования / Е.И. Панова, О.В. Мартышина, В.А. Данилов // Современные технологии в медицине. – 2013. – Т. 5, № 2. – С. 108 – 115.
32. Пархоменко, А. Н. Патофизиология острого тромбоза в венечных артериях сердца: представления о патогенезе острого коронарного синдрома / А.Н. Пархоменко // Український кардіологічний журнал. – 2002. – №. 3. – С. 4-14.
33. Периодические медицинские осмотры как эффективный этап всеобщей диспансеризации населения / С.Г. Дордина, Ю.П. Евлашко, М.А. Марсагишвили и др. // Медицина труда и промышленная экология. – 2017. – № 8. – С. 55 – 59.
34. Распространенность ишемической болезни сердца (по эпидемиологическим критериям) и ее ассоциации с липидными и нелипидными факторами риска в популяции 25-45 лет Новосибирска / Ю.И. Рагино, Н.А. Кузьминых, Л.В. Щербакова и др. // Российский кардиологический журнал. – 2019. – № 6. – С. 78 – 84.
35. Распространенность повышенного уровня С-реактивного белка и его ассоциации с традиционными факторами риска и заболеваемостью у жителей Российской Федерации (по данным исследования ЭССЕ-РФ) / С.Е. Евстифеева, С.А. Шальнова, А.Д. Деев и др. //

- Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2014. – Т. 10, №. 6. – С. 597 – 605.
36. Рекомендации экспертов Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома второй пересмотр // Практическая медицина. – 2010. - № 44. – С. 81 – 101.
  37. Решетников, О. В. Инфекции, воспаление и атеросклероз / О.В. Решетников, С.А. Курилович, Ю.П. Никитин // Атеросклероз. – 2019. – Т. 15, №. 2. – С. 78-88.
  38. Российский статистический ежегодник. 2020: Стат. сб. / П.В. Малков и др. – М.: Росстат, 2020. – 700 с.
  39. Ротарь, О.П. Сосудистое старение в концепциях EVA и SUPERNOVA: непрерывный поиск повреждающих и протективных факторов / О.П. Ротарь, К.М. Толкунова // Артериальная гипертензия. – 2020. – Т. 26, № 2. – С. 133 – 145.
  40. Сахарный диабет 2 типа у взрослых. Клинические рекомендации 2019. // Сахарный диабет. – 2020. – Т. 23, № 2S. – С. 4 – 102.
  41. С-реактивный белок как показатель риска сердечно-сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом 2-го типа и его коррекция / Р.И. Стрюк, М.И. Свиридова, А.М. Мкртумян и др. // Клиническая медицина. – 2016. – Т. 94, № 9. – С. 683 – 687.
  42. С-реактивный белок. / А.В. Наумов, Л.Т. Арцименя, Е.Ю. Биндич и др. // Журнал ГрГМУ. – 2010. – Т. 32, № 4. – С. 3 – 11.
  43. Структурно-функциональная морфология реакции «острой фазы» печени при экспериментальной гиперхолестеринемии / В.А. Нагорнев, Л.С. Косицкая, В.С. Рабинович и др. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 1998. – Т. 125, № 4. – С. 460 – 464.
  44. Типовые патологические процессы как основа патогенеза болезней различной этиологии: монография / В.М. Попков, Н.П. Чеснокова, В.В. Моррисон и др. – Саратов: Изд-во Саратов. гос. мед. ун-та, 2017. – 540 с.
  45. Трошин, В.В. Особенности использования результатов периодических медицинских осмотров при планировании профилактических мероприятий / В.В. Трошин, И.А. Умнягина, Н.В. Владыко // Медицина труда и промышленная экология. – 2019. – Т. 59, №. 9. – С. 773-774.
  46. Трошин, В. В. Возможность исследования жесткости сосудистой стенки при периодических медицинских осмотрах для выявления групп риска по сердечно-сосудистой патологии / В.В. Трошин, В.Д. Федотов // Здоровье населения и среда обитания. – 2017. – № 6 (291). – С. 22 – 24.
  47. Роль периодических медицинских осмотров в профилактике профессиональных и соматических заболеваний / Г.А. Фадеев, Р.В. Гарипова, Е.В. Архипов и др. // Вестник

- современной клинической медицины. – 2019. – Т. 12, № 4. – С. 99 – 105.
48. Чистик, Т. Омоложение инфарктов миокарда и инсультов: современные методы профилактики / Т. Чистик // Артериальная гипертензия. – 2016. – Т. 4, № 48. – С. 57 – 62.
  49. Шевченко, О.П. Белки острой фазы воспаления /О.П. Шевченко // Лаборатория. – 1996. - № 1. – С. 3–6.
  50. Щепин, О. П. Роль диспансеризации в снижении заболеваемости населения / О.П. Щепин // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2015. – Т. 23, № 1. – С. 3 – 7.
  51. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR) / M.F. Piepoli, A.W. Hoes, S. Agewall et al. // European Heart Journal. – 2016. – Vol. 37, N 29. – P. 2315 – 2381.
  52. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension / B. Williams, G. Mancia, W. Spiering et al. // European Heart Journal. – 2018. - № 00. – P. 1 – 98.
  53. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines / D.K. Arnett, R.S. Blumenthal, M.A. Albert et al. // Circulation. – 2019. – Vol. 140, N 11. – P. e596 – e646.
  54. Abdominal adiposity is associated with elevated C-reactive protein independent of BMI in healthy nonobese people / E. Lapice, S. Maione, L. Patti et al. // Diabetes Care. – 2009. – Vol. 32, N 9. – P. 1734 – 1736.
  55. Aday, A.W. Targeting Residual Inflammatory Risk: A Shifting Paradigm for Atherosclerotic Disease / A.W. Aday, P.M. Ridker // Frontiers in Cardiovascular Medicine. – 2019. – Vol. 6, N 16. – P. 1 – 12.
  56. Alberti, K.G. Metabolic syndrome--a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation / K.G. Alberti, P. Zimmet, J. Shaw // Diabetic Medicine. – 2006. – Vol. 23, N 5. – P. 469 – 480.
  57. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2019 / American Diabetes Association // Diabetes Care. – 2019. – Vol. 42 (Suppl 1). – P. S13 - S28.
  58. American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-

- Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine / J.H. Stein, C.E. Korcarz, R.T. Hurst et al. // *Journal of the American Society of Echocardiography*. – 2008. – Vol. 21, N 2. – P. 93 – 111.
59. Antigenic, electrophoretic and binding alterations of human C-reactive protein modified selectively in the absence of calcium / L.A. Potempa, B.A. Maldonado, P. Laurent et al. // *Molecular Immunology*. – 1983. – Vol. 20, N 11. – P. 1165 – 1175.
60. Antiinflammatory properties of hepatic acute phase proteins: preferential induction of interleukin 1 (IL-1) receptor antagonist over IL-1 beta synthesis by human peripheral blood mononuclear cells / H. Tilg, E. Vannier, G. Vachino et al. // *Journal of Experimental Medicine*. – 1993. – Vol. 178, N 5. – P. 1629 – 1636.
61. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease / P.M. Ridker, B.M. Everett, T. Thuren et al. // *New England Journal of Medicine*. – 2017. – Vol. 377, N 12. – P. 1119 – 1131.
62. Association among C-reactive protein, oxidative stress, and traditional risk factors in healthy Japanese subjects / Y. Dohi, H. Takase, K. Sato et al. // *International Journal of Cardiology*. – 2007. – Vol. 115, N 1. – P. 63 – 66.
63. Association between influenza vaccination and reduced risk of brain infarction / P. Lavallée, V. Perchaud, M. Gautier-Bertrand et al. // *Stroke*. – 2002. – Vol. 33, N 2. – P. 513 – 518.
64. Association between CYP2C19\*2/\*3 Polymorphisms and Coronary Heart Disease / Y.Y. Zhang, X. Zhou, W.J. Ji et al. // *Current Medical Science*. – 2019. – Vol. 39, N 1. – P. 44 – 51.
65. Association Between CYP2C19 Loss-of-Function Allele Status and Efficacy of Clopidogrel for Risk Reduction Among Patients With Minor Stroke or Transient Ischemic Attack / Y. Wang, X. Zhao, J. Lin et al. // *JAMA*. – 2016. – Vol. 316, N 1. – P. 70 – 78.
66. Association of CYP2C19\*2 and \*3 genetic variants with essential hypertension in Koreans / D.J. Shin, J. Kwon, A.R. Park et al. // *Yonsei Medical Journal*. – 2012. – Vol. 53, N 6. – P. 1113 – 1119.
67. Association between CYP2C19 gene polymorphisms and lipid metabolism in Chinese patients with ischemic stroke / Y. Bai, R. Huang, L. Wan et al. // *Journal of International Medical Research*. – 2020. – Vol. 48, N 7. – P. 1 – 12.
68. Association of C-reactive protein with carotid atherosclerosis in men and women: the Framingham Heart Study / T.J. Wang, B.H. Nam, P.W. Wilson et al. // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 2002. – Vol. 22, N 10. – P. 1662 – 1667.
69. Association of CYP2C19 and CYP3A5 gene polymorphisms with myocardial infarction / L. Qi, W. Liang, H. Qiao et al. // *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi*. – 2021. – Vol. 38, N 1. – P. 87 – 91.

