

Погосова Н. В.¹, Юферева Ю. М.¹, Качанова Н. П.², Метельская В. А.³,
Колтунов И. Е.⁴, Воронина В. П.³, Мазаев А. П.⁵, Арутюнов А. А.¹, Выгодин В. А.³

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

² ГБУЗ «Городская поликлиника №180» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

³ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия

⁴ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (РУДН), Москва, Россия

⁵ ГБУЗ Московской области «Одинцовская центральная районная больница», Московская область, Россия

РАЗРАБОТКА АЛГОРИТМА ДИАГНОСТИКИ ДОКЛИНИЧЕСКОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА У ПАЦИЕНТОВ ИЗ ГРУППЫ ВЫСОКОГО РИСКА РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

<i>Цель исследования</i>	Разработка нового диагностического подхода к выявлению доклинического атеросклероза у лиц с высоким и очень высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).
<i>Материал и методы</i>	Проведено поперечное одномоментное исследование с участием 52 пациентов (62% мужчин) 40–65 лет (средний возраст $54,6 \pm 8,0$ года) с высоким и очень высоким суммарным риском развития ССЗ (5–9 и $\geq 10\%$ по шкале SCORE соответственно). Определялись традиционные факторы риска (ФР) развития ССЗ (отягощенный по ССЗ семейный анамнез, избыточная масса тела/ожирение и абдоминальное ожирение, курение, артериальная гипертония, сахарный диабет). Всем пациентам проводились мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) с контрастированием и расчетом индекса кальцификации коронарных артерий, проба с физической нагрузкой, дуплексное сканирование сонных артерий с оценкой толщины интимы-медии, определялись лодыжечно-плечевой индекс, жесткость сосудистой стенки с помощью отечественного аппарата «Ангиоскан», показатели липидного состава крови (общий холестерин, холестерин липопротеинов высокой и низкой плотности, триглицериды, апо-А1, апо-В), глюкоза, высокочувствительный С-реактивный белок и фибриноген. Для оценки психологического статуса пациентов использовалась Госпитальная шкала тревоги и депрессии, для выявления типа личности D – опросник DS-14.
<i>Результаты</i>	В соответствии с данными МСКТ пациенты были разделены на 2 группы: с наличием стенозов и/или кальцинатов коронарных артерий (n=21) и интактными артериями (n=31). При проведении однофакторного анализа были установлены достоверные ассоциации субклинического поражения коронарных артерий (наличие кальцинатов и/или стенозов) по данным МСКТ с очень высоким риском развития ССЗ ($\geq 10\%$ по шкале SCORE), длительным течением артериальной гипертонии (≥ 5 лет), длительным приемом антигипертензивной терапии и повышенной жесткостью сосудистой стенки (скорость пульсовой волны ≥ 10 м/с). Для проведения многофакторного линейного регрессионного анализа были разработаны и проанализированы 26 моделей. Определена наиболее информативная многофакторная линейная регрессионная модель (величины коэффициента детерминации регрессии R-square=0,3443; общая значимость модели p=0,0008, чувствительность 63% и специфичность 80%).
<i>Заключение</i>	Разработанная многофакторная линейная регрессионная модель позволяет с высокой степенью вероятности предполагать наличие субклинического атеросклероза коронарных артерий у пациентов с высоким и очень высоким риском развития ССЗ. Это доступный, несложный в использовании метод, который можно применять в повседневной клинической практике для улучшения стратификации риска развития ССЗ, что позволит выбрать наиболее рациональную лечебно-профилактическую тактику, направленную на предотвращение сердечно-сосудистых осложнений.
<i>Ключевые слова</i>	Доклинический атеросклероз; высокий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний; факторы риска
<i>Для цитирования</i>	Pogosova N.V., Yufereva Y.M., Kachanova N.P., Metelskaya V.A., Koltunov I.Y., Voronina V.P., Mazaev A.P., Arutyunov A.A., Vygodin V.A. Prediction of Subclinical Coronary Atherosclerosis in Patients with High and Very High Cardiovascular Risk. <i>Kardiologiya</i> . 2020;60(2):75–82. [Russian: Погосова Н. В., Юферева Ю. М., Качанова Н. П., Метельская В. А., Колтунов И. Е., Воронина В. П., Мазаев А. П., Арутюнов А. А., Выгодин В. А. Разработка алгоритма диагностики доклинического атеросклероза у пациентов из группы высокого риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. <i>Кардиология</i> . 2020;60(2):75–82]
<i>Автор для переписки</i>	Погосова Нана Вачиковна. E-mail: nanapogosova@gmail.com

Атеросклероз лежит в основе сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), которые вносят основной вклад в структуру сердечно-сосудистой смертности – ишемической болезни сердца (ИБС) и цереброваскулярных заболеваний (ЦВБ). До развития клинических проявлений атеросклероз имеет длительную бессимптомную фазу, в течение которой формирование атеросклеротических поражений находится в начальной стадии, и степень сужения коронарных и периферических сосудов не достигает гемодинамической значимости. В этой стадии развитие заболевания может быть в существенной степени замедлено путем проведения активных профилактических мероприятий, что особенно важно для пациентов с высоким и очень высоким риском развития ССЗ.

