

Мельников И. С.<sup>1,2</sup>, Козлов С. Г.<sup>1</sup>, Погорелова О. А.<sup>1</sup>, Трипотень М. И.<sup>1</sup>, Сабурова О. С.<sup>1</sup>, Хамчиева Л. Ш.<sup>1</sup>, Автаева Ю. Н.<sup>1</sup>, Зверева М. Д.<sup>1</sup>, Прокофьева Л. В.<sup>1</sup>, Кузнецова Т. В.<sup>1</sup>, Гусева О. А.<sup>1</sup>, Балахонова Т. В.<sup>1,3</sup>, Габбасов З. А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е. И. Чазова» Минздрава России, Россия

<sup>2</sup> ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Институт медико-биологических проблем РАН», Москва, Россия

<sup>3</sup> ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

## Мономерная форма С-реактивного белка в оценке резидуального воспалительного риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с субклиническим атеросклерозом сонных артерий

|                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|---------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Цель                | Изучение связи уровня мономерной формы С-реактивного белка (мСРБ) в плазме крови с прогрессированием бессимптомного атеросклероза сонных артерий у пациентов с умеренным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) по шкале SCORE.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Материал и методы   | В исследование вошли 80 мужчин и женщин в возрасте $53,1 \pm 5,8$ года, относящихся к категории умеренного риска развития ССЗ по шкале SCORE с уровнем холестерина (ХС) липопротеидов низкой плотности (ЛНП) $2,7\text{--}4,8$ ммоль/л и бессимптомным гемодинамически незначимым (сужение $<50\%$ просвета сосуда) атеросклерозом сонных артерий по данным ультразвукового исследования. Всем пациентам назначалась терапия аторвастатином для достижения уровня ХС ЛНП $<2,6$ ммоль/л. По завершении семилетнего срока наблюдения было выполнено ультразвуковое исследование сонных артерий и измерен уровень высокочувствительного С-реактивного белка (вч-СРБ) и мСРБ.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Результаты          | Уровень ХС ЛНП $<2,6$ ммоль/л был достигнут у всех пациентов. Прогрессирование атеросклероза, определяемое по увеличению числа атеросклеротических бляшек (АСБ) сонных артерий, наблюдалось у 45 (56%) пациентов. Уровень мСРБ по итогам наблюдения в течение 7 лет был выше в группе пациентов с прогрессированием атеросклероза сонных артерий, тогда как уровень вч-СРБ не различался у пациентов обеих групп. Установлена связь повышенного уровня мСРБ с динамикой показателей «атеросклеротической нагруженности»: числом АСБ, суммарной высотой АСБ, толщиной интимы–медии (ТИМ). У пациентов с уровнем мСРБ, медиана которого составила $5,2 [3,3; 7,1]$ мкг/л и выше, прирост среднего числа АСБ и суммарной высоты АСБ был существенно выше, чем у пациентов с уровнем мСРБ ниже медианы (в 3,9 и 2,7 раза соответственно), а отношение шансов прогрессирования бессимптомного атеросклероза сонных артерий составило 5,5 (95% доверительный интервал – ДИ $2,1\text{--}14,6$ ; $p=0,001$ ). ROC-анализ показал, что в прогнозировании прогрессирования бессимптомного атеросклероза сонных артерий уровень вч-СРБ не имел прогностической ценности ( $p=0,16$ ), в то время как для мСРБ площадь характеристической кривой (AUC) составила $0,75 \pm 0,056$ (95% ДИ $0,64\text{--}0,86$ ; $p=0,001$ ). |
| Заключение          | Уровень мСРБ в плазме крови был статистически значимо выше у пациентов с увеличением числа АСБ по итогам семилетнего наблюдения, чем у пациентов без увеличения их числа. Повышенный уровень мСРБ может свидетельствовать о повышенном воспалительном риске развития ССЗ.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Ключевые слова      | Мономерная форма С-реактивного белка; мСРБ; вч-СРБ; резидуальный воспалительный риск; атеросклероз сонных артерий                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Для цитирования     | Melnikov I.S., Kozlov S.G., Pogorelova O.A., Tripoten M.I., Saburova O.S., Khamchieva L.S. et al. Monomeric form of C-reactive protein in the assessment of the residual inflammatory cardiovascular risk in patients with subclinical carotid atherosclerosis. <i>Kardiologiia</i> . 2022;62(7):24–30. [Russian: Мельников И.С., Козлов С.Г., Погорелова О.А., Трипотень М.И., Сабурова О.С., Хамчиева Л.Ш. и др. Мономерная форма С-реактивного белка в оценке резидуального воспалительного риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с субклиническим атеросклерозом сонных артерий. <i>Кардиология</i> . 2022;62(7):24–30]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Автор для переписки | Габбасов Зуфар Ахнафович. E-mail: <a href="mailto:zufargabbasov@yandex.ru">zufargabbasov@yandex.ru</a>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

Среди основных мер, направленных на предотвращение возникновения и прогрессирования атеросклероза, большое значение имеет снижение уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП). В ряде крупных рандомизированных клинических исследований на фоне интенсивной гиполипидемической терапии удалось добиться существенного снижения уровня ХС ЛНП, в отдельных группах пациентов – до экстремально низких значений. Однако частота развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) снижалась меньше ожидаемого [1]. Риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и их осложнений, остающийся несмотря на агрессивную гиполипидемическую терапию и коррекцию других модифицируемых факторов риска, носит название резидуального риска развития ССЗ [2, 3]. Одним из основных видов этого риска является резидуальный «воспалительный» риск, связанный с длительным поддержанием субклинического воспаления в атеросклеротических бляшках (АСБ) [2, 3].