70. Association of CYP2C19 variants and epoxyeicosatrienoic acids on patients with microvascular angina / T. Akasaka, D. Sueta, Y. Arima et al. // *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*. – 2016. – Vol. 311, N 6. – P. H1409 - H1415.
71. Association of cytochrome P450 2C19 polymorphisms with coronary heart disease risk: A protocol for systematic review and meta analysis / Y. Yang, Y. Zhang, M. Ren et al. // *Medicine (Baltimore)*. – 2020. – Vol. 99, N 50. – P. e23652.
72. Association of dietary patterns, anthropometric measurements, and metabolic parameters with C-reactive protein and neutrophil-to-lymphocyte ratio in middle-aged and older adults with metabolic syndrome in Taiwan: a cross-sectional study / A. Syauqy, C.Y. Hsu, H.H. Rau et al. // *Nutrition Journal*. – 2018. – Vol. 17, N 1. – P. 106 – 118.
73. Association of educational level with inflammatory markers in the Framingham Offspring Study / E.B. Loucks, L.M. Sullivan, L.J. Hayes et al. // *American Journal of Epidemiology*. – 2006. – Vol. 163, N 7. – P. 622 – 628.
74. Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease: meta-analyses of prospective studies / J. Danesh, R. Collins, P. Appleby et al. // *JAMA*. – 1998. – Vol. 279, N 18. – P. 1477 – 1482.
75. Association of influenza vaccination and reduced risk of recurrent myocardial infarction / M. Naghavi, Z. Barlas, S. Siadaty et al. // *Circulation*. – 2000. – Vol. 102, N 25. – P. – 3039 – 3045.
76. Association of physical activity and body mass index with novel and traditional cardiovascular biomarkers in women / S. Mora, I.M. Lee, J.E. Buring et al. // *JAMA*. – 2006. – Vol. 295, N 12. – P. 1412 – 1419.
77. Ballou, S.P. Induction of inflammatory cytokine release from cultured human monocytes by C-reactive protein / S.P. Ballou, G. Lozanski // *Cytokine*. – 1992. – Vol. 4, N 5. – P. 361 – 368.
78. Baseline characteristics of participants in the JUPITER trial, a randomized placebo-controlled primary prevention trial of statin therapy among individuals with low low-density lipoprotein cholesterol and elevated high-sensitivity C-reactive protein / P.M. Ridker, F.A. Fonseca, J. Genest et al. // *American Journal of Cardiology*. – 2007. – Vol. 100, N 11. – P. 1659 – 1664.
79. Biologic markers in reproductive toxicology / National research council (US) Subcommittee on Reproductive and Neurodevelopmental Toxicology. - Washington (DC): National Academies Press (US), 1989. – 420 p.
80. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework / Biomarkers Definitions Working Group // *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. – 2001. – Vol. 69, N 3. – P. 89 – 95.
81. Black, S. The phosphocholine and the polycation-binding sites on rabbit C-reactive protein are structurally and functionally distinct / S. Blak, A. Agrawal, D. Samols // *Molecular Immunology*.

- 2003. – Vol. 39, N 16. – P. 1045 – 1054.
82. Blood markers of inflammation and endothelial dysfunction in cardioembolic stroke: systematic review and meta-analysis / B. Piccardi, D. Giralt, A. Bustamante et al. // *Biomarkers*. – 2017. – Vol. 22, N 3-4. – P. 200 – 209.
83. Brooks, G.C. Relation of C-reactive protein to abdominal adiposity / G.C. Brooks, M.J. Blaha, R.S. Blumenthal // *American Journal of Cardiology*. – 2010. – Vol. 106, N 1. – P. 56 – 61.
84. Calabro, P. Inflammatory cytokines stimulated C-reactive protein production by human coronary artery smooth muscle cells / P. Calabro, J.T. Willerson, E.T. Yeh // *Circulation*. – 2003. – Vol. 108, N 16. – P. 1930 – 1932.
85. Cardiac release of cytokines and inflammatory responses in acute myocardial infarction / F.J. Neumann, I. Ott, M. Gawaz et al. // *Circulation*. – 1995. – Vol. 92, N 4. – P. 748 – 755.
86. Central obesity as a major determinant of increased high-sensitivity C-reactive protein in metabolic syndrome / A.C. Santos, C. Lopes, J.T. Guimarães et al. // *International Journal of Obesity*. – 2005. – Vol. 29, N 12. – P. 1452 – 1456.
87. Chiu, B. Multiple infections in carotid atherosclerotic plaques / B. Chiu // *American Heart Journal*. – 1999. – Vol. 138, N 5. – P. 534 – 536.
88. Cholesterol, C-reactive protein, and cerebrovascular events following intensive and moderate statin therapy / J.L. Mega, D.A. Morrow, C.P. Cannon et al. // *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. – 2006. – Vol. 22, N 1. – P. 71 – 76.
89. Chronic infections and the risk of carotid atherosclerosis: prospective results from a large population study / S. Kiechl, G. Egger, M. Mayr et al. // *Circulation*. – 2001. – Vol. 103, N 8. – P. 1064 – 1070.
90. Clinical relevance of C-reactive protein during follow-up of patients with acute coronary syndromes in the Aggrastat-to-Zocor Trial / D.A. Morrow, J.A. de Lemos, M.S. Sabatine et al. // *Circulation*. – 2006. – Vol. 114, N 4. – P. 281 – 288.
91. Clinical utility of inflammatory markers and advanced lipoprotein testing: advice from an expert panel of lipid specialists / M.H. Davidson, C.M. Ballantyne, T.A. Jacobson et al. // *Journal of Clinical Lipidology*. – 2011. – Vol. 5, N 5. – P. 338 – 367.
92. Community health and prevention: It takes a village to reduce cardiovascular risk! Let us do it together! / E. Bossone, B. Ranieri, E. Coscioni et al. // *European Journal of Preventive Cardiology*. – 2019. – Vol. 26, N 17. – P. 1840 – 1842.
93. Comparative effects of valsartan versus amlodipine on left ventricular mass and reactive oxygen species formation by monocytes in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy / K. Yasunari, K. Maeda K, T. Watanabe et al. // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2004. – Vol. 43, N 11. – P. 2116 – 2123.

94. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events / P.M. Ridker, N. Rifai, L. Rose et al. // *New England Journal of Medicine*. – 2002. – Vol. 347, N 20. – P. 1557 – 1565.
95. Conformational rearrangement in C-reactive protein is required for proinflammatory actions on human endothelial cells / T. Khreiss, L. József, L.A. Potempa et al. // *Circulation*. – 2004. – Vol. 109, N 16. – P. 2016 – 2022.
96. Consumption of Korean foods with high flavonoid contents reduces the likelihood of having elevated c-reactive protein levels: data from the 2015-2017 Korea National Health and Nutrition Examination Survey / D. Ham, S. Jun, M. Kang et al. // *Nutrients*. - 2019. - Vol. 11, N 10. - P. 1 - 16.
97. CYP2C19 variants and epoxyeicosatrienoic acids in patients with microvascular angina / T. Akasaka, D. Sueta, Y. Arima et al. // *International journal of cardiology / Heart & vasculature*. – 2017. – Vol. 15. – P. 15 – 20.
98. Cytochrome P450: Polymorphisms and Roles in Cancer, Diabetes and Atherosclerosis / I. Elfaki, R. Mir, F.M. Almutairi et al. // *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. – 2018. – Vol. 19, N 8. – P. 2057 – 2070.
99. C-Reactive Protein in Atherothrombosis and Angiogenesis / L. Badimon, E. Peña, G. Arderiu et al. // *Frontiers in Immunology*. – 2018. – Vol. 9, N 430. – P. 1 – 7.
100. C-Reactive Protein (CRP) and Leptin Receptor in Obesity: Binding of Monomeric CRP to Leptin Receptor / M. Sudhakar, S. Silambanan, A.S. Chandran et al. // *Frontiers in Immunology*. – 2018. – Vol. 9, N 1167. – P. 1 – 13.
101. C-reactive protein and all-cause mortality in a large hospital-based cohort / C. Marsik, L. Kazemi-Shirazi, T. Schickbauer et al. // *Clinical Chemistry*. – 2008. – Vol. 54, N 2. – P. 343 – 349.
102. C-reactive protein and its associations with cardiometabolic risk factors and echocardiographic indicators of heart failure: results of "Know your heart" study in Arkhangelsk / O.A. Mirolyubova, A.V. Kudryavtsev, E.O. Semchyugova et al. // *Kardiologiya*. – 2020. – Vol. 60, N 9. – P. 68 – 75.
103. C-reactive protein and myocardial infarction / P. Sakkinen, R.D. Abbott, J.D. Curb et al. // *Journal of Clinical Epidemiology*. – 2002. – Vol. 55, N 5. – P. 445 – 451.
104. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease / J. Danesh, J.G. Wheeler, G.M. Hirschfield et al. // *New England Journal of Medicine*. – 2004. – Vol. 350, N 14. – P. 1387 – 1397.
105. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women / P.M. Ridker, C.H. Hennekens, J.E. Buring et al. // *New England Journal of Medicine*.

- 2000. – Vol. 342, N 12. – P. 836 – 843.
106. C-reactive protein and risk of cardiovascular disease in men and women from the Framingham Heart Study / P.W. Wilson, B.H. Nam, M. Pencina et al. // *Archives of Internal Medicine*. – 2005. – Vol. 165, N 21. – P. 2473 – 2478.
107. C-reactive protein and risk of first-ever ischemic and hemorrhagic stroke in a general Japanese population: the Hisayama Study / Y. Wakugawa, Y. Kiyohara, Y. Tanizaki et al. // *Stroke*. – 2006. – Vol. 37, N 1. – P. 27 – 32.
108. C-reactive protein and the 10-year incidence of coronary heart disease in older men and women: the cardiovascular health study / M. Cushman, A.M. Arnold, B.M. Psaty et al. // *Circulation*. – 2005. – Vol. 112, N 1. – P. 25 – 31.
109. C-reactive protein and the acute phase response / H. Gewurz, C. Mold, J. Siegel et al. // *Advances in Internal Medicine*. – 1982. – Vol. 27. – P. 345 – 416.
110. C-reactive protein and the development of the metabolic syndrome and diabetes in middle-aged men / D.E. Laaksonen, L. Niskanen, K. Nyssönen et al. // *Diabetologia*. – 2004. – Vol. 47, N 8. – P. 1403 – 1410.
111. C-reactive protein and the future risk of thromboembolic stroke in healthy men / J.D. Curb, R.D. Abbott, B.L. Rodriguez et al. // *Circulation*. – 2003. – Vol. 107, N 15. – P. 2016 – 2020.
112. C-reactive protein and the risk of developing hypertension / H.D. Sesso, J.E. Buring, N. Rifai et al. // *JAMA*. – 2003. – Vol. 290, N 22. – P. 2945 – 2951.
113. C-reactive protein as a cardiovascular risk factor. More than an epiphenomenon? / W.K. Lagrand, C.A. Visser, W.T. Hermens et al. // *Circulation*. – 1999. – Vol. 100, N 1. – P. 96–102.
114. C-reactive protein as a predictor of infarct expansion and cardiac rupture after a first Q-wave acute myocardial infarction / T. Anzai, T. Yoshikawa, H. Shiraki et al. // *Circulation*. – 1997. – Vol. 96, N 3. – P. 778 – 784.
115. C-reactive protein binds to both oxidized LDL and apoptotic cells through recognition of a common ligand: Phosphorylcholine of oxidized phospholipids / M. K. Chang, C.J. Binder, M. Torzewski et al. // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 2002. – Vol. 99, N 20. – P. 13043 – 13048.
116. C-reactive protein colocalizes with complement in human hearts during acute myocardial infarction / W.K. Lagrand, H.W. Niessen, G.J. Wolbink et al. // *Circulation*. – 1997. – Vol. 95, N 1. – P. 97 – 103.
117. C-reactive protein concentration and incident hypertension in young adults: The CARDIA Study / S.G. Lakoski, D.M. Herrington, D.M. Siscovick et al. // *Archives of Internal Medicine*. – 2006. – Vol. 166, N 3. – P. 345 – 349.
118. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an

- individual participant meta-analysis / S. Kaptoge, E. Di Angelantonio, G. Lowe et al. // *Lancet*. – 2010. – Vol. 375, N 9709. – P. 132 – 140.
119. C-reactive protein decreases interleukin-10 secretion in activated human monocyte-derived macrophages via inhibition of cyclic AMP production / U. Singh, S. Devaraj, M.R. Dasu et al. // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 2006. – Vol. 26, N 11. – P. 2469 – 2475.
120. C-reactive protein downregulates endothelial NO synthase and attenuates reendothelialization in vivo in mice / R. Schwartz, S. Osborne-Lawrence, L. Hahner et al. // *Circulation Research*. – 2007. – Vol. 100, N 10. – P. 1452 – 1459.
121. C-reactive protein enhances LOX-1 expression in human aortic endothelial cells: relevance of LOX-1 to C-reactive protein-induced endothelial dysfunction / L. Li, N. Roumeliotis, T. Sawamura et al. // *Circulation Research*. – 2004. – Vol. 95, N 9. – P. 877 – 883.
122. C-reactive protein frequently colocalizes with the terminal complement complex in the intima of early atherosclerotic lesions of human coronary arteries / J. Torzewski, M. Torzewski, D.E. Bowyer et al. // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 1998. – Vol. 18, N 9. – P. 1386 – 1392.
123. C-reactive protein impairs hepatic insulin sensitivity and insulin signaling in rats: role of mitogen-activated protein kinases / L. Xi, C. Xiao, R.H. Bandsma et al. // *Hepatology*. – 2011. – Vol. 53, N 1. – P. 127 – 135.
124. C-reactive protein in the prediction of cardiovascular and overall mortality in middle-aged men: a population-based cohort study / D.E. Laaksonen, L. Niskanen, K. Nyyssönen et al. // *European Heart Journal*. – 2005. – Vol. 26, N 17. – P. 1783 – 1789.
125. C-reactive protein is an independent predictor of risk for the development of diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study / D.J. Freeman, J. Norrie, M.J. Caslake et al. // *Diabetes*. – 2002. – Vol. 51, N 5. – P. 1596 – 1600.
126. C-reactive protein is associated with subclinical epicardial coronary calcification in men and women: the Framingham Heart Study / T.J. Wang, M.G. Larson, D. Levy et al. // *Circulation*. – 2002. – Vol. 106, N 10. – P. 1189 – 1191.
127. C-reactive protein levels and coronary artery disease incidence and mortality in apparently healthy men and women: the EPIC-Norfolk prospective population study 1993-2003 / S.M. Boekholdt, C.E. Hack, M.S. Sandhu et al. // *Atherosclerosis*. – 2006. – Vol. 187, N 2. – P. 415 – 422.
128. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy / P.M. Ridker, C.P. Cannon, D. Morrow et al. // *New England Journal of Medicine*. – 2005. – Vol. 352, N 1. – P. 20 – 28.
129. C-reactive protein mediates protection from lipopolysaccharide through interactions with Fc gamma R / C. Mold, W. Rodriguez, B. Rodic-Polic et al. // *Journal of Immunology*. – 2002. –