С целью оценки риска развития ССЗ применяются различные калькуляторы риска. Среди наиболее часто используемых – шкала SCORE (оценка 10-летнего риска смерти от сердечно-сосудистых осложнений – ССО), шкала ASCVD (оценка 10-летнего риска смерти от ИБС и ЦВБ), Фрамингемская шкала FRS (оценка 10-летнего риска развития инфаркта миокарда или коронарной смерти). Пациенты с риском SCORE $\geq 5\%$, ASCVD $\geq 20\%$, FRS $\geq 20\%$, а также с сахарным диабетом (СД) и хронической болезнью почек умеренной и тяжелой стадии относятся к категории лиц с высоким риском развития ССО, и у них должны своевременно проводиться вмешательства, направленные на изменение образа жизни и коррекцию факторов риска (ФР) развития ССЗ, в том числе медикаментозными методами [1].

В соответствии с действующими европейскими [2] и национальными [1] рекомендациями по профилактике ССЗ в нашей стране с целью стратификации риска развития фатальных ССО используется шкала SCORE. С помощью данной шкалы проводится оценка суммарного риска развития ССЗ, который рассчитывается с учетом пола, возраста, статуса курения, уровней систолического артериального давления (САД) и общего холестерина (ХС). Полученное результирующее значение представляет собой выраженную в процентах вероятность смерти от ССЗ в течение ближайших 10 лет. При этом в значительном числе случаев фактический риск развития ССЗ может быть выше расчетного по шкале SCORE, в частности, когда у пациента имеются другие ФР развития ССЗ, не входящие в шкалу SCORE, например, избыточная масса тела, абдоминальное ожирение (АО), низкая физическая активность, психосоциальные ФР, чрезмерное употребление алкоголя, анамнез преждевременного развития ССЗ у ближайших родственников и др. В связи с этим, с одной стороны, продолжается работа над совершенствованием калькуляторов риска (в том числе шкалы SCORE с вве-

дением в нее дополнительных параметров), с другой, активно изучаются различные маркеры, сопряженные с высоким риском развития клинических проявлений атеросклероза и его осложнений.

В последнее десятилетие появился ряд новых маркеров атеросклероза (биохимических, структурных, функциональных, генетических), но до сих пор нет единого мнения относительно целесообразности их широкого использования в клинической практике, поскольку их прогностическая значимость неясна [3–7]. Среди маркеров неинвазивной диагностики субклинического атеросклероза одним из наиболее надежных считается уровень кальцификации коронарных артерий (КА), который тесно связан с риском развития ССО [8]. Другие известные маркеры – толщина интимы–медии (ТИМ) сонных артерий и скорость пульсовой волны (СПВ), отражающая жесткость артерий, демонстрируют низкую предиктивную значимость [9]. По оценкам экспертов, применение циркулирующих биомаркеров, отражающих различные патофизиологические механизмы развития атерогенеза, может привести лишь к незначительному улучшению прогнозирования ССЗ [4].

Ограниченная прогностическая ценность перечисленных маркеров атеросклероза свидетельствует об актуальности изучения мультимаркерного подхода для более точной оценки риска развития ССЗ. Так, в отечественном исследовании для оценки поражения КА был предложен интегрированный биомаркер i-BIO, включающий следующие параметры: пол, уровень триглицеридов, высокочувствительного С-реактивного белка (вч-СРБ), фибриногена, адипонектина, глюкозы, ТИМ, количество атеросклеротических бляшек и степень поражения сонных артерий [10]. Аналогичные подходы используются и в других исследованиях, рассматривающих различные комбинации биохимических, генетических и визуальных маркеров – Framingham Heart Study, Malmo Diet and Cancer Study, MORGAN, Cardiovascular Health Study [11–13].

Однако даже при интегральном подходе большинство маркеров демонстрирует ограниченную эффективность в отношении ранней диагностики атеросклероза [14] и не используется широко в клинической практике, хотя это важно как с клинической, так и с экономической точки зрения. Благодаря более точной и персонализированной оценке категории пациентов с высоким риском развития клинических проявлений атеросклероза можно, например, избежать избыточного и, напротив, недостаточного назначения медикаментозной, в частности, гиполлипидемической терапии.

Таким образом, проведенный анализ свидетельствует об актуальности дальнейшего изучения подходов к диагностике доклинического атеросклероза. Этой цели и посвящена настоящая работа.

Материал и методы

Проведено поперечное одномоментное исследование с участием 52 пациентов в возрасте от 40 до 65 лет, имеющих высокий и очень высокий суммарный риск развития ССЗ в отсутствие клинических проявлений атеросклероза. Оценку абсолютного суммарного риска развития ССЗ проводили с применением шкалы SCORE для европейских стран с высоким уровнем сердечно-сосудистой смертности. К категории низкого риска развития ССЗ относили лиц с оценками по шкале SCORE <1%, умеренного 1–4%, высокого 5–9%, очень высокого $\geq 10\%$ [1, 2]. Пациенты с СД автоматически рассматривались как лица с высоким/очень высоким риском (в зависимости от степени протеинурии) [1, 2].

Критериями исключения служили любые клинические проявления атеросклероза, хронические заболевания в стадии декомпенсации, тяжелые психические расстройства, наркотическая или алкогольная зависимость.

