

## НОВЫЙ СПОСОБ ПЕРСониФИЦИРОВАННОЙ ОЦЕНКИ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ С ПОМОЩЬЮ КОЭФФИЦИЕНТА АТЕРОГЕННОСТИ

Л.Д. Латынцева<sup>1</sup>, К.В. Макаренкова<sup>1</sup>, О.В. Цыганкова<sup>2,1</sup>, О.В. Тимощенко<sup>1</sup><sup>1</sup> НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН,  
630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1<sup>2</sup> ФГБОУ ВО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России  
630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52

Цель работы – разработка нового коэффициента атерогенности (КА) как персонифицированного метода оценки сердечно-сосудистого риска у пациентов с дислипидемией. **Материал и методы.** Объектом исследования явилась выборка мужчин и женщин ( $n = 100$  человек) с нарушениями липидного обмена в возрасте 50–70 лет (средний возраст  $58,7 \pm 3,2$  года) без документированной сердечно-сосудистой патологии, сахарного диабета, наследственной дислипидемии. В результате исследования создан и апробирован новый коэффициент атерогенности, включающий дополнительные нелипидные факторы риска, который был рассчитан по формуле: риск SCORE  $\times$  (ХС неЛПВП/ХС ЛПВП). **Результаты и их обсуждение.** Получена положительная корреляция значений коэффициента с общепринятыми факторами сердечно-сосудистого риска: возрастом, уровнями ОХС и ХС ЛПНП, систолическим АД, липидным коэффициентом атерогенности, с расчетным риском по SCORE, причем последняя связь имела наиболее сильный характер. Отрицательная достоверная корреляция нового КА обнаружена с женским полом пациентов. Важным для клинической практики является тот факт, что при расчете КА не требуется инвазивного вмешательства и значимых временных и материальных затрат на дополнительное обследование.

**Ключевые слова:** коэффициент атерогенности, сердечно-сосудистый риск, дислипидемия, шкала SCORE.

В большинстве экономически развитых стран мира сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) приобрели характер эпидемии, являясь ведущей причиной смертности населения. По данным Всемирной организации здравоохранения к 2030 г. прогнозируемая смертность от ССЗ составит 23,6 млн человек [1]. Использование ранних эффективных профилактических мероприятий является концептуальной стратегией преодоления сложившейся неблагоприятной ситуации. В этой связи очевидна необхо-

димость раннего выявления пациентов высокого кардиоваскулярного риска.

Шкала SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) была разработана на основании 12 европейских когортных исследований для оценки 10-летнего риска фатального события, связанного с атеросклерозом. Факторы риска, используемые в системе SCORE, включают возраст, пол, общий холестерин (ОХС), отношение уровня ОХС к уровню холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), систолическое

Латынцева Людмила Дмитриевна – канд. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории неотложной кардиологии, e-mail: ludmilanov2010@mail.ru

Макаренкова Ксения Владимировна – канд. мед. наук, научный сотрудник лаборатории этиопатогенеза и клиники внутренних заболеваний, e-mail: xenia\_mak@rambler.ru

Цыганкова Оксана Васильевна – д-р мед. наук, доцент кафедры неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей, ФГБОУ ВО Новосибирский государственный медицинский университет, старший научный сотрудник лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, e-mail: oksana\_c.nsk@mail.ru

Тимощенко Ольга Владимировна – аспирант лаборатории этиопатогенеза и клиники внутренних заболеваний, e-mail: lentis@yandex.ru

© Латынцева Л.Д., Макаренкова К.В., Цыганкова О.В., Тимощенко О.В., 2017

артериальное давление (САД) и курение. В настоящее время имеется несколько специальных версий шкалы SCORE для отдельных стран [2].

Различные составляющие липидограммы являются классическими компонентами «уровневый кардиоваскулярного риска» как у мужчин, так и у женщин [3]. Долгое время для оценки выраженности липидных нарушений клиницисты использовали коэффициент атерогенности (КА), рассчитанный по формуле:  $КА = ОХС - \text{холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП)} / \text{ХС ЛПВП}$ . Он прост в использовании, обладает достаточной чувствительностью, широко представлен в литературе и изучен в первичной и вторичной профилактике у пациентов различных возрастных групп [2, 4–6]. Однако его недостатком является невозможность учета дополнительных параметров, таких как возраст, пол, уровни артериального давления (АД), отношение к курению.