Резидуальный «воспалительный» риск определяют по уровню в крови С-реактивного белка (СРБ), измеренному высокочувствительным тестом (вч-СРБ),  $\geq 2,0$  мг/л [2]. Регистрируемый при измерении вч-СРБ уровень СРБ отражает концентрацию в плазме крови пентамерной формы СРБ (пСРБ), синтезируемой в печени при стимуляции провоспалительными цитокинами, преимущественно интерлейкином-6 (ИЛ-6) [2]. В местах локального воспаления пСРБ взаимодействует с поврежденными мембранами клеток и их микрочастиц, а также с окисленными липопротеидами, подвергаясь диссоциации до мономерной формы (мСРБ) [4]. После диссоциации мСРБ остается преимущественно связанным с клеточными мембранами и обнаруживается, в том числе, в АСБ [5], в которых преимущественно локализуется в липидном ядре, вокруг новых микрососудов, в местах скопления макрофагов, Т-клеток и гладкомышечных клеток [6]. мСРБ обладает провоспалительными свойствами, стимулируя синтез провоспалительных цитокинов ИЛ-8, ИЛ-6, поляризацию макрофагов и Т-клеток по провоспалительному фенотипу, стимулирует неоангиогенез [7].

Исследование мСРБ как биомаркера воспаления может дать новую диагностическую и прогностическую информацию. Клинических исследований по оценке уровня мСРБ как биомаркера воспаления, позволяющего прогнозировать риск развития ССЗ, до настоящего времени не проводилось.

## Цель

Изучение связи уровня мономерной формы С-реактивного белка в плазме крови с прогрессированием бессимптомного атеросклероза сонных артерий у пациентов с умеренным риском развития ССЗ по шкале SCORE.

## Материал и методы

В исследование вошли 80 мужчин и женщин в возрасте 40–65 лет, относящихся к категории умеренного риска развития ССЗ по шкале SCORE, с уровнем ХС ЛНП 2,7–4,8 ммоль/л и бессимптомным гемодинамически незначимым (сужение  $<50\%$  просвета сосуда) атеросклерозом сонных артерий по данным ультразвукового исследования (УЗИ).

В исследование не включали пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), транзиторными ишемическими атаками и острым нарушением мозгового кровообращения в анамнезе, симптоматическим атеросклерозом периферических артерий, атеросклерозом сонных и периферических артерий, сужающим их просвет  $\geq 50\%$ , аневризмой аорты, сахарным диабетом 1-го и 2-го типов, семейной гиперхолестеринемией, артериальной гипертонией, хронической болезнью почек (со снижением скорости клубочковой фильтрации  $<60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> по MDRD и/или уровнем креатинина в сыворотке крови  $>150$  мкмоль/л), уровнем ХС ЛНП  $\geq 4,9$  ммоль/л и  $\leq 2,6$  ммоль/л, уровнем триглицеридов  $>4,5$  ммоль/л, подъемом активности аланинаминотрансферазы и/или аспартатаминотрансферазы в 3 раза и более относительно верхней границы нормы, риском развития ССЗ по шкале SCORE  $\geq 5\%$ , хроническими воспалительными заболеваниями, в том числе аутоиммунного генеза, со злокачественными новообразованиями, аллергической сенсibilизацией организма, получавших гиполипидемическую терапию в предшествующие 12 мес, имеющих противопоказания к приему статинов.

У пациентов, соответствующих критериям включения, оценивали суммарный риск развития ССЗ по шкале SCORE, выполняли анализ показателей липидного обмена и УЗИ сонных артерий. Включенным в исследование пациентам назначали терапию аторвастатином с подбором индивидуальной дозы для достижения целевого уровня ХС ЛНП  $<2,6$  ммоль/л. Пациенты наблюдались кардиологом в течение 7 лет с ежегодной консультацией наблюдающего врача и контролем показателей липидного обмена. По завершении периода наблюдения всем пациентам выполняли повторное УЗИ сонных артерий, определяли липидный состав крови, уровень вч-СРБ и мСРБ в плазме крови. В связи с тем что гемодинамически значимого стеноза сонных артерий по итогам наблюдения у пациентов выявлено не было, прогрессированием атеросклероза считали увеличение числа АСБ [8]. Пациентов делили на группы с прогрессированием и без прогрессирования атеросклероза сонных артерий. По уровню мСРБ пациентов делили на группы с уровнем мСРБ ниже медианы и с уровнем мСРБ, равным и выше медианы.