После подписания пациентом информированного согласия заполнялась регистрационная карта, включающая основные демографические (пол, возраст) и клинические характеристики, информацию об имеющихся у пациента ФР развития ССЗ – курении, преждевременном развитии ИБС и ЦВБ у ближайших родственников (в возрасте моложе 55 лет у мужчин и моложе 65 лет у женщин), наличии артериальной гипертензии – АГ (уровни САД и диастолического артериального давления – ДАД, характер антигипертензивной терапии – АГТ).

У всех участников регистрировали рост, массу тела, окружность талии (ОТ). Наличие избыточной массы тела констатировали при индексе массы тела (ИМТ) $25,0\text{--}29,9\text{ кг/м}^2$, ожирения – при $\geq 30\text{ кг/м}^2$. ОТ $\geq 94\text{ см}$ у мужчин и $\geq 80\text{ см}$ у женщин расценивали как АО, а $\geq 102\text{ см}$ у мужчин или $\geq 88\text{ см}$ у женщин – выраженное АО. «Офисную» частоту сердечных сокращений (ЧСС) определяли в покое дважды на лучевой артерии по количеству ударов пульса за 1 мин. Вычисляли средний результат двух измерений.

С целью оценки психосоциальных ФР развития ССЗ все пациенты заполняли Госпитальную шкалу тревоги и депрессии [15], 8–10 баллов по подшкалам тревоги (HADS-A) и депрессии (HADS-D) расценивали как субклиническую, ≥ 11 баллов – клинически выраженную тревожную или депрессивную симптоматику. Опросник DS-14 использовали для определения типа личности D, который диагностировали при оценках ≥ 10 баллов по обеим шкалам (негативной возбудимости и социального ингибирования) [16].

Образцы венозной крови брали натощак для определения уровней общего холестерина ХС, ХС липопротеинов высокой плотности (ЛВП), триглицеридов (ТГ), ХС липопротеинов низкой плотности (ЛНП) с расчетом

по формуле Фридвальда, аполипопротеинов (апо) А1 и В, глюкозы и вч-СРБ. Оценку проводили на автоматическом биохимическом анализаторе ARCHITECT plus c8000. Гиперхолестеринемию диагностировали при уровне ОХС $\geq 5,0\text{ ммоль/л}$, гипергликемию – уровне глюкозы крови натощак $\geq 6,1\text{ ммоль/л}$, гипертриглицеридемию – уровне ТГ в крови $\geq 1,7\text{ ммоль/л}$. ХС ЛВП считали пониженным при $\leq 1,0\text{ ммоль/л}$ у мужчин и $\leq 1,2\text{ ммоль/л}$ у женщин. Уровень апоА1 расценивали как пониженный при $\leq 1,2\text{ мг/дл}$ у мужчин и $\leq 1,4\text{ мг/дл}$ у женщин, а апоВ считали повышенным при $\geq 80\text{ мг/дл}$ у пациентов с очень высоким риском развития ССЗ и $\geq 100\text{ мг/дл}$ – высоким риском. Уровень вч-СРБ расценивали как повышенный при $\geq 2\text{ мг/л}$. Исследование уровня фибриногена в крови выполняли с помощью автоматического коагулометра ACL Elite 8/9/10000 System. Уровень фибриногена считали повышенным при $\geq 4\text{ г/л}$.

Дуплексное сканирование (ДС) сонных артерий с оценкой ТИМ проводили ультразвуковым сканером Haio XG в В-режиме с применением линейного датчика 8 МГц. ДС общих сонных артерий (ОСА), их бифуркаций, внутренних сонных артерий, подключичных артерий проводили в трех продольных сечениях с помощью прямого, латерального и заднего доступов, а также в поперечном сечении. ТИМ на уровне бифуркации ОСА $>0,9\text{ мм}$ считали патологической [1]. Атеросклеротическую бляшку определяли как очаговое утолщение сосудистой стенки более чем на 50% в сравнении с другими участками стенки сосуда или как локальное увеличение ТИМ ОСА на уровне бифуркации $\geq 1,5\text{ мм}$ с протрузией его в просвет сосуда.

Жесткость сосудистой стенки оценивали с помощью определения СПВ и измерения индекса аугментации (ИА). Для этого применяли отечественный диагностический аппаратно-программный комплекс «Ангиоскан-01». В качестве пороговой использовали СПВ $>10\text{ м/с}$ [17]. ИА рассчитывался автоматически по записи кривой давления на сонной артерии как отношение отраженной волны (давления аугментации) к пульсовому АД.

Оценку состояния коронарного русла и индекса коронарного кальция проводили методом мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) на компьютерном томографе Siemens Somatom Sensation с контрастированием, что позволило провести количественную оценку кальциноза КА, а также оценить объем и плотность участков кальцификации. При этом применяли методику А. Agatston [18, 19], в основе которой лежит количественный расчет коэффициента ослабления рентгеновского излучения, выражающийся в единицах Хаунсфилда. Использовали следующую интерпретацию коронарного кальциевого индекса (ККИ): ККИ <10 соответствует минимальной кальцификации КА, 11–99 –

умеренной, 100–400 – повышенной и >400 – распространенной кальцификации.