Эти позиции учитываются при расчете риска по шкале SCORE. Интеграция в единый алгоритм данных, полученных по шкале SCORE и расчету КА, вероятно, позволит получить новый инструмент оценки сердечно-сосудистого риска.

Цель работы – разработать новый коэффициент атерогенности как персонализированный метод оценки сердечно-сосудистого риска у пациентов с дислипидемией.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Согласно протоколу, в исследование были включены 100 человек (32 мужчины и 68 женщин) в возрасте 50–70 лет (средний возраст  $58,7 \pm 3,2$  года) с нарушением липидного обмена:  $ОХС > 4,9$  ммоль/л ( $>190$  мг/л) и/или  $ХС ЛПВП < 1$  ммоль/л ( $<40$  мг/дл) и/или триглицериды (ТГ)  $> 2,3$  ммоль/л ( $>200$  мг/дл). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исключались лица с наличием в анамнезе документированных ишемической болезни сердца (ИБС) и/или ишемического инсульта, сахарного диабета 2 или 1 типа, хронической болезни почек со скоростью клубочковой фильтрации (СФК)  $< 60$  мл/мин, с уровнем  $ОХС$  крови  $\geq 9$  ммоль/л (350 мг/дл), отказавшиеся от подписания информированного согласия на участие в исследовании. Программа исследования рассмотрена и одобрена на заседании комитета по этике НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН.

Исходно гиперхолестеринемия выявлена у 75 %, гипертриглицеридемия – у 28 %, низкий уровень  $ХС ЛПВП$  – у 9 % включенных. Высокий коэффициент атерогенности ( $>3$  усл. ед.) зарегистрирован у 45 %. До начала обследо-

вания 39 % мужчин и женщин получали терапию статинами. После завершения обследования статины были назначены в 65 % случаев. Страдали артериальной гипертензией (АГ) 72 пациента (72 %). Среднее систолическое АД составило  $143,15 \pm 8,4$  мм рт. ст., диастолическое АД –  $82,38 \pm 6,49$  мм рт. ст. Избыточная масса тела встречалась у 47 %, ожирение 1-й степени – у 18 %, ожирение 2-й степени – у 15 %, ожирение 3-й степени – у 7 % пациентов. Отягощенная наследственность по раннему развитию сердечно-сосудистых заболеваний имела место у 18 %.

Электрокардиографические признаки гипертрофии левого желудочка обнаружены у 55 % обследованных. По данным ЭХОКГ гипертрофия левого желудочка выявлялась реже – в 47 %, склероз корня аорты – в 55 %, склеротические изменения аортального клапана – в 31 %, наличие бляшек в бассейне сонных артерий – в 21 % случаев. При ультразвуковом исследовании почек у 52,1 % пациентов наблюдались различные структурные изменения: в 30 % – кисты, в 14 % – нефроптоз, в 1 % – удвоение полостной системы, в 3 % – кальцинаты, в 1 % – гемангиома, в 1 % – нефролитиаз. Ультразвуковые обследования выполнены на ультразвуковом сканере TOSHIBA Aplio 500 (Япония).

Пациентам проведены общеклиническое обследование, сбор анамнеза заболевания, жизни, семейного анамнеза, инструментальное обследование (ЭКГ, ЭХОКГ, УЗИ почек, брахиоцефальных сосудов). Утром натощак осуществлялся забор венозной крови для проведения биохимических тестов ( $ОХС$ , ТГ,  $ХС ЛПВП$ ,  $ХС ЛПНП$ , билирубин, АЛТ, АСТ, глюкоза, креатинин, мочевины, мочевая кислота, фибриноген), определена микроальбуминурия, рассчитана СКФ. Биохимическое исследование крови выполнено на автоматическом биохимическом анализаторе KoneLabPrime 30i (Финляндия).

На основании полученных данных проведена оценка сердечно-сосудистого риска с использованием нового КА, который определялся по формуле:  $\text{риск SCORE} \times \text{КА}$ , рассчитанный как  $\text{ХС неЛПВП} / \text{ХС ЛПВП}$ . Стратификация риска проведена условно следующим образом: за низкий риск принимались его значения от 0 до 4 усл. ед., умеренный риск – от 5 до 17 усл. ед., высокий риск – от 18 до 38 усл. ед.; очень высокий риск – выше 38 усл. ед. В группе очень высокого риска пациентов не оказалось, наибольшее число обследованных относилось к группе умеренного риска – 56 % (табл. 1).