- Vol. 169, N 12. – P. 7019 – 7025.
130. C-reactive protein mediates the effect of serum progesterone on obesity for men and postmenopausal women in Henan Rural Cohort Study / L. Nie, D. Wei, P. Liu et al. // *Journal of inflammation research*. – 2021. – Vol. 14. – P. 633 – 644.
  131. C-reactive protein promotes cardiac fibrosis and inflammation in angiotensin II-induced hypertensive cardiac disease / R. Zhang, Y.Y. Zhang, X.R. Huang et al. // *Hypertension*. – 2010. – Vol. 55, N 4. – P. 953 – 960.
  132. C-Reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992 / W. Koenig, M. Sund, M. Fröhlich et al. // *Circulation*. – 1999. – Vol. 99, N 2. – P. 237 – 242.
  133. C-reactive protein, carotid intima-media thickness, and incidence of ischemic stroke in the elderly: the Cardiovascular Health Study / J.J. Cao, C. Thach, T.A. Manolio et al. // *Circulation*. – 2003. – Vol. 108, N 2. – P. 166 – 170.
  134. C-reactive protein, fibrin D-dimer, and risk of ischemic heart disease: the Caerphilly and Speedwell studies / G.D. Lowe, P.M. Sweetnam, J.W. Yarnell et al. // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 2004. – Vol. 24, N 10. – P. 1957 – 1962.
  135. C-reactive protein, interleukin-6, and fibrinogen as predictors of coronary heart disease: the PRIME Study / G. Luc, J.M. Bard, I. Juhan-Vague et al. // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 2003. – Vol. 23, N 7. – P. 1255 – 1261.
  136. C-Reactive Protein: An In-Depth Look into Structure, Function, and Regulation / J. Salazar, M.S. Martínez, M. Chávez-Castillo et al. // *International Scholarly Research Notices*. – 2014. – Vol. 2014. – P. 1 – 11.
  137. C-reactive protein: associations with haematological variables, cardiovascular risk factors and prevalent cardiovascular disease / M. Woodward, A. Rumley, G.D. Lowe et al. // *British Journal of Haematology*. – 2003. – Vol. 122, N 1. – P. 135 – 141.
  138. C-reactive protein: how conformational changes influence inflammatory properties / S.U. Eisenhardt, J.R. Thiele, H. Bannasch et al. // *Cell Cycle*. – 2009. – Vol. 8, N 23. – P. 3885 – 3892.
  139. CRP promotes monocyte-endothelial cell adhesion via Fcγ receptors in human aortic endothelial cells under static and shear flow conditions / S. Devaraj, B. Davis, S.I. Simon et al. // *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. – 2006. – Vol. 291, N 3. – P. 1170 – 1176.
  140. Deep analyses of the associations of a series of biomarkers with insulin resistance, metabolic syndrome, and diabetes risk in nondiabetic middle-aged and elderly individuals: results from a

- Chinese community-based study / S. Fu, P. Ping, L. Luo et al. // *Clinical Interventions in Aging*. – 2016. – Vol. 11. – P. 1531 – 1538.
141. Detection of C-reactive protein, streptolysin O, and anti-streptolysin O antibodies in immune complexes isolated from the sera of patients with acute rheumatic fever / R.C. Gupta, A.K. Badhwar, A.L. Bisno et al. // *Journal of Immunology*. – 1986. – Vol. 137, N 7. – P. 2173 – 2179.
142. Distribution and correlates of C-Reactive protein concentrations among adult US women / E.S. Ford, W.H. Giles, A.H. Mokdad et al. // *Clinical Chemistry*. – 2004. – Vol. 50, N 3. – P. 574 – 581.
143. Distributions of C-reactive protein measured by high-sensitivity assays in apparently healthy men and women from different populations in Europe / A. Imhof, M. Fröhlich, H. Loewel et al. // *Clinical Chemistry*. – 2003. – Vol. 49, N 4. – P. 669 – 672.
144. Do post-transcriptional mechanisms participate in induction of C-reactive protein and serum amyloid A by IL-6 and IL-1? / I. Kushner, S.L. Jiang, D. Zhang et al. // *Annals of the New York Academy of Sciences*. – 1995. – Vol. 762. – P. 102 – 107.
145. Dong, Q. Expression of C-reactive protein by alveolar macrophages / Q. Dong, J.R. Wright // *Journal of Immunology*. – 1996. – Vol. 156, N 12. – P. 4815 – 4820.
146. Effect of statin therapy on C-reactive protein levels: the pravastatin inflammation/CRP evaluation (PRINCE): a randomized trial and cohort study / M.A. Albert, E. Danielson, N. Rifai et al. // *JAMA*. – 2001. – Vol. 286, N 1. – P. 64 – 70.
147. Effects of colchicine on pericardial diseases: a review of the literature and current evidence / S.R. Shah, R. Alweis, S.A. Shah et al. // *Journal of Community Hospital Internal Medicine Perspectives*. – 2016. – Vol. 6, N 3. – P. 1 – 8.
148. Effects of fibrates on C-reactive protein concentrations: a meta-analysis of randomized controlled trials / Y. Hao, H. Zhang, X. Yang et al. // *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. – 2011. – Vol. 50, N 2. – P. 391 – 397.
149. Efficacy and Safety of Low-Dose Colchicine after Myocardial Infarction / J.C. Tardif, S. Kouz, D.D. Waters et al. // *New England Journal of Medicine*. – 2019. – Vol. 381, N 26. – P. 2497 – 2505.
150. Elevated C-reactive protein is a predictor of the development of diabetes in a general Japanese population: the Hisayama Study / Y. Doi, Y. Kiyohara, M. Kubo et al. // *Diabetes Care*. – 2005. – Vol. 28, N 10. – P. 2497 – 2500.
151. Elevated levels of C-reactive protein as a risk factor for metabolic syndrome in Indians / A. Mahajan, A. Jaiswal, R. Tabassum et al. // *Atherosclerosis*. – 2012. – Vol. 220, N 1. – P. 275 – 281.
152. Elevated serum C-reactive protein levels and advanced atherosclerosis in youth / A.W. Zieske,