Статистический анализ полученных данных проводили в системе SAS (Statistical Analysis System) с применением стандартных алгоритмов вариационной статистики. Для оценки вероятности обнаружения коронарного атеросклероза и его выраженности применяли расчет многофакторных линейных регрессионных моделей для разных комбинаций прогнозирующих признаков – количественных, ранговых и бинарных факторов, причем значимость последних предварительно оценивали с помощью однофакторного анализа риска для соответствующих таблиц сопряженности. В каждой изучаемой группе пациентов шансом считалось отношение частот наличия и отсутствия исследуемого признака. Пороговый уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

Результаты

Участники исследования были разделены на 2 группы в зависимости от наличия или отсутствия стенозов и кальцинозов КА по данным МСКТ. В 1-ю группу был включен 21 пациент, у которого были выявлены стенозы и/или кальцинозы КА, во 2-ю группу вошли 32 пациента с интактными КА.

На основании ККИ (индекса Агатстона) пациенты 1-й группы были разделены следующим образом: минимальная кальцификация отмечалась у 33,3%, умеренная – у 19,1% и повышенная – у 19,1%. Распространенная кальцификация не была зарегистрирована ни у одного пациента. У 28,6% пациентов 1-й группы были выявлены стенозы КА без кальцификации. Таким образом, результаты МСКТ свидетельствуют о субклиническом поражении КА у пациентов 1-й группы.

В табл. 1 представлены демографические характеристики и основные ФР развития ССЗ у пациентов с поражением КА и без такового по данным МСКТ. Как видно, группы были сопоставимы по основным демографическим (пол, возраст, доля лиц старше 60 лет) характеристикам и частоте выявления традиционных ФР (курение, избыточная масса тела и ожирение, гиперхолестеринемия, АГ и СД).

Обращает внимание, что в группе пациентов с доклиническим атеросклерозом КА была достоверно выше доля пациентов с очень высоким риском развития ССЗ ($\geq 10\%$) по данным шкалы SCORE (42,9% против 16,1%; $p < 0,05$). Несмотря на практически равную долю пациентов с АГ в обеих группах (57,1 и 54,8% соответственно), в 1-й группе была достоверно больше доля лиц с длительным анамнезом АГ (≥ 5 лет) и большей длительностью медикаментозной АГТ. Среди пациентов с доклиническим поражением КА была больше доля лиц с бо-

лее высокой ЧСС в покое ($87,20 \pm 13,70$ уд/мин против $77,20 \pm 10,40$ уд/мин; $p < 0,01$).

С помощью стандартного однофакторного анализа риска на основе соответствующих таблиц сопряженности была проведена оценка статистической значимости ассоциаций между наличием доклинического атеросклероза, подтвержденного с помощью МСКТ с контрастированием, и ряда традиционных и психосоциальных ФР, а также биохимических и морфофункциональных маркеров атеросклероза. Для этого был выполнен расчет отношения шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ) развития субклинических атеросклеротических изменений КА в зависимости от наличия наиболее вероятных признаков, выявленных при комплексном обследовании пациентов с высоким риском развития ССЗ. При этом учитывались

Таблица 1. Клинико-демографические характеристики пациентов с субклиническим атеросклерозом КА и интактными сосудами

Характеристика	1-я группа (субклинический атеросклероз КА)	2-я группа (интактные КА)	p
Мужчины, %	38,10	61,29	нд
Возраст, годы	$56,29 \pm 8,87$	$53,87 \pm 7,50$	нд
Возраст ≥ 60 лет, %	42,9	29,0	нд
Основные ФР развития ССЗ			
курение, %	14,3	22,6	нд
избыточная масса тела и/или ожирение (ИМТ ≥ 25 кг/м ²), %	80,7	66,7	нд
ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м ²), %	28,6	19,4	нд
абдоминальное ожирение, %	90,5	70,9	нд
выраженное абдоминальное ожирение, %	52,4	41,4	нд
отягощенная наследственность по ССЗ, %	47,6	22,6	нд
АГ, %	57,1	54,8	нд
Длительность АГ, годы	$5,43 \pm 5,84$	$3,32 \pm 5,66$	нд
Длительность АГ ≥ 5 лет, %	47,62	12,9	<0,01
Длительный прием медикаментозной АГТ, %	61,9	29,0	<0,05
ЧСС в покое, уд/мин	$87,20 \pm 13,70$	$77,20 \pm 10,40$	<0,01
Сахарный диабет 2-го типа, %	14,3	3,2	нд
Прием гиполипидемической терапии, %	14,3	9,7	нд
Очень высокий ССР ($\geq 10\%$ шкале SCORE), %	42,9	16,1	<0,05
Очень высокий ССР ($\geq 10\%$ по шкале SCORE) с учетом ХС ЛВП, %	23,8	9,7	нд

Данные представлены в виде среднее \pm СО, если не указано другое. КА – коронарные артерии; АГ – артериальная гипертония; АГТ – антигипертензивная терапия; ИМТ – индекс массы тела; СО – стандартное отклонение; ФР – факторы риска; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ЧСС – частота сердечных сокращений; ХС – холестерин; ЛВП – липопротеины высокой плотности, ССР – сердечно-сосудистый риск, нд – недостоверно.