УЗИ сонных артерий было выполнено на ультразвуковой системе iU-22 линейным датчиком с диапазоном рабочих частот от 3 до 9 МГц с применением сканирования

в В-режиме, цветового картирования потока в энергетическом и скоростном режимах. Все исследования выполнялись одним оператором. Количественную оценку АСБ выполняли на всем протяжении общей сонной артерии (ОСА), внутренней сонной артерии (ВСА), бифуркации ОСА с обеих сторон (всего 6 артериальных сегментов). АСБ в сонной артерии считали локальное образование, выступающее в просвет артерии как минимум на 0,5 мм или на величину, равную 50% от величины окружающей толщины интимы-медии (ТИМ), или локальное образование с увеличением ТИМ >1,5 мм [9]. Вычисляли суммарное число всех АСБ и суммарную высоту АСБ в 6 исследуемых сегментах. ТИМ измеряли по задней стенке дистальных сегментов обеих ОСА на расстоянии 1 см проксимальнее бифуркации. ТИМ определяли как расстояние между границей интима-просвет сосуда и границей медиа-адвентиция. С каждой стороны выполняли 3 измерения передним и латеральным доступом. По максимальному из 6 средних значений, полученных при трех последовательных измерениях прямым и трех последовательных измерениях латеральным доступом, рассчитывали ТИМ правой и левой ОСА. Усредненную ТИМ рассчитывали как полусумму ТИМ правой и левой ОСА.

Кровь для исследования брали из локтевой вены утром натощак после 12-часового голодания в пробирку, содержащую 3,8% цитрат натрия в соотношении 1 часть антикоагулянта к 9 частям крови. Бедную тромбоцитами плазму получали центрифугированием крови при 2000 g в течение 20 мин при комнатной температуре. Уровень мСРБ в плазме крови измеряли согласно разработанному нами методу [10] с помощью функциональных полистироловых микросфер BD Cytometric Bead Array, конъюгированных с моноклональными антителами к мСРБ клона 8C8. В качестве проявочных антител использовали конъюгированные с FITC поликлональные антитела к СРБ клона GANCRP. Исследования выполняли на проточном цитофлуориметре BD FACSCanto II, сбор и обработку информации проводили с помощью программы FACSDiva.

Вариабельность уровня мСРБ изучена с помощью разработанного способа у первых 20 пациентов, включенных в исследование, за 12 мес до окончания семилетнего периода наблюдения и по окончании наблюдения. Средний уровень мСРБ за 12 мес до окончания семилетнего периода наблюдения составил  $7,06 \pm 8,22$  мкг/л, по окончании семилетнего периода наблюдения –  $7,21 \pm 8,99$  мкг/л (динамика +2%;  $p=0,73$ ).

Определение уровня вч-СРБ и показателей липидного обмена в крови проводили в лаборатории клинической биохимии ФГБУ «НМИЦК им. академика Е. И. Чазова» Минздрава России.

Полученные в ходе исследования значения нормального распределения выражены как среднее  $\pm$  стандартное отклонение, значения с асимметричным распределением –

через медиану (верхний и нижний квартили). Проверку статистических гипотез о виде распределения осуществляли с помощью W-теста Шапиро–Уилка. Сравнительный анализ данных, полученных в двух независимых группах, выполняли при помощи U-критерия Манна–Уитни, а в зависимых группах – критерия Вилкоксона. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Все тесты были двусторонними. Статистический анализ выполнен при помощи программного обеспечения Statistica v. 6.0 и SPSS Statistics v. 17.0.

Исследование одобрено этическим комитетом ФГБУ «НМИЦК им. академика Е. И. Чазова» Минздрава России. Исследование соответствует положениям Хельсинкской декларации. У всех пациентов было получено информированное согласие в письменной форме.

## Результаты

Клиническая характеристика пациентов на момент включения в исследование приведена в табл. 1.

Все пациенты получали терапию аторвастатином для достижения целевого уровня ХС ЛНП  $< 2,6$  ммоль/л. Пациенты в группе с прогрессированием атеросклероза получали терапию аторвастатином в средней дозе  $25 \pm 10,0$  мг/сут, в группе без прогрессирования атеросклероза –  $26 \pm 11$  мг/сут ( $p=0,7$ ). По истечении семилетнего периода наблюдения у пациентов с прогрессированием атеросклероза уровень общего ХС был равен в среднем  $4,07 \pm 0,42$  ммоль/л, ХС ЛНП  $2,2 \pm 0,33$  ммоль/л, уровень триглицеридов  $1,36 \pm 0,58$  ммоль/л, ХС ЛВП  $1,31 \pm 0,36$  ммоль/л. У пациентов без прогрессирования атеросклероза уровень общего ХС был равен в среднем  $3,92 \pm 0,54$  ммоль/л, ХС ЛНП  $2,06 \pm 0,35$  ммоль/л, уровень триглицеридов  $1,35 \pm 0,74$  ммоль/л, ХС ЛВП  $1,22 \pm 0,31$  ммоль/л. Статистически значимое различие между группами наблюдалось по уровню ХС ЛНП, измеренному после наблюдения в течение 7 лет ( $p=0,037$ ). По остальным показателям липидного обмена группы не различались. Кроме того, по итогам семилетнего наблюдения не выявлено различия по полу, курящим и некурящим, неблагоприятной наследственности, индексу массы тела (ИМТ), ожирению между группами с прогрессированием и без прогрессирования бессимптомного атеросклероза сонных артерий.