- R.P. Tracy, C.A. McMahan et al. // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 2005. – Vol. 25, N 6. – P. 1237 – 1243.
153. Elevated serum C-reactive protein levels and early arterial changes in healthy children / M.J. Järvisalo, A. Harmoinen, M. Hakanen et al. // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 2002. – Vol. 22, N 8. – P. 1323 – 1328.
154. Endogenous reproductive hormones and C-reactive protein across the menstrual cycle: the BioCycle Study / A.J. Gaskins, M. Wilchesky, S.L. Mumford et al. // *American Journal of Epidemiology*. – 2012. – Vol. 175, N 5. – P. 423 – 431.
155. Endothelial progenitor cells and cardiovascular homeostasis: clinical implications / G. Pompilio, M.C. Capogrossi, M. Pesce et al. // *International Journal of Cardiology*. – 2009. – Vol. 131, N 2. – P. 156 – 167.
156. Experimental allergic encephalomyelitis is inhibited in transgenic mice expressing human C-reactive protein / A.J. Szalai, S. Nataf, X.Z. Hu et al. // *Journal of Immunology*. – 2002. – Vol. 168, N 11. – P. 5792 – 5797.
157. Fabbri. G. Cardiovascular risk reduction: what do recent trials with rosuvastatin tell us? / G. Fabbri, A.P. Maggioni // *Advances in Therapy*. – 2009. – Vol. 26, N 5. – P. 469 – 487.
158. Ford, E.S. Serum C-reactive protein and self-reported stroke: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey / E.S. Ford, W.H. Giles // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 2000. – Vol. 20, N 4. – P. 1052 – 1056.
159. Generation of C-reactive protein and complement components in atherosclerotic plaques / K. Yasojima, C. Schwab, E.G. McGeer et al. // *American Journal of Pathology*. – 2001. – Vol. 158, N 3. – P. 1039 – 1051.
160. Genetically determined NLRP3 inflammasome activation associates with systemic inflammation and cardiovascular mortality / S.J. Schunk, M.E. Kleber, W. März et al. // *European Heart Journal*. – 2021. – Vol. 42, N 18. – P. 1742 – 1756.
161. Genetic Polymorphism of CYP2C19 gene in the Stanislas cohort. A link with inflammation / C. Bertrand-Thiébaud, H. Berrahmoune, A. Thompson et al. // *Annals of Human Genetics*. – 2008. – Vol. 72, N 2. – P. 178 – 183.
162. Ghose, T. Oswald Avery: the professor, DNA, and the Nobel Prize that eluded him / T. Ghose // *Canadian Bulletin of Medical History*. – 2004. – Vol. 21, N 1. – P. 135 – 144.
163. Hamer, M. The relative influences of fitness and fatness on inflammatory factors / M. Hamer // *Preventive Medicine*. – 2007. – Vol. 44, N 1. – P. 3 – 11.
164. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis

- Society; and International Association for the Study of Obesity / K.G. Alberti, R.H. Eckel, S.M. Grundy // *Circulation*. – 2009. – Vol. 120, N 16. – P. 1640 – 1645.
165. Hattori, Y. Vascular smooth muscle cell activation by C-reactive protein / Y. Hattori, M. Matsumura, K. Kasai // *Cardiovascular Research*. – 2003. – Vol. 58, N 1. – P. 186 – 195.
166. Hormone replacement therapy and increased plasma concentration of C-reactive protein / P.M. Ridker, C.H. Hennekens, N. Rifai et al. // *Circulation*. – 1999. – Vol. 100, N 7. – P. 713 – 716.
167. Human cytochrome P450 epoxygenases: variability in expression and role in inflammation-related disorders / P. Shahabi, G. Siest, U.A. Meyer et al. // *Pharmacology & Therapeutics*. – 2014. – Vol. 144, N 2. – P. 134 – 161.
168. IgM colocalises with complement and C reactive protein in infarcted human myocardium / P.A. Krijnen, C. Ciurana, T. Cramer et al. // *Journal of Clinical Pathology*. – 2005. – Vol. 58, N 4. – P. 382 – 388.
169. Impaired endothelial function in C-reactive protein overexpressing mice / H. Teoh, A. Quan, F. Lovren et al. // *Atherosclerosis*. – 2008. – Vol. 201, N 2. – P. 318 – 325.
170. Increased CRP and Long Term Risk for Cardiovascular Events in Middle Age Men and Women / P.W. Wilson, R.B. D'Agostino, L. Sullivan et al. // *Circulation*. – 2006. – Vol. 114, N 18. – P. 877 – 878.
171. Influence of genetic variations on levels of inflammatory markers of healthy subjects at baseline and one week after clopidogrel therapy; results of a preliminary study / P. Shahabi, G. Siest, B. Herbeth et al. // *International journal of molecular sciences*. – 2013. – Vol. 14, N 8. – P. 16402 – 16413.
172. Inflammation, abdominal obesity, and smoking as predictors of hypertension / L. Niskanen, D.E. Laaksonen, K. Nyssönen et al. // *Hypertension*. – 2004. – Vol. 44, N 6. – P. 859 – 865.
173. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men / P.M. Ridker, M. Cushman, M.J. Stampfer et al. // *New England Journal of Medicine*. – 1997. – Vol. 336, N 14. – P. 973 – 979.
174. Inflammatory biomarkers, hormone replacement therapy, and incident coronary heart disease: prospective analysis from the Women's Health Initiative observational study / A.D. Pradhan, J.E. Manson, J.E. Rossouw et al. // *JAMA*. – 2002. – Vol. 288, N 8. – P. 980 – 987.
175. Inflammatory cytokines and the risk to develop type 2 diabetes: results of the prospective population-based European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Potsdam Study / J. Spranger, A. Kroke, M. Möhlig et al. // *Diabetes*. – 2003. – Vol. 52, N 3. – P. 812 – 817.
176. Inflammatory markers and risk of heart failure in elderly subjects without prior myocardial infarction: the Framingham Heart Study / R.S. Vasan, L.M. Sullivan, R. Roubenoff et al. //

- Circulation. – 2003. – Vol. 107, N 11. – P. 1486 – 1491.
177. Inflammatory markers and the risk of coronary heart disease in men and women / J.K. Pai, T. Pischon, J. Ma et al. // *New England Journal of Medicine*. – 2004. – Vol. 351, N 25. – P. 2599 – 2610.
178. Interleukin-6 enhances insulin secretion by increasing glucagon-like peptide-1 secretion from L cells and alpha cells / H. Ellingsgaard, I. Hauselmann, B. Schuler et al. // *Nature Medicine*. – 2011. – Vol. 17, N 11. – P. 1481 – 1489.
179. Interleukin-6 induces cellular insulin resistance in hepatocytes / J.J. Senn, P.J. Klover, I.A. Nowak et al. // *Diabetes*. – 2002. – Vol. 51, N 12. – P. 3391 – 3399.
180. IL-6 inhibition with ziltivekimab in patients at high atherosclerotic risk (RESCUE): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial / P.M. Ridker, M. Devalaraja, F.M. Baeres et al. // *Lancet*. – 2021. – Vol. 397, N 10289. – P. 2060 – 2069.
181. Irbesartan, an angiotensin receptor blocker, exhibits metabolic, anti-inflammatory and antioxidative effects in patients with high-risk hypertension / I. Taguchi, S. Toyoda, K. Takano et al. // *Hypertension Research*. – 2013. – Vol. 36, N 7. – P. 608 – 613.
182. Jialal, I. C-reactive protein: risk marker or mediator in atherothrombosis / I. Jialal, S. Devaraj, S.K. Venugopal // *Hypertension*. – 2004. – Vol. 44, N 1. – P. 6 – 11.
183. Keevil, B.G. Evaluation of a latex-enhanced immunoturbidimetric assay for measuring low concentrations of C-reactive protein / B.G. Keevil, S.P. Nicholls, E.S. Kilpatrick // *Annals of Clinical Biochemistry*. – 1998. – Vol. 35, N 5. – P. 671 – 673.
184. Koenig, W. C-reactive protein: risk assessment in the primary prevention of atherosclerotic disease. Has the time come for including it in the risk profile? / W. Koenig // *Italian heart journal*. – 2001. – Vol. 2, N 3. – P. 157 – 163.
185. Lipoprotein-associated phospholipase A2, high-sensitivity C-reactive protein, and risk for incident coronary heart disease in middle-aged men and women in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study / C.M. Ballantyne, R.C. Hoogeveen, H. Bang et al. // *Circulation*. – 2004. – Vol. 109, N 7. – P. 837 – 842.
186. Lipoprotein-associated phospholipase A2, high-sensitivity C-reactive protein, and risk for incident ischemic stroke in middle-aged men and women in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study / C.M. Ballantyne, R.C. Hoogeveen, H. Bang et al. // *Archives of Internal Medicine*. – 2005. – Vol. 165, N 21. – P. 2479 – 2484.
187. Longitudinal associations between obesity, inflammation, and the incidence of type 2 diabetes mellitus among US black and white adults in the CARDIA study / S.H. Jackson, A. Bellatorre, T. McNeel et al. // *Journal of Diabetes Research*. – 2020. – Vol. 2020, N 2767393. – P. 1 – 10.
188. Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein. The Cholesterol