Таблица 2. Ассоциации традиционных и психосоциальных ФР развития ССЗ с наличием доклинического поражения КА у пациентов с высоким риском развития ССЗ по данным регрессионного анализа

Показатель	ОШ	95% ДИ	р
Мужской пол	0,39	От 0,12 до 1,21	нд
Возраст ≥ 60 лет	1,83	От 0,57 до 5,86	нд
Очень высокий риск ($\geq 10\%$ по шкале SCORE)	3,9	От 1,07 до 14,16	0,04
Отягощенная по преждевременному развитию ССЗ у ближайших родственников наследственность	3,12	От 0,94 до 10,36	нд
АГ	1,10	От 0,36 до 3,36	нд
Длительный прием АГТ, %	3,97	От 1,23 до 12,84	0,02
Длительность АГ ≥ 5 лет	6,14	От 1,53 до 23,79	0,007
АО (ОТ у женщин ≥ 80 см, у мужчин ≥ 94 см)	3,89	От 0,75 до 20,25	нд
Избыточная масса тела и/или ожирение (ИМТ ≥ 25 кг/м ²)	2,02	От 0,54 до 7,61	нд
Ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м ²)	1,67	От 0,45 до 6,12	нд
Курение	0,57	От 0,13 до 2,52	нд
Сахарный диабет 2-го типа	5,00	От 0,48 до 51,77	нд
Психосоциальные факторы риска			
Тип личности D	3,73	От 0,82 до 17,09	нд
Отрицательная аффективность	3,00	От 0,88 до 10,23	нд
Социальное ингибирование	3,20	От 0,87 до 11,75	нд
Клинически выраженная Тревожная симптоматика	1,56	От 0,28 до 8,57	нд
Клинически выраженная Депрессивная симптоматика	0,73	От 0,06 до 8,55	нд

АГ – артериальная гипертония; АГТ – антигипертензивная терапия; АО – абдоминальное ожирение; ДИ – доверительный интервал; ИМТ – индекс массы тела; КА – коронарные артерии; ОТ – окружность талии; ОШ – отношение шансов; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ФР – факторы риска; нд – недостоверно; SCORE – Systematic COronary Risk Evaluation.

и оценивались наиболее прогностически и диагностически значимые ФР развития атеросклеротического поражения ККА (табл. 2, 3).

Согласно данным, представленным в табл. 2, у пациентов с очень высоким риском развития ССЗ ($\geq 10\%$) по данным шкалы SCORE вероятность наличия доклинического атеросклероза КА в 4 раза выше, чем у лиц с интактными КА (ОШ 3,9 при 95% ДИ от 1,07 до 14,16; $p < 0,04$). Это еще раз подтверждает, что шкала SCORE является одним из самых эффективных и надежных инструментов для оценки степени риска развития ССЗ.

Обращает внимание, что одним из наиболее прогностически значимых маркеров доклинического атеросклероза оказалась АГ. При длительности АГ ≥ 5 лет вероятность наличия у пациентов доклинического атеросклероза в 6 раз, а при длительном приеме АГТ – в 4 раза (ОШ 6,14 при 95% ДИ от 1,53 до 23,79; $p = 0,007$ и ОШ 3,97 при 95% ДИ от 1,23 до 12,84; $p = 0,02$ соответственно) выше, чем у лиц с непораженными КА. Установлена достаточно близкая к статистической достоверности ассоциация отягощенного семейного анамнеза по раннему развитию ССЗ у родственников первой линии с риском развития доклинического атеросклероза (ОШ 3,12 при 95% ДИ от 0,94 до 10,36; $p = 0,06$).

Среди традиционных ФР развития ССЗ отмечалась ассоциация АО с развитием субклинического атеросклероза у пациентов с высоким риском развития ССЗ, которая, однако, не достигла статистической значимости (ОШ 3,89 при 95% ДИ от 0,75 до 20,25; $p = 0,08$).

При проведении исследования нам не удалось выявить статистически значимых ассоциаций между основными психосоциальными ФР (клинически выраженная тревожная или депрессивная симптоматика) и наличием доклинического атеросклероза.

Среди биохимических маркеров (см. табл. 3) атеросклероза близкую к статистической достоверности ассоциацию с наличием субклинического атеросклероза продемонстрировал пониженный уровень ХС ЛВП (ОШ 2,67 при 95% ДИ от 0,82 до 8,68; $p < 0,1$).

Необходимо отметить, что при оценке эффективности инструментальных методов обследования, применяемых для диагностики доклинического атеросклероза, с результатами МСКТ ассоциировались данные, полученные при оценке жесткости сосудистой стенки. СПВ ≥ 10 м/с в 3,8 раза повышает риск наличия субклинического поражения КА (ОШ 3,79 при 95% ДИ от 0,92 до 15,67; $p < 0,05$).

Таким образом, при проведении однофакторного анализа риска были установлены достоверные ассоциации субклинического поражения КА (наличие кальцинатов и/или стенозов) по данным МСКТ со следующими факторами:

1. Очень высокий риск развития ССЗ ($\geq 10\%$ по шкале SCORE);
2. Длительное течение АГ (≥ 5 лет);
3. Длительный прием АГТ;
4. Повышенная жесткость сосудистой стенки (СПВ ≥ 10 м/с).