В течение семилетнего наблюдения ССО развились у 5 пациентов в группе с прогрессированием атеросклероза сонных артерий, в том числе инфаркт миокарда (2 пациента), стенокардия напряжения (2 пациента), ишемический инсульт (1 пациент). В группе без прогрессирования атеросклероза сонных артерий ССО развились у 2 человек (стенокардия напряжения). В группе пациентов с прогрессированием атеросклероза сонных артерий у 6 пациентов развился

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов на момент включения в исследование

| Показатель                           | Пациенты с прогрессированием бессимптомного атеросклероза сонных артерий (n=45) | Пациенты без прогрессирования бессимптомного атеросклероза сонных артерий (n=35) | p    |
|--------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|------|
| Возраст, годы                        | 53±6                                                                            | 53±6                                                                             | 0,72 |
| Мужчины/женщины                      | 30 (67%)/15 (33%)                                                               | 17 (49%)/18 (51%)                                                                | 0,12 |
| Неблагоприятная наследственность     | 9 (20%)                                                                         | 8 (23%)                                                                          | 0,76 |
| Курение                              | 12 (27%)                                                                        | 10 (29%)                                                                         | 0,51 |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup>               | 27,9±5,3                                                                        | 26,9±4,0                                                                         | 0,68 |
| Пациенты с ИМТ ≥30 кг/м <sup>2</sup> | 13 (29%)                                                                        | 7 (20%)                                                                          | 0,37 |
| Общий ХС, ммоль/л                    | 5,74±0,74                                                                       | 5,6±0,91                                                                         | 0,72 |
| ХС ЛНП, ммоль/л                      | 3,67±0,62                                                                       | 3,74±0,74                                                                        | 0,42 |
| ХС ЛВП, ммоль/л                      | 1,18±0,33                                                                       | 1,19±0,28                                                                        | 0,93 |
| ТГ, ммоль/л                          | 1,75±0,96                                                                       | 1,58±0,84                                                                        | 0,46 |

ИМТ – индекс массы тела; ХС – холестерин; ЛНП – липопротеиды низкой плотности; ЛВП – липопротеиды высокой плотности; ТГ – триглицериды.

Таблица 2. Динамика показателей ультразвукового исследования сонных артерий у пациентов по результатам семилетнего наблюдения

| Показатель                     | Пациенты с прогрессированием атеросклероза сонных артерий (n=45) |             |      | Пациенты без прогрессирования атеросклероза сонных артерий (n=35) |             |                  |
|--------------------------------|------------------------------------------------------------------|-------------|------|-------------------------------------------------------------------|-------------|------------------|
|                                | исходно                                                          | через 7 лет | Δ, % | исходно                                                           | через 7 лет | Δ, %             |
| Среднее число АСБ у 1 пациента | 2,07±1,14                                                        | 3,56±1,37   | +72* | 2,71±1,41                                                         | 2,6±1,44    | -4 <sup>NS</sup> |
| Сумма высот АСБ, мм            | 5,11±4,17                                                        | 8,54±4,78   | +67* | 6,3±4,4                                                           | 6,35±4,38   | +1 <sup>NS</sup> |
| ТИМ правой ОСА, мм             | 0,73±0,14                                                        | 0,79±0,14   | +8*  | 0,66±0,11                                                         | 0,69±0,14   | +5*              |
| ТИМ левой ОСА, мм              | 0,71±0,14                                                        | 0,77±0,15   | +8*  | 0,67±0,13                                                         | 0,72±0,16   | +7 <sup>NS</sup> |
| Усредненная ТИМ, мм            | 0,72±0,13                                                        | 0,78±0,13   | +8*  | 0,67±0,11                                                         | 0,71±0,13   | +6*              |

АСБ – атеросклеротическая бляшка; ТИМ – толщина интимы-меди; ОСА – общая сонная артерия;

\* – p<0,05; <sup>NS</sup> – статистически незначимый.

Таблица 3. Динамика показателей ультразвукового исследования у пациентов в зависимости от уровня мСРБ по результатам семилетнего наблюдения

| Показатель             | мСРБ <5,2 мкг/л (n=39) |             |      | мСРБ ≥5,2 мкг/л (n=41) |             |                  |
|------------------------|------------------------|-------------|------|------------------------|-------------|------------------|
|                        | исходно                | через 7 лет | Δ, % | исходно                | через 7 лет | Δ, %             |
| Число АСБ у 1 пациента | 2,54±1,35              | 2,9±1,41    | +14* | 2,17±1,22              | 3,37±1,51   | +55*             |
| Сумма высот АСБ, мм    | 5,85±3,75              | 6,95±4,15   | +19* | 5,42±4,78              | 8,18±5,17   | +51*             |
| ТИМ правой ОСА, мм     | 0,67±0,12              | 0,72±0,15   | +7*  | 0,72±0,14              | 0,77±0,14   | +7*              |
| ТИМ левой ОСА, мм      | 0,67±0,12              | 0,74±0,15   | +10* | 0,71±0,15              | 0,75±0,17   | +6 <sup>NS</sup> |
| Усредненная ТИМ, мм    | 0,67±0,11              | 0,73±0,14   | +9*  | 0,72±0,13              | 0,76±0,14   | +6*              |

мСРБ – мономерная форма С-реактивного белка; АСБ – атеросклеротическая бляшка; ТИМ – толщина интимы-меди;

ОСА – общая сонная артерия; \* – p<0,05; <sup>NS</sup> – статистически незначимый.