- and Recurrent Events (CARE) Investigators / P.M. Ridker, N. Rifai, M.A. Pfeffer et al. // *Circulation*. – 1999. – Vol. 100, N 3. P. 230 – 235.
189. Loss of pentameric symmetry of C-reactive protein is associated with promotion of neutrophil-endothelial cell adhesion / C. Zouki, B. Haas, J.S. Chan et al. // *Journal of Immunology*. – 2001. – Vol. 167, N 9. – P. 5355 – 5361.
190. Low Baseline High-Sensitive C-Reactive Protein is Associated with Coronary Atherosclerosis Regression: Insights from the MILLION Study / K. Sakata, T. Gamou, H. Tada et al. // *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*. – 2019. – Vol. 26, N 5. – P. 442 – 451.
191. Low density lipoprotein and very low density lipoprotein are selectively bound by aggregated C-reactive protein / F.C. de Beer, A.K. Soutar, M.L. Baltz et al. // *Journal of Experimental Medicine*. – 1982. – Vol. 156, N 1. – P. 230 – 242.
192. Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analyses / J. Danesh, P. Whincup, M. Walker et al. // *The BMJ*. – 2000. – Vol. 321, N 7255. – P. 199 – 204.
193. Low-dose colchicine for secondary prevention of cardiovascular disease / S.M. Nidorf, J.W. Eikelboom, C.A. Budgeon et al. // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2013. – Vol. 61, N 4. – P. 404 – 410.
194. Low-Dose Methotrexate for the Prevention of Atherosclerotic Events / P.M. Ridker, B.M. Everett, A. Pradhan et al. // *New England Journal of Medicine*. – 2019. – Vol. 380, N 8. – P. 752 – 762.
195. Low-grade systemic inflammation and the development of type 2 diabetes: the atherosclerosis risk in communities study / B.B. Duncan, M.I. Schmidt, J.S. Pankow et al. // *Diabetes*. – 2003. – Vol. 52, N 7. – P. 1799 – 1805.
196. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice. A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association / T.A. Pearson, G.A. Mensah, R.W. Alexander et al. // *Circulation*. – 2003. – Vol. 107, N 3. – P. 499 – 511.
197. Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004-2006-2011). An update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th watching the risk symposia, at the 13th, 15th and 20th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, Brussels, Belgium, 2006, and Hamburg, Germany, 2011 / P.J. Touboul, M.G. Hennerici, S. Meairs et al. // *Cerebrovascular Diseases*. – 2012. – Vol. 34, N 4. – P. 290 – 296.
198. Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events / P.M. Ridker, N. Rifai, M. Clearfield et al. // *New England Journal of Medicine*. – 2001. – Vol. 344, N 26. – P. 1959 – 1965.

199. Measurement of serum C-reactive protein concentration in myocardial ischaemia and infarction / F.C. de Beer, C.R. Hind, K.M. Fox et al. // *British Heart Journal*. – 1982. – Vol. 47, N 3. – P. 239 – 243.
200. Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1): an overview / S.L. Deshmane, S. Kremlev, S. Amini et al. // *Journal of Interferon and Cytokine Research*. – 2009. – Vol. 29, N 6. – P. 313 – 326.
201. Mortensen, R.F. Regulation of phagocytic leukocyte activities by C-reactive protein / R.F. Mortensen, W. Zhong // *Journal of Leukocyte Biology*. – 2000. – Vol. 67, N 4. – P. 495 – 500.
202. Multicentre, prospective, randomised, open-label, blinded end point trial of the efficacy of allopurinol therapy in improving cardiovascular outcomes in patients with ischaemic heart disease: protocol of the ALL-HEART study / I.S. Mackenzie, I. Ford, A. Walker et al. // *BMJ Open*. – 2016. – Vol. 6, N 9. – P. e013774.
203. Nakayama, S. Inhibitory effect of human C-reactive protein (CRP) on the antibody response in mice to pneumococcal C-polysaccharide / S. Nakayama // *Japanese journal of bacteriology*. – 1984. – Vol. 39, N 5. – P. 809 – 815.
204. Nasermoaddel, A. Gender differences in associations of C-reactive protein with atherosclerotic risk factors and psychosocial characteristics in Japanese civil servants / A. Nasermoaddel, M. Sekine, S. Kagamimori // *Psychosomatic Medicine*. – 2006. – Vol. 68, N 1. – P. 58 – 63.
205. Night shift work and inflammatory markers in male workers aged 20-39 in a display manufacturing company / S.W. Kim, E.C. Jang, S.C. Kwon et al. // *Annals of Occupational and Environmental Medicine*. – 2016. – Vol. 28, N 48. – P. 1 – 9.
206. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis / D.S. Celermajer, K.E. Sorensen, V.M. Gooch et al. // *Lancet*. – 1992. – Vol. 340, N 8828. – P. 1111 – 1115.
207. Obesity-related correlation between C-reactive protein and the calculated 10-y Framingham Coronary Heart Disease Risk Score / O. Rogowski, I. Shapira, S. Toker et al. // *International Journal of Obesity*. – 2005. – Vol. 29, N 7. – P. 772 – 777.
208. Oda, E. Reproducibility of high-sensitivity C-reactive protein as an inflammatory component of metabolic syndrome in Japanese / E. Oda, R. Kawai // *Circulation Journal*. – 2010. – Vol. 74, N 7. – P. 1488 – 1493.
209. Overexpressed nuclear factor-kappaB can participate in endogenous C-reactive protein induction, and enhances the effects of C/EBPbeta and signal transducer and activator of transcription-3 / A. Agrawal, H. Cha-Molstad, D. Samols et al. // *Journal of Immunology*. – 2003. – Vol. 108, N 4. – P. 539 – 547.
210. Parish, W.E. Studies on vasculitis. VII. C-reactive protein as a substance perpetuating chronic

- vasculitis. Occurrence in lesions and concentrations in sera / W.E. Parish // *Clinical Allergy*. – 1976. – Vol. 6, N 6. – P. 543 – 550.
211. Pattern recognition by pentraxins / A. Agrawal, P.P. Singh, B. Bottazzi et al. // *Advances in Experimental Medicine and Biology*. – 2009. – Vol. 653. – P. 98 – 116.
212. Periodontitis in coronary heart disease patients: strong association between bleeding on probing and systemic biomarkers / S.A. Bokhari, A.A. Khan, A.K. Butt et al. // *Journal of Clinical Periodontology*. – 2014. - Vol. 41, N 11. – P. 1048 – 1054.
213. Plasma concentration of C-reactive protein and risk of ischemic stroke and transient ischemic attack: the Framingham study / N.S. Rost, P.A. Wolf, C.S. Kase et al. // *Stroke*. – 2001. – Vol. 32, N 11. – P. 2575 – 2579.
214. Plasma C-reactive protein, but not protein S, VCAM-1, von Willebrand factor or P-selectin, is associated with endothelium dysfunction in coronary artery disease / R. Anderson, A.M. Dart, J. Starr et al. // *Atherosclerosis*. – 2004. – Vol. 172, N 2. – P. 345 – 351.
215. Plasma levels of TNF-alpha and IL-6 are inversely related to cytochrome P450-dependent drug metabolism in patients with congestive heart failure / R.F. Frye, V.M. Schneider, C.S. Frye et al. // *Journal of Cardiac Failure*. – 2002. – Vol. 5, N 5. – P. 315 – 319.
216. Preprocedural serum levels of C-reactive protein predict early complications and late restenosis after coronary angioplasty / A. Buffon, G. Liuzzo, L.M. Biasucci et al. // *Journal of the American College of Cardiology*. – 1999. – Vol. 34, N 5. – P. 1512 – 1521.
217. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group / F. Haverkate, S.G. Thompson, S.D. Pyke et al. // *Lancet*. – 1997. – Vol. 349, N 9050. – P. 462 – 466.
218. Prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women / P.M. Ridker, J.E. Buring, J. Shih et al. // *Circulation*. – 1998. – Vol. 98, N 8. – P. 731 – 733.
219. Prospective study of C-reactive protein in relation to the development of diabetes and metabolic syndrome in the Mexico City Diabetes Study / T.S. Han, N. Sattar, K. Williams et al. // *Diabetes Care*. – 2002. – Vol. 25, N 11. – P. 2016 – 2021.
220. Race and gender differences in C-reactive protein levels / A. Khera, D.K. McGuire, S.A. Murphy et al. // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2005. – Vol. 46, N 3. – P. 464 – 469.
221. Rationale and design of the Further cardiovascular OUtcomes Research with PCSK9 Inhibition in subjects with Elevated Risk trial / M.S. Sabatine, R.P. Giugliano, A. Keech et al. // *American Heart Journal*. – 2016. – Vol. 173. – P. 94 – 101.
222. Reciprocal association of C-reactive protein with adiponectin in blood stream and adipose tissue /