При проведении многофакторного линейного регрессионного анализа в режиме максимального прироста коэффициента детерминации регрессионной модели (Maximum R-square Improvement) были разработаны и проанализированы 26 моделей. Каждая модель

Таблица 3. Ассоциации некоторых биохимических и структурных маркеров с наличием доклинического поражения КА у пациентов с высоким риском развития ССЗ по данным регрессионного анализа

Биохимический маркер	ОШ	95% ДИ	р
Гиперхолестеринемия ($\geq 5,0$ ммоль/л)	1,15	От 0,24 до 5,45	нд
Пониженный уровень ХС ЛВП (≤ 1 ммоль/л у мужчин и $\leq 1,2$ ммоль/л у женщин)	2,67	От 0,82 до 8,68	нд
Повышенный уровень аполипопротеина В	0,34	От 0,04 до 3,26	нд
Гипертриглицеридемия (более 1,7 ммоль/л)	1,5	От 0,47 до 4,86	нд
Повышенный уровень фибриногена	2,11	От 0,49 до 9,02	нд
Жесткость сосудистой стенки (СПВ ≥ 10 м/с)	3,79	От 0,92 до 5,67	<0,05

СПВ – скорость пульсовой волны; ДИ – доверительный интервал; КА – коронарные артерии; ОШ – отношение шансов; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ХС ЛВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; нд – недостоверно.

включала различные комбинации из 4 следующих прогнозирующих переменных: высокий и очень высокий риск развития ССЗ по шкале SCORE ($\geq 5\%$ и $\geq 10\%$, соответственно), отягощенный по ССЗ семейный анамнез, длительное (≥ 5 лет) течение АГ, степень максимального САД в анамнезе, прием гиполипидемической терапии, прием гипотензивной и гиполипидемической терапии, ЧСС в покое, АО, тип личности D, а также два его компонента по отдельности (отрицательная аффективность и социальное ингибирование), оценка пациентом состояния своего здоровья в целом, повышенный уровень вч-СРБ, наличие гипо-альфа-холестеринемии, повышенная жесткость сосудистой стенки при СПВ ≥ 10 м/с, атеросклеротическая бляшка (ТИМ в бифуркации ОСА справа или слева $\geq 1,5$ мм).

Все расчеты линейного регрессионного анализа основывались на вычислении, сравнении и оценке статистической достоверности ролей отдельных прогнозирующих признаков по результатам соответствующих вариантов дисперсионного анализа (ANOVA), автоматически интегрированных в процедуру вычислений. Поскольку дисперсионный анализ относится к непараметрическим методам статистического анализа, примененный метод расчетов позволил совместить в рамках конкретных проверяемых регрессионных моделей показатели, относящиеся к разным типам (т. е. измеряемые как по разным интервальным шкалам, так и по порядковым шкалам, а также и бинарные показатели).

Таблица 4. Вклад отдельных показателей в многофакторную линейную регрессионную модель диагностики доклинического атеросклероза

Показатель модели	Парциальные р (коэффициент фактора в модели)	Критерий Фишера	Р
Высокий и очень высокий риск развития ССЗ (≥ 5 баллов по шкале SCORE)	0,23	3,78	0,06
Повышенный уровень вч-СРБ (≥ 2 мг/л)	0,54	4,57	0,04
ЧСС	0,02	10,44	0,002
Отягощенный по преждевременному развитию ССЗ семейный анамнез	0,31	5,68	0,02

вч-СРБ – высокочувствительный С-реактивный белок; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ССР – сердечно-сосудистый риск; ЧСС – частота сердечных сокращений; SCORE – Systematic COronary Risk Evaluation.

Наиболее информативной линейной регрессионной моделью с учетом коэффициента детерминации регрессии (R-square) оказалась такая, в которую входило сочетание следующих показателей.

Многофакторная линейная регрессионная модель диагностики доклинического атеросклероза:

Доклинический атеросклероз КА, подтвержденный на МСКТ = $-1,576 + 0,234 \times$ высокий и очень высокий риск по шкале SCORE ($\geq 5\%$) + $0,541 \times$ вч-СРБ (≥ 2 мг/л) + $0,015 \times$ ЧСС (уд/мин) + $0,311 \times$ анамнез ранних ССЗ у ближайших родственников; *высокая вероятность доклинического атеросклероза при индивидуальном показателе $> 0,5$.*

При этом интегральная статистическая значимость всей приведенной модели составила $p=0,0008$. Итоговая объясняющая способность регрессионной модели (коэффициент детерминации) оказалась равной $R\text{-square} = 0,3443$, а это означает, что использование данного регрессионного уравнения позволяет объяснить 34,43% индивидуальной вариабельности прогнозируемого показателя – доклинического атеросклероза КА – на основе измерения индивидуальных значений 4 показателей: наличия или отсутствия высокого или очень высокого риска развития ССЗ ($\geq 5\%$ по шкале SCORE), повышенного уровня вч-СРБ, отягощенного семейного анамнеза раннего развития ССЗ и ЧСС в покое у конкретного пациента. Вклад отдельных показателей в линейную регрессионную модель представлен в табл. 4.

Если у пациента расчетная величина прогнозируемого с помощью многомерной линейной регрессии бинарного показателя превышала значение 0,5 (т. е. середину интервала между фактически измеряемыми числовыми значениями «0» и «1»), это свидетельствовало о высокой степени вероятности наличия у него субклинического поражения КА. Именно по такому пороговому критерию количественные расчетные значения затем трансформировались в бинарный прогнозируемый итоговый показатель (как наиболее вероятный прогноз для указанного пациента), а после этого бинарные результаты сопоставлялись с реально наблюдаемыми данными о наличии/отсутствии субклинического поражения КА. Это позволило стандартным способом рассчитать общую информативность выбранной линейной многомерной регрессионной модели, включая параметры ее интегральной чувствительности и специфичности. При этом оказалось, что разработанный алгоритм диагностики наличия/отсутствия доклинического атеросклероза позволяет с чувствительностью 63% выявлять пациентов с наличием субклинического коронарного атеросклероза и со специфичностью 80% исключать пациентов, не имеющих доклинического поражения КА.