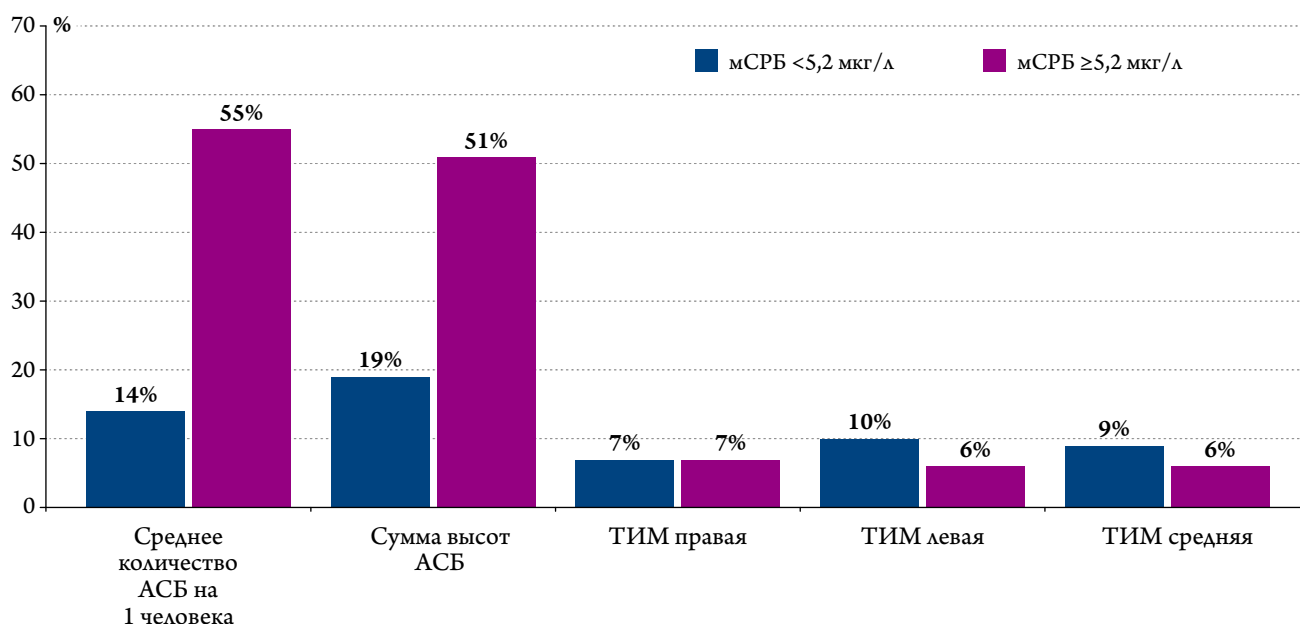
сахарный диабет 2-го типа и у 22 пациентов – артериальная гипертензия. В группе пациентов без прогрессирования атеросклероза у 1 пациента развился сахарный диабет 2-го типа и у 16 пациентов – артериальная гипертензия.

По итогам семилетнего наблюдения прогрессирование субклинического атеросклероза сонных артерий наблюдалось у 45 (56%) пациентов (30 мужчин, 15 женщин). Динамика показателей УЗИ сонных артерий у пациентов с прогрессированием и без прогрес-

сирования атеросклероза сонных артерий приведена в табл. 2.

В группе пациентов с прогрессированием атеросклероза сонных артерий средний уровень вч-СРБ составил 2,23±2,63 мг/л, что не отличалось от пациентов без прогрессирования атеросклероза сонных артерий, у которых уровень вч-СРБ был равен 1,46±1,27 мг/л (p=0,23). В группе пациентов с прогрессированием атеросклероза сонных артерий средний уровень мСРБ составил 8,8±7,54 мкг/л, что было выше, чем у пациентов без про-

**Рисунок 1.** Динамика ультразвуковых показателей сонных артерий у пациентов с уровнем мСРБ меньше и больше медианы (5,2 мкг/л) по результатам семилетнего наблюдения



АСБ – атеросклеротическая бляшка; мСРБ – мономерный С-реактивный белок; ОСА – общая сонная артерия; ТИМ – толщина интимы–медии; изменение относительно исходного уровня значимо ( $p < 0,05$ ).

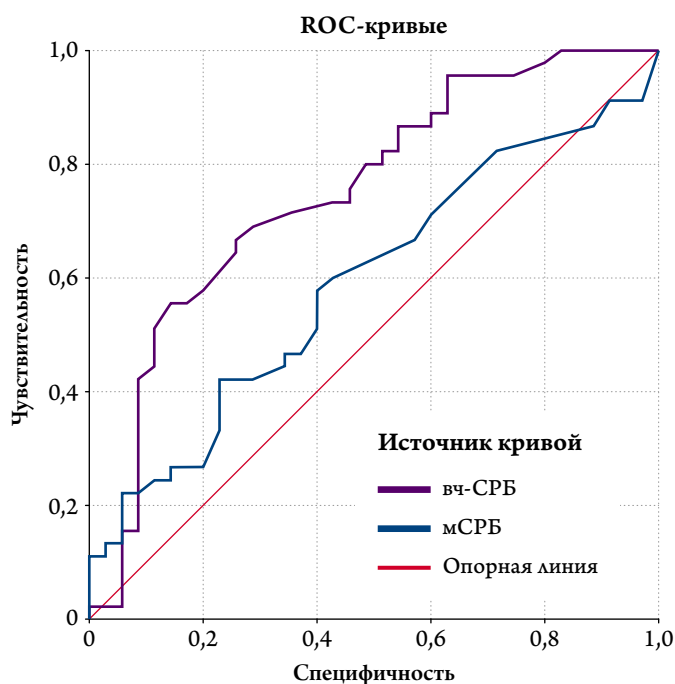
грессирования атеросклероза сонных артерий, у которых уровень мСРБ составил  $5,96 \pm 8,35$  мкг/л ( $p = 0,0006$ ).