- N. Ouchi, S. Kihara, T. Funahashi et al. // *Circulation*. – 2003. – Vol. 107, N 5. – P. 671 – 674.
223. Relation of C-reactive protein and coronary heart disease in the MRFIT nested case-control study. Multiple Risk Factor Intervention Trial / L.H. Kuller, R.P. Tracy, J. Shaten et al. // *American Journal of Epidemiology*. – 1996. – Vol. 144, N 6. – P. 537 – 547.
224. Relationship of C-reactive protein reduction to cardiovascular event reduction following treatment with canakinumab: a secondary analysis from the CANTOS randomised controlled trial / P.M. Ridker, J.G. MacFadyen, B.M. Everett et al. // *Lancet*. – 2018. – Vol. 391, N 10118. – P. 319 – 328.
225. Relationships of serum high-sensitivity C-reactive protein and body size with insulin resistance in a Japanese cohort / H. Uemura, S. Katsuura-Kamano, M. Yamaguchi et al. // *PLOS One*. – 2017. – Vol. 12, N 6. – P. e0178672.
226. Relative value of inflammatory, hemostatic, and rheological factors for incident myocardial infarction and stroke: the Edinburgh Artery Study / I. Tzoulaki, G.D. Murray, A.J. Lee et al. // *Circulation*. – 2007. – Vol. 115, N 16. – P. 2119 – 2127.
227. Residual adverse changes in arterial endothelial function and LDL oxidation after a mild systemic inflammation induced by influenza vaccination / P. Liuba, E.H. Aburawi, E. Pesonen et al. // *Annals of Medicine*. – 2007. – Vol. 39, N 5. – P. 392 – 399.
228. Residual Inflammatory Risk on Treatment With PCSK9 Inhibition and Statin Therapy / A.D. Pradhan, A.W. Aday, L.M. Rose et al. // *Circulation*. – 2018. – Vol. 138, N 2. – P. 141 – 149.
229. Residual inflammatory risk in coronary heart disease: incidence of elevated high-sensitive CRP in a real-world cohort / A. Peikert, K. Kaier, J. Merz et al. // *Clinical Research in Cardiology*. – 2020. – Vol. 109, N 3. – P. 315 – 323.
230. Restenosis after percutaneous transluminal angioplasty in the femoropopliteal segment: the role of inflammation / M. Schillinger, M. Haumer, G. Schlerka et al. // *Journal of Endovascular Therapy*. – 2001. – Vol. 8, N 5. – P. 477 – 483.
231. Reynolds, G.D. C-reactive protein immunohistochemical localization in normal and atherosclerotic human aortas / G.D. Reynolds, R.P. Vance // *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*. – 1987. – Vol. 111, N 3. – P. 265 – 269.
232. Ridker, P.M. Interleukin-6 Signaling and Anti-Interleukin-6 Therapeutics in Cardiovascular Disease / P.M. Ridker, M. Rane // *Circulation Research*. – 2021. – Vol. 128, N 11. – P. 1728 – 1746.
233. Ridker, P.M. Closing the loop on inflammation and atherothrombosis: why perform the CIRT and CANTOS trials? / P.M. Ridker // *Transactions of the American Clinical and Climatological Association*. – 2013. – Vol. 124. – P. 174 – 190.
234. Rifai, N. Population distributions of C-reactive protein in apparently healthy men and women in

- the United States: implication for clinical interpretation / N. Rifai, P.M. Ridker // *Clinical Chemistry*. – 2003. – Vol. 49, N 4. – P. 666 – 669.
235. Rocha, V.Z. Obesity, inflammation, and atherosclerosis / V.Z. Rocha, P. Libby // *Nature Reviews Cardiology*. – 2009. – Vol. 6, N 6. – P. 399 – 409.
236. Rosuvastatin in the primary prevention of cardiovascular disease among patients with low levels of low-density lipoprotein cholesterol and elevated high-sensitivity C-reactive protein: rationale and design of the JUPITER trial / P.M. Ridker PM, JUPITER Study Group // *Circulation*. – 2003. – Vol. 108, N 19. – P. 2292 – 2297.
237. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein / P.M. Ridker, E. Danielson, F.A. Fonseca et al. // *New England Journal of Medicine*. – 2008. – Vol. 359, N 21. – P. 2195 – 2207.
238. Sethwala, A.M. Combating Inflammation in Cardiovascular Disease / A.M. Sethwala, I. Goh, J.V. Amerena // *Heart, Lung and Circulation*. – 2021. – Vol. 30, N 2. – P 197 – 206.
239. Sex differences in inflammatory markers: what is the contribution of visceral adiposity? / A. Cartier, M. Côté, I. Lemieux et al. // *American Journal of Clinical Nutrition*. – 2009. – Vol. 89, N 5. – P. 1307 – 1314.
240. Sex differences in the relationship between inflammatory and hemostatic biomarkers and metabolic syndrome: British 1958 Birth Cohort / A.R. Rudnicka, A. Rumley, P.H. Whincup et al. // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2011. – Vol. 9, N 12. – P. 2337 – 2344.
241. Sex differences in the impact of CYP2C19 polymorphisms and low-grade inflammation on coronary microvascular disorder / T. Akasaka, S. Hokimoto, D. Sueta et al. // *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. – 2016. – Vol. 310, N 11. – P. H1494 – H1500.
242. Schulte, C. Biomarkers in primary prevention: Meaningful diagnosis based on biomarker scores? / C. Schulte, T. Zeller // *Herz*. – 2020. – Vol. 45, N 1. – P. 10 – 16.
243. Shine, B. Solid phase radioimmunoassays for human C-reactive protein / B. Shine, F.C. de Beer, M.B. Pepys // *Clinica Chimica Acta*. – 1981. – Vol. 117, N 1. – P. 13 – 23.
244. Silva, I.V.G. Effect of different classes of antihypertensive drugs on endothelial function and inflammation / I.V.G. Silva, R.C. de Figueiredo, D.R.A. Rios // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2019. – Vol. 20, N 14. – P. 3458.
245. Singh, P.P. A novel RBP-J kappa-dependent switch from C/EBP beta to C/EBP zeta at the C/EBP binding site on the C-reactive protein promoter / P.P. Singh, B. Voleti, A. Agrawal // *Journal of Immunology*. – 2007. – Vol. 178, N 11. – P. 7302 – 7309.
246. Singh, U. C-reactive protein stimulates myeloperoxidase release from polymorphonuclear cells and monocytes: implications for acute coronary syndromes / U. Singh, S. Devaraj, I. Jialal // *Clinical Chemistry*. – 2009. – Vol. 55, N 2. – P. 361-364.