Обсуждение

В настоящее время прогнозирование риска развития ССЗ основывается на хорошо изученных традиционных ФР развития ССЗ, таких как возраст, пол, уровень артериального давления, уровень ХС, статус курения и т. д. Все эти показатели заложены в хорошо зарекомендовавшую себя шкалу SCORE, которая считается «золотым стандартом» для определения суммарного риска развития ССЗ [1, 2]. В то же время в значительной части случаев шкала SCORE, как и другие калькуляторы риска, может недооценивать имеющийся у пациентов риск развития ССЗ. Очевидно, что для улучшения точности его прогнозирования требуется учитывать дополнительные ФР развития ССЗ и маркеры атеросклероза.

В нашем исследовании разработана многофакторная линейная регрессионная модель диагностики доклинического атеросклероза, которая с достаточно высокой чувствительностью и специфичностью позволяет определять наличие у пациента субклинического атеросклеротического поражения КА.

В исследовании показано, какие именно факторы должны в первую очередь учитываться у пациентов с высоким риском при их обследовании, направленном на раннее доклиническое выявление атеросклеротического поражения сосудистого русла. Из всей совокупности традиционных и психосоциальных ФР развития ССЗ, биохимических маркеров и показателей неинвазивных инструментальных исследований, в итоговую модель, помимо высокого риска по шкале SCORE ($\geq 5\%$), вошли повы-

шенный уровень вч-СРБ (≥ 2 мг/л), уровень ЧСС в покое и анамнез ранних ССЗ у ближайших родственников.

Следует отметить, что в новом калькуляторе риска Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации сердца (ACC/AHA) – шкале ASCVD – среди 5 дополнительных ФР, учитываемых при принятии решения о лечении, имеются 2 показателя, включенные и в разработанный нами алгоритм, а именно отягощенный по преждевременному развитию ССЗ (у мужчин моложе 55 лет и у женщин моложе 65 лет) семейный анамнез и повышенный уровень вч-СРБ (≥ 2 мг/л).

Необходимо отметить, что МСКТ КА с контрастированием является одной из наиболее информативных, но в то же время одной из самых дорогостоящих методик, оценивающих наличие доклинического атеросклероза. Помимо высокой стоимости, необходимо учитывать и немалую лучевую нагрузку на пациента, которая в среднем за исследование составляет 1 мЗв. По этим причинам МСКТ не может рассматриваться как диагностический метод первой линии для выявления субклинического поражения КА на больших контингентах пациентов.

В то же время определение показателей, включенных в разработанную нами регрессионную модель диагностики доклинического атеросклероза, вполне осуществимо на поликлиническом этапе. Сбор семейного анамнеза по преждевременному развитию ССЗ и определение ЧСС в покое являются стандартными процедурами на осмотре у врача, определение уровня ОХС также является общепринятым тестом, проводимом при каждом профилактическом осмотре. Единственный показатель, который выбивается из этого ряда повседневных обследований, – определение уровня вч-СРБ. Однако временные затраты на проведение анализа и его стоимость не сопоставимы с таковыми для МСКТ КА.

Очевидно, в клинической практике может использоваться следующий алгоритм диагностики доклинического атеросклероза:

- 1) выделение категории пациентов с высоким и очень высоким риском развития ССЗ ($>5\%$ по шкале SCORE);
- 2) оценка риска доклинического атеросклероза с использованием представленной регрессионной модели у пациентов с высоким и очень высоким риском развития ССЗ ($>5\%$ по шкале SCORE);
- 3) у пациентов с высоким риском наличия доклинического атеросклероза (показатель $>0,5$ по данным регрессионной модели) проведение наиболее активных профилактических мероприятий с целью предотвращения прогрессирования заболевания и развития ССО, при необходимости проведение дополнительных обследований (в том числе МСКТ, оценка выраженности каротидного атеросклероза и др.).

Заключение

В аспекте своевременной диагностики субклинического атеросклероза предложен диагностический алгоритм, подразумевающий поэтапный подход с учетом ограниченной целесообразности широкого использования дорогостоящих методов диагностики (мультиспиральная компьютерная томография) и выделением диагностического набора хорошо известных и менее затратных обследований, с высокой степенью вероятности прогнозирующих наличие у пациента доклинического атеросклеротического поражения сосудов. В настоящем исследовании разработана многофакторная линейная регрессионная модель диагно-

стики доклинического атеросклероза. Это доступный, несложный в использовании метод, который можно применять в повседневной клинической практике, в том числе на поликлиническом уровне, для улучшения стратификации риска, что позволит выбрать наиболее эффективную тактику проведения лечебно-профилактических мероприятий у пациентов с высоким и очень высоким риском с точки зрения предотвращения сердечно-сосудистых осложнений.

Авторами не заявлен конфликт интересов.