Медиана уровня мСРБ составила 5,2 [3,3; 7,1] мкг/л. К группе с уровнем мСРБ < 5,2 мкг/л относились 39 пациентов (22 мужчины и 17 женщин), к группе с уровнем мСРБ ≥ 5,2 мкг/л – 41 пациент (25 мужчин и 16 женщин). По итогам семилетнего наблюдения прогрессирование атеросклероза наблюдалось у 14 (36%) пациентов в группе с уровнем мСРБ < 5,2 мкг/л и у 31 (76%) пациента в группе с уровнем мСРБ ≥ 5,2 мкг/л. Динамика показателей УЗИ у пациентов в зависимости от уровня мСРБ по результатам семилетнего наблюдения приведена в табл. 3.

В группе пациентов с мСРБ выше медианы прирост среднего числа АСБ на 1 пациента был на 41% выше, а прирост суммарной высоты АСБ – на 32% выше, чем в группе пациентов с мСРБ ниже медианы (рис. 1).

У пациентов с уровнем мСРБ ≥ 5,2 мкг/л отношение шансов прогрессирования бессимптомного атеросклероза сонных артерий составило 5,5 (95% доверительный интервал – ДИ 2,1–14,6;  $p = 0,001$ ). Для оценки прогностической ценности вч-СРБ и мСРБ в прогнозировании прогрессирования бессимптомного атеросклероза сонных артерий выполнен ROC-анализ. Для мСРБ площадь под кривой (AUC) составила  $0,75 \pm 0,056$  (95% ДИ 0,64–0,86;  $p = 0,001$ ), для вч-СРБ –  $0,59 \pm 0,064$  (95% ДИ 0,47–0,72;  $p = 0,16$ ). Оптимальное сочетание чувствительности (0,69) и специфичности (0,71) достигалось при пороге отсечения мСРБ 5,1 мкг/л (рис. 2).

**Рисунок 2.** ROC-кривые, описывающие прогностическую ценность вч-СРБ и мСРБ в прогнозировании прогрессирования бессимптомного атеросклероза сонных артерий



## Обсуждение

Выявление при УЗИ сонных артерий бессимптомного атеросклероза у лиц категорий низкого и умеренного риска развития ССЗ по шкале SCORE рассматривается клиническими рекомендациями по профилактике атеро-

склероза как основание для реклассификации категории риска и проведения гиполипидемической терапии статинами с целью предотвращения или существенной отсрочки развития первых ССО [11]. Согласно российским рекомендациям по профилактике ССЗ, действовавшим на момент включения пациентов в исследование в 2012–2013 гг. [12], категория риска была реклассифицирована до высокого риска, в которой целевым являлся уровень ХС ЛНП  $<2,6$  ммоль/л. Целевой уровень ХС ЛНП был достигнут у всех включенных в исследование пациентов на фоне терапии аторвастатином. Тем не менее по итогам семилетнего наблюдения прогрессирование атеросклероза сонных артерий наблюдалось у 45 (56%) пациентов.

Группы статистически значимо различались по уровню мСРБ и не различались по уровню вч-СРБ. У пациентов с уровнем мСРБ  $\geq 5,2$  мкг/л отношение шансов прогрессирования бессимптомного атеросклероза сонных артерий составило 5,5 (95% ДИ 2,1–14,6;  $p=0,001$ ). ROC-анализ показал, что в прогнозировании прогрессирования бессимптомного атеросклероза сонных артерий вч-СРБ не имел прогностической ценности ( $p=0,16$ ), в то время как для мСРБ площадь под кривой (AUC) составила  $0,75 \pm 0,056$  (95% ДИ 0,64–0,86;  $p=0,001$ ).

Исследования по оценке уровня мСРБ у пациентов с бессимптомным атеросклерозом сонных артерий ранее не выполнялись. В настоящее время известны 3 исследования, в которых измеряли уровень мСРБ в сыворотке или плазме крови. J. Wang и соавт. [13] описали измерение уровня мСРБ в плазме крови у больных острым инфарктом миокарда, нестабильной и стабильной стенокардией. Наиболее высокий уровень мСРБ был выявлен у больных с острым инфарктом миокарда ( $20,96 \pm 1,64$  мкг/л), особенно у умерших в течение первых 30 дней ( $36,70 \pm 10,26$  мкг/л), тогда как у больных со стабильной стенокардией или здоровых лиц мСРБ в плазме крови не был обнаружен [13]. L. Zhang и соавт. [14] определили средний уровень мСРБ в плазме крови пациентов с экземой, псориазом, крапивницей и у здоровых людей в диапазоне от 15,2 до 59,8 мкг/л. R. Williams и соавт. [15] выявили средний уровень мСРБ  $1000,03 \pm 110,0$  мкг/л в сыворотке крови больных с острым воспалением и уровнем вч-СРБ более 100 мг/л. Уровень мСРБ в плазме крови у пациентов в нашем исследовании был ниже, чем в описанных исследованиях ( $8,8 \pm 7,54$  и  $5,96 \pm 8,35$  мкг/л у пациентов с прогрессированием и без прогрессирования бессимптомного атеросклероза сонных артерий соответственно). Это может быть связано с тем, что у включенных в исследование пациентов имелось небольшое число традиционных факторов риска развития ССЗ, не было сочетанных заболеваний, а сами пациенты получали терапию статинами.