247. Social networks and inflammatory markers in the Framingham Heart Study / E.B. Loucks, L.M. Sullivan, R.B. D'Agostino et al. // *Journal of Biosocial Science*. – 2006. – Vol. 38, N 6. – P. 835 – 842.
248. Steel, D.M. The major acute phase reactants: C-reactive protein, serum amyloid P component and serum amyloid A protein / D.M. Steel, A.S. Whitehead // *Immunology Today*. – 1994. – Vol. 15, N 2. – P. 81 – 88.
249. Strandberg, T.E. Effect of statins on C-reactive protein in patients with coronary artery disease / T.E. Strandberg, H. Vanhanen, M.J. Tikkanen // *Lancet*. – 1999. – Vol. 353, N 9147. – P. 118 – 119.
250. Suresh, M.V. Interaction of calcium-bound C-reactive protein with fibronectin is controlled by pH: in vivo implications / M.V. Suresh, S.K. Singh, A. Agrawal // *Journal of Biological Chemistry*. – 2004. – Vol. 279, N 50. – P. 52552 – 52557.
251. Synergistic association of high-sensitivity C-reactive protein and body mass index with insulin resistance in non-diabetic adults / G.R. Kim, D.W. Choi, C.M. Nam et al. // *Scientific Reports*. – 2020. – Vol. 10, N 1. – P. 18417.
252. The diabetes mellitus–atherosclerosis connection: The role of lipid and glucose metabolism and chronic inflammation / A. Poznyak, A.V. Grechko, P. Poggio et al. // *International journal of molecular sciences*. – 2020. – Vol. 21, N 5. – P. 1835.
253. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study: design and objectives / The ARIC investigators // *American Journal of Epidemiology*. – 1989. – Vol. 129, N 4. – P. 687 – 702.
254. The effect of nebivolol and ramipril on selected biochemical parameters, arterial stiffness, and circadian profile of blood pressure in young men with primary hypertension: A 12-week prospective randomized, open-label study trial / M. Walczak-Gałęzewska, M. Szulińska, E. Miller-Kasprzak et al. // *Medicine*. – 2018. – Vol. 97, N 30. – P. e11717.
255. The effect of shift work on high sensitivity C-reactive protein level among female workers / H.S. Kwak, H.O. Park, Y.O. Kim et al. // *Annals of Occupational and Environmental Medicine*. – 2019. – Vol. 31, N 1. – P. 1 – 11.
256. The pravastatin inflammation CRP evaluation (PRINCE): rationale and design / M.A. Albert, J. Stagers, P. Chew et al. // *American Heart Journal*. – 2001. – Vol. 141, N 6. – P. 893 – 898.
257. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid a protein in severe unstable angina / G. Liuzzo, L.M. Biasucci, J.R. Gallimore et al. // *New England Journal of Medicine*. – 1994. – Vol. 331, N 7. – P. 417 – 424.
258. The relationship between simple anthropometric indices and C-reactive protein: ethnic and gender differences / S.A. Lear, M.M. Chen, C.L. Birmingham et al. // *Metabolism*. – 2003. – Vol. 52, N 12. – P. 1542 – 1546.

259. Three dimensional structure of human C-reactive protein / A.K. Shrive, G.M. Cheetham, D. Holden et al. // *Nature Structural Biology*. – 1996. – Vol. 3, N 4. – P. 346 – 354.
260. Tillet, W.S. Chemical and immunological properties of a species-specific carbohydrate of pneumococci / W.S. Tillet, W.F. Goebel, O.T. Avery // *Journal of Experimental Medicine*. – 1930. – Vol. 52, N 6. – P. 895 – 900.
261. Transactivation of C-reactive protein by IL-6 requires synergistic interaction of CCAAT/enhancer binding protein beta (C/EBP beta) and Rel p50 / A. Agrawal, H. Cha-Molstad, D. Samols et al. // *Journal of Immunology*. – 2001. – Vol. 166, N 4. – P. 2378 – 2384.
262. Valsartan, blood pressure reduction, and C-reactive protein: primary report of the Val-MARC trial / P.M. Ridker, E. Danielson, N. Rifai et al. // *Hypertension*. – 2006. – Vol. 48, N 1. – P. 73 – 79.
263. Van den Berg, C.W. C-reactive protein-induced in vitro vasorelaxation is an artefact caused by the presence of sodium azide in commercial preparations / C.W. van den Berg, K.E. Taylor, D. Lang // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 2004. – Vol. 24, N 10. – P. 168 – 171.
264. Venugopal, S.K. Macrophage conditioned medium induces the expression of C-reactive protein in human aortic endothelial cells: potential for paracrine/autocrine effects / S.K Venugopal, S. Devaraj, I. Jialal // *American Journal of Pathology*. – 2005. – Vol. 166, N 4. – P.1265 – 1271.
265. Voleti, B. Regulation of basal and induced expression of C-reactive protein through an overlapping element for OCT-1 and NF-kappaB on the proximal promoter / B. Voleti, A. Agrawal // *Journal of Immunology*. – 2005. – Vol. 175, N 5. – P. 3386 – 3390.
266. Voils, S.A. Association between high sensitivity C-reactive protein and metabolic syndrome in subjects completing the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2009-10 / S.A. Voils, R.M. Cooper-DeHoff // *Diabetology and Metabolic Syndrome*. – 2014. – Vol. 8, N 2. – P. 88 – 90.
267. Wang, Z. C-reactive protein and the risk of developing type 2 diabetes in Aboriginal Australians / Z. Wang, W.E. Hoy // *Diabetes Research and Clinical Practice*. – 2007. – Vol. 76, N 1. – P. 37 – 43.
268. Wang, Z., Hoy WE. Population distribution of high sensitivity C-reactive protein values in aboriginal australians: a comparison with other populations / Z. Wang, W.E. Hoy // *Clinical Biochemistry*. – 2006. – Vol. 39, N 3. – P. 277 – 281.
269. Winston, H. Immunoradiometric assay of circulating C-reactive protein: age related values in the adult general population / H. Winston, W. Koenig, M. Frohlich // *Clinical Chemistry*. – 2000. – Vol. 46, N 7. – P. 7934 – 7938.
270. Xiao, L. Inflammation in Hypertension / L. Xiao, D.G. Harrison // *Canadian Journal of*

Cardiology. – 2020. – Vol. 36, N 5. – P. 635 – 647.

271. Zordoky, B.N. Effect of cytochrome P450 polymorphism on arachidonic acid metabolism and their impact on cardiovascular diseases / B.N. Zordoky, A.O. El-Kadi // Pharmacology & Therapeutics. – 2010. – Vol. 125, N 3. – P. 446 – 463.

## ПРИЛОЖЕНИЯ

### Приложение 1. Методика измерения «офисного» АД

Уровень «офисного» АД измеряли с помощью механического тонометра в спокойной обстановке при комфортной температуре воздуха в смотровой комнате. Избегали возможность появления различных внешних воздействий и шума, способных увеличить вариабельность АД пациента и снизить при аускультации чёткость тонов Короткова. Для измерения использовали манжету длиной 35 см и шириной 13 см, в случае окружности плеча более 32 см применяли манжету большого диаметра. Манжету располагали на плече на уровне сердца. Перед регистрацией уровня АД пациент находился в положении сидя на стуле, с не скрещенными расслабленными ногами, после 5-минутного отдыха. Для того, чтобы избежать «аускультативный провал», предварительно измеряли максимальный уровень нагнетания воздуха в манжету. На внутренней поверхности плеча, над локтевой ямкой, в месте максимальной пульсации плечевой артерии, определяемом пальпаторно, располагали стетоскоп, мембрана которого плотно прилегала к поверхности плеча.

Нагнетание воздуха в манжету до максимального уровня выполняли быстро, затем, со скоростью 2 мм рт. ст. в секунду воздух выпускали до появления тонов Короткова, после – с той же скоростью от удара к удару. По делению шкалы при появлении фазы тонов Короткова фиксировали уровень систолического АД. Уровень диастолического АД определяли по отчетливому последнему тону, соответствующему V фазе. В случае, если тоны Короткова продолжались до низких значений или до нуля, диастолическое АД регистрировали по началу IV фазы.

Для выявления асимметрии уровня АД сначала проводили однократное измерение на каждой руке, затем выполняли еще два измерения на руке с большими цифрами АД через каждые 2 минуты после того, как воздух полностью был выпущен. Среднее значение из двух последних измерений принимали как конечную цифру, которая и фиксировалась в карте пациента.