Средний возраст пациентов в группе низкого риска составил  $52,36 \pm 1,82$  ( $M \pm m$ ) года, умеренного –  $60,15 \pm 0,86$  года, высокого –  $63,27 \pm 1,06$  года.

Таблица 1

**Распределение лиц по степени риска развития сердечно-сосудистых заболеваний в зависимости от нового коэффициента атерогенности, %**

Группа риска	Низкий риск, 0–4 усл. ед.	Умеренный риск, 5–17 усл. ед.	Высокий риск, 18–38 усл. ед.	Очень высокий риск, >38 усл. ед.
Процент от выборки	23	56	21	0

Статистическую обработку результатов проводили в программе SPSS (13.0). Значения в таблицах представлены как  $M \pm m$  и  $SD$ , где  $M$  – среднее арифметическое значение,  $m$  – ошибка среднего, а  $SD$  – стандартное отклонение. Для определения силы связи использовался коэффициент корреляции Спирмена. Средние значения показателей в группах оценивали с помощью дисперсионного анализа с использованием поправки Бонферрони. Критерием статистической достоверности был уровень  $p < 0,05$ .

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

**Средние уровни исследуемых факторов кардиоваскулярного риска у пациентов с различными значениями нового коэффициента атерогенности.** Уровни АД, как систолического, так и диастолического, возрастали с ростом риска, рассчитанным согласно новому КА. Статистически значимые отличия выявлены по уровню диастолического АД между I и II, I и III группами, а по систолическому и диастолическому АД – между I и III группами (табл. 2).

Содержание атерогенных липидных фракций также возрастало по мере повышения кардиоваскулярного риска с учетом нового КА, до-

стоверные различия получены по уровню ОХС и ХС ЛПНП между I и III группами, по уровню ТГ достоверных различий выявлено не было, возможно, в связи с малочисленностью выборки (табл. 3). Вектор изменения уровня антиатерогенного ХС ЛПВП был противоположным – его концентрация снижалась с ростом риска ССЗ, различия были достоверны между I и II, I и III группами риска (см. табл. 3).

Также были проанализированы некоторые метаболические параметры, которые непосредственно не учитывались при расчете нового КА, в частности индекс массы тела (ИМТ) и уровень глюкозы венозной плазмы натощак. Результаты представлены в табл. 4. Цифры гликемии имели тенденцию к увеличению с ростом кардиоваскулярного риска, рассчитанному по новой, предложенной нами формуле, достигая степени достоверности между I и III группами. Значения ИМТ в группах существенно не менялись.

И, наконец, мы сопоставили в изучаемых группах средние значения компонентов, составляющих новый КА: ХС нелПВП/ХС ЛПВП и расчетного риска по шкале SCORE (табл. 5). Как и ожидалось, зарегистрировано увеличение значений каждого из компонентов расчета нового КА. Коэффициент ХС нелПВП/ХС ЛПВП

Таблица 2

**Средние значения артериального давления в группах риска**

Фактор риска, мм рт. ст.	I		II		III		<i>p</i>		
	$M \pm m$	$SD$	$M \pm m$	$SD$	$M \pm m$	$SD$	I–II	II–III	I–III
САД	129,6±4,04	16,2	141,2±3,05	19,1	152,0±4,36	16,88	0,101	0,155	<b>0,001</b>
ДАД	78,4±2,36	9,4	87,6±1,63	10,2	93,3±2,61	10,12	<b>0,009</b>	0,186	<b>0,000</b>

Примечание. Здесь и далее в таблицах: I – низкий риск, значения нового КА 0–4 усл. ед.; II – умеренный риск, 5–17 усл. ед.; III – высокий риск, 18–38 усл. ед. *p* – достоверность различий.