Повышенный уровень вч-СРБ связан с неблагоприятным прогнозом ССЗ [2]. Однако в 13-летнем проспектив-



**ОССН**

Общество Специалистов по Сердечной Недостаточности

Для профессионалов  
в области здравоохранения  
ОССН и издательство  
«КлинМедКонсалтинг»  
представляет уникальные  
монографии и пособия.

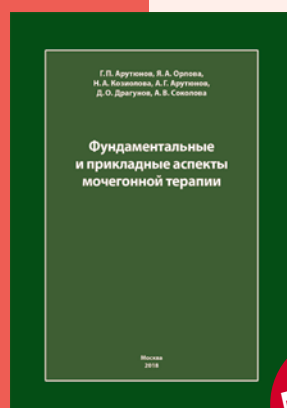


Васюк Ю.А., Ющук Е.Н., Несветов В.В.

**Монография «Кардиоонкология: новый вызов нашего времени. Сердечно-сосудистые осложнения противоопухолевого лечения»**

В монографии описаны многие аспекты кардиоонкологии – важной дисциплинарной проблемы до настоящего времени остающейся малоизученной. Кардиотоксичность у онкологических пациентов является актуальной проблемой. Количество таких больных во всем мире неуклонно растет, а их активная противоопухолевая терапия, в том числе новыми, весьма токсичными препаратами сопряжена с увеличением количества различных сердечно-сосудистых осложнений.

500 руб.\*



Арутюнов Г.П., Орлова Я.А., Козиолова Н.А., Арутюнов А.Г., Драгунов Д.О., Соколова А.В.

**Фундаментальные и прикладные аспекты мочегонной терапии**

В данном учебном пособии описаны теоретические и прикладные аспекты мочегонной терапии. Особое внимание уделено диуретикам в лечении хронической сердечной недостаточности, артериальной гипертензии.

500 руб.\*



Арутюнов Г.П.

**Монография «Этюды дифференциального диагноза»**

В монографии описаны навыки построения диагностической концепции на основе пропедевтического подхода к осмыслению жалоб и результатов физикального осмотра. Издание, созданное на основе личного 40-летнего опыта работы автора в многопрофильном терапевтическом стационаре, будет полезно молодым специалистам, ординаторам и врачам общей практики.

500 руб.\*

Вы можете приобрести издания, обратившись в ОССН или «КлинМедКонсалтинг».

На все вопросы по заказу и доставке вам ответят по e-mail: [anastasia.tarabrina@ossn.ru](mailto:anastasia.tarabrina@ossn.ru) или по адресу 121087, г. Москва, Береговой проезд, д.5, корп. 2, 215. Тел.: +7 (495) 765 24 28.

\* – стоимость почтовых услуг по пересылке оплачивается отдельно и рассчитывается в зависимости от тарифов почты России или других служб доставки для каждого региона РФ.

ном исследовании Tromsø, в которое вошли 6 503 человека, уровень вч-СРБ не являлся независимым предиктором прогрессирования бессимптомного атеросклероза сонных артерий при учете основных факторов риска [16]. Трехлетнее исследование, в которое вошли 3 122 человека, также показало, что уровень вч-СРБ не являлся независимым предиктором увеличения ТИМ при учете основных факторов риска [17].

## Заключение

Уровень мономерной формы С-реактивного белка в плазме крови у пациентов с увеличением числа атеросклеротических бляшек по итогам семилетнего наблюдения был статистически значимо выше, чем у пациентов

без увеличения их числа. Результаты исследования дают основания полагать, что повышенный уровень мономерной формы С-реактивного белка может свидетельствовать о повышенном воспалительном риске развития сердечно-сосудистых заболеваний.

## Финансирование

Исследование выполнено при поддержке гранта РНФ № 22-25-00054.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 19.04.2022