Статья поступила 20.08.19

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Boytsov S.A., Pogosova N.V., Bubnova M.G., Drapkina O.M., Gavrilo-va N.E., Yeganyan R.A. et al. Cardiovascular prevention 2017. National guidelines. Russian Journal of Cardiology. 2018;23(6):7–122. [Russian: Бойцов С.А., Погосова Н.В., Бубнова М.Г., Драпкина О.М., Гаврилова Н.Е., Егянян Р.А. и др. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2018;23(6):7–122]. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-6-7-122
- Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL et al. 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). European Heart Journal. 2016;37(29):2315–81. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw106
- Helfand M, Buckley DI, Freeman M, Fu R, Rogers K, Fleming C et al. Emerging Risk Factors for Coronary Heart Disease: A Summary of Systematic Reviews Conducted for the U.S. Preventive Services Task Force. Annals of Internal Medicine. 2009;151(7):496–507. DOI: 10.7326/0003-4819-151-7-200910060-00010
- Khot UN. Prevalence of Conventional Risk Factors in Patients With Coronary Heart Disease. JAMA. 2003;290(7):898–904. DOI: 10.1001/jama.290.7.898
- Vasan RS. Biomarkers of Cardiovascular Disease: Molecular Basis and Practical Considerations. Circulation. 2006;113(19):2335–62. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.482570
- Schlendorf KH, Nasir K, Blumenthal RS. Limitations of the Framingham risk score are now much clearer. Preventive Medicine. 2009;48(2):115–6. DOI: 10.1016/j.ypmed.2008.12.002
- Steyerberg EW, Vickers AJ, Cook NR, Gerds T, Gonen M, Obuchowski N et al. Assessing the Performance of Prediction Models: A Framework for Traditional and Novel Measures. Epidemiology. 2010;21(1):128–38. DOI: 10.1097/EDE.0b013e3181c30fb2
- Langlois MR. Laboratory approaches for predicting and managing the risk of cardiovascular disease: postanalytical opportunities of lipid and lipoprotein testing. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. 2012;50(7):1169–81. DOI: 10.1515/cclm-2011-0636
- Wang TJ, Gona P, Larson MG, Tofler GH, Levy D, Newton-Cheh C et al. Multiple Biomarkers for the Prediction of First Major Cardiovascular Events and Death. New England Journal of Medicine. 2006;355(25):2631–9. DOI: 10.1056/NEJMoa055373
- Melander O. Novel and Conventional Biomarkers for Prediction of Incident Cardiovascular Events in the Community. JAMA. 2009;302(1):49–57. DOI: 10.1001/jama.2009.943
- Blankenberg S, Zeller T, Saarela O, Havulinna AS, Kee F, Tunstall-Pedoe H et al. Contribution of 30 Biomarkers to 10-Year Cardiovascular Risk Estimation in 2 Population Cohorts: The MONICA, Risk, Genetics, Archiving, and Monograph (MORGAM) Biomarker Project. Circulation. 2010;121(22):2388–97. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.901413
- Wang TJ. Assessing the Role of Circulating, Genetic, and Imaging Biomarkers in Cardiovascular Risk Prediction. Circulation. 2011;123(5):551–65. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.912568
- Metelskaya V.A., Gavrilo N.E., Yarovaya E.A., Boytsov S.A. An integrative biomarker: opportunities for non-invasive diagnostics of coronary atherosclerosis. Russian Journal of Cardiology. 2017;22(6):132–8. [Russian: Метельская В.А., Гаврилова Н.Е., Яровая Е.А., Бойцов С.А. Интегрированный биомаркер: возможности неинвазивной диагностики коронарного атеросклероза. Российский кардиологический журнал. 2017;22(6):132–8]. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-6-132-138
- Pogosova N.V., Yufereva Yu.M., Kachanova N.P., Metelskaya V.A., Koltunov I.Y., Voronina V.P. et al. An exploration of potential approaches to improve the diagnosis of subclinical atherosclerosis in patients with high cardiovascular risk. Kardiologiya. 2019;59(11S):53–62. [Russian: Погосова Н.В., Юферева Ю.М., Качанова Н.П., Метельская В.А., Колтунов И.Е., Воронина В.П. и др. Поиск возможных подходов к диагностике доклинического атеросклероза у лиц с высоким сердечно-сосудистым риском. Кардиология. 2019;59(11S): 53–62]. DOI: 10.18087/cardio.n471
- Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. Acta Psychiatrica Scandinavica. 1983;67(6):361–70. PMID: 6880820
- Denollet J. DS14: Standard Assessment of Negative Affectivity, Social Inhibition, and Type D Personality. Psychosomatic Medicine. 2005;67(1):89–97. DOI: 10.1097/01.psy.0000149256.81953.49
- Van Bortel LM, Laurent S, Boutouyrie P, Chowienczyk P, Cruickshank JK, De Backer T et al. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. Journal of Hypertension. 2012;30(3):445–8. DOI: 10.1097/HJH.0b013e32834fa8b0
- Silber S. Comparison of spiral and electron beam tomography in the evaluation of coronary calcification in asymptomatic persons. International Journal of Cardiology. 2002;82(3):297–8. DOI: 10.1016/S0167-5273(01)00627-1
- Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M, Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. Journal of the American College of Cardiology. 1990;15(4):827–32. DOI: 10.1016/0735-1097(90)90282-T