Таблица 3

**Средние значения липидных параметров в группах риска**

Липидный параметр	I		II		III		<i>p</i>		
	$M \pm m$	$SD$	$M \pm m$	$SD$	$M \pm m$	$SD$	I–II	II–III	I–III
ОХС, моль/л	5,39±0,31	1,26	5,59±0,22	1,38	6,47±0,32	1,26	1,000	0,101	<b>0,049</b>
ЛПНП, мг/дл	115,44±12,04	48,13	131,95±8,69	53,62	156,02±10,61	39,71	0,812	0,382	<b>0,025</b>
ТГ, мг/дл	133,64±18,04	72,15	162,67±16,38	102,32	220,06±51,21	198,32	1,000	0,395	0,140
ЛПВП, мг/дл	66,38±5,59	22,34	53,51±1,84	11,49	52,6±2,76	10,66	<b>0,012</b>	1,000	<b>0,021</b>

Таблица 4

## Средние значения некоторых метаболических параметров в группах риска

Фактор риска	I		II		III		p		
	M±m	SD	M±m	SD	M±m	SD	I-II	II-III	I-III
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	27,64±1,51	6,05	31,35±0,94	5,87	29,96±1,16	4,48	0,092	1,000	0,129
Глюкоза, ммоль/л	5,19±0,15	0,59	5,63±0,12	0,75	5,77±0,17	0,65	0,121	1,000	<b>0,027</b>

Таблица 5

## Средние значения коэффициента ХС неЛПВП/ХС ЛПВП (усл. ед.) и риска по шкале SCORE (%) в изучаемых группах

Показатель	I		II		III		p		
	M±m	SD	M±m	SD	M±m	SD	I-II	II-III	I-III
ХС неЛПВП/ХС ЛПВП	2,33±0,25	0,99	3,17±0,19	1,20	3,92±0,34	1,31	0,059	0,117	<b>0,001</b>
SCORE	1,12±0,16	0,58	3,24±0,31	1,92	7,31±0,75	2,89	<b>0,002</b>	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>

имел тенденцию к росту по мере увеличения риска, но достоверные различия выявлены лишь между I и III группами; процентные значения, рассчитанные по шкале SCORE, напротив, значимо отличались между всеми сравниваемыми группами (см. табл. 5).

**Оценка корреляционных связей факторов сердечно-сосудистого риска и значений нового коэффициента атерогенности.** Оценены корреляции между новым КА и исследуемыми факторами риска ССЗ. Полученные данные сведены в табл. 6.

Выявлены умеренные положительные значимые корреляционные связи нового КА с

возрастом, уровнями ОХС и ХС ЛПНП, САД, липидным коэффициентом атерогенности; ассоциация с расчетным риском по SCORE имела наиболее сильный характер. Отрицательная достоверная корреляция нового КА обнаружена с женским полом пациентов, что подтверждает наличие гендерных различий при развитии липидных нарушений не только у молодых людей, но и в изучаемой возрастной группе – 50–70 лет, когда женщины находятся в периоде перименопаузы.

Степени риска, рассчитанные на основании значений нового КА, достоверно ассоциированы с возрастом ( $R = 0,491-0,63$ ,  $p < 0,001$ ). Необходимо отметить, что при поправке на возраст (проведении стандартизации) достоверная связь каждого представленного в табл. 6 фактора риска с группой риска по КА сохранялась.

Таблица 6

## Корреляция между новым коэффициентом атерогенности и факторами риска

Фактор риска	Новый коэффициент атерогенности	
	Коэффициент Спирмена	p
Женский пол	-0,292	<b>0,014</b>
Возраст	0,491	<b>0,000</b>
Наследственность	-0,084	0,509
ИМТ	0,044	0,719
ОХС	0,295	<b>0,013</b>
ХС ЛПНП	0,281	<b>0,020</b>
ХС ЛПВП	-0,224	0,063
ТГ	0,196	0,104
Глюкоза	0,167	0,172
САД	0,362	<b>0,002</b>
ДАД	-0,030	0,807
ХС неЛПВП/ ХС ЛПВП	0,374	<b>0,001</b>
SCORE	0,845	<b>0,000</b>

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате сравнительного анализа обнаружено достоверное увеличение систолического и диастолического АД, индекса SCORE, глюкозы, повышение ОХС и ЛПНП, снижение ХС ЛПВП по мере увеличения значений нового КА и, соответственно, группы риска пациентов. Наличие тенденций к увеличению показателей, которые непосредственно не участвуют в расчете нового КА: ТГ, гликемии натощак, может быть обусловлено малочисленностью групп, однако привлекает к себе внимание и требует дальнейших исследований в этом направлении.

Получена положительная корреляция значений коэффициента с