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Dimmitt SB, Stampfer HG, Martin JH, Warren JB. Clinical benefits of evolocumab appear less than hoped. *The Lancet*. 2018;391(10124):933–4. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30530-0
- Ridker PM. Anticytokine Agents: Targeting Interleukin Signaling Pathways for the Treatment of Atherothrombosis. *Circulation Research*. 2019;124(3):437–50. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313129
- Bershtein LL. New Possibilities to Reduce the Residual Risk in Patients with Ischemic Heart Disease. *Kardiologiia*. 2020;60(11):110–6. [Russian: Берштейн Л.Л. Новые возможности снижения резидуального риска при ишемической болезни сердца. *Кардиология*. 2020;60(11):110–6]. DOI: 10.18087/cardio.2020.11.n1370
- Braig D, Nero TL, Koch H-G, Kaiser B, Wang X, Thiele JR et al. Transitional changes in the CRP structure lead to the exposure of proinflammatory binding sites. *Nature Communications*. 2017;8(1):14188. DOI: 10.1038/ncomms14188
- Eisenhardt SU, Habersberger J, Murphy A, Chen Y-C, Woollard KJ, Bassler N et al. Dissociation of Pentameric to Monomeric C-Reactive Protein on Activated Platelets Localizes Inflammation to Atherosclerotic Plaques. *Circulation Research*. 2009;105(2):128–37. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.108.190611
- Krupinski J, Turu MM, Martinez-Gonzalez J, Carvajal A, Juan-Babot JO, Iborra E et al. Endogenous Expression of C-Reactive Protein Is Increased in Active (Ulcerated Noncomplicated) Human Carotid Artery Plaques. *Stroke*. 2006;37(5):1200–4. DOI: 10.1161/01.STR.0000217386.37107.be
- McFadyen JD, Kiefer J, Braig D, Loseff-Silver J, Potempa LA, Eisenhardt SU et al. Dissociation of C-Reactive Protein Localizes and Amplifies Inflammation: Evidence for a Direct Biological Role of C-Reactive Protein and Its Conformational Changes. *Frontiers in Immunology*. 2018;9:1351. DOI: 10.3389/fimmu.2018.01351
- Hashimoto H, Kitagawa K, Hougaku H, Shimizu Y, Sakaguchi M, Nagai Y et al. C-Reactive Protein Is an Independent Predictor of the Rate of Increase in Early Carotid Atherosclerosis. *Circulation*. 2001;104(1):63–7. DOI: 10.1161/hc2601.091705
- Touboul P-J, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N et al. 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 13<sup>th</sup>, 15<sup>th</sup> and 20<sup>th</sup> European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, Brussels, Belgium, 2006, and Hamburg, Germany, 2011. *Cerebrovascular Diseases*. 2012;34(4):290–6. DOI: 10.1159/000343145
- Zvereva M.D., Saburova O.S., Melnikov I.S., Kozlov S.G., Gabbasov Z.A. Monomeric C-reactive protein in coronary artery disease. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2020;9(2):45–52. [Russian: Зверева М.Д., Сабурова О.С., Мельников И.С., Козлов С.Г., Габбасов З.А. Современные возможности определения и применения в клинике мономера С-реактивного белка. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2020;9(2):45–52]. DOI: 10.17802/2306-1278-2020-9-2-45-52
- Ershova A.I., Balakhonova T.V., Ivanova A.A., Meshkov A.N., Boytsov S.A., Drapkina O.M. The problem of cardiovascular risk stratification depending on the severity of carotid and femoral artery atherosclerosis. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(2):75–81. [Russian: Ершова А.И., Балахонова Т.В., Иванова А.А., Мешков А.Н., Бойцов С.А., Драпкина О.М. Проблема стратификации сердечно-сосудистого риска в зависимости от выраженности атеросклероза сонных и бедренных артерий. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(2):75–81]. DOI: 10.15829/1728-8800-2020-2441
- Aronov D.M., Arabidze G.G., Akhmedzhanov N.M., Balakhonova T.V., Boytsov S.A., Bubnova M.G. et al. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat atherosclerosis. *Russian guidelines (V revision)*. *Atherosclerosis*. 2012;8(2):61–94. [Russian: Аронов Д.М., Арабидзе Г.Г., Ахмеджанов Н.М., Балахонова Т.В., Бойцов С.А., Бубнова М.Г. и др. Диагностика и Коррекция Нарушений Липидного Обмена с Целью Профилактики и Лечение Атеросклероза. *Российские Рекомендации (V пересмотр)*. *Атеросклероз*. 2012;8(2):61–94]
- Wang J, Tang B, Liu X, Wu X, Wang H, Xu D et al. Increased monomeric CRP levels in acute myocardial infarction: A possible new and specific biomarker for diagnosis and severity assessment of disease. *Atherosclerosis*. 2015;239(2):343–9. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.01.024
- Zhang L, Li H-Y, Li W, Shen Z-Y, Wang Y-D, Ji S-R et al. An ELISA Assay for Quantifying Monomeric C-Reactive Protein in Plasma. *Frontiers in Immunology*. 2018;9:511. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00511
- Williams RD, Moran JA, Fryer AA, Littlejohn JR, Williams HM, Greenhough TJ et al. Monomeric C-Reactive Protein in Serum With Markedly Elevated CRP Levels Shares Common Calcium-Dependent Ligand Binding Properties With an in vitro Dissociated Form of C-Reactive Protein. *Frontiers in Immunology*. 2020;11:115. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00115
- Eltoft A, Arntzen KA, Hansen J-B, Wilsgaard T, Mathiesen EB, Johnsen SH. C-reactive protein in atherosclerosis – A risk marker but not a causal factor? A 13-year population-based longitudinal study: The Tromsø study. *Atherosclerosis*. 2017;263:293–300. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.07.001
- Lorenz MW, Karbstein P, Markus HS, Sitzer M. High-Sensitivity C-Reactive Protein Is Not Associated With Carotid Intima-Media Progression: The Carotid Atherosclerosis Progression Study. *Stroke*. 2007;38(6):1774–9. DOI: 10.1161/STROKEAHA.106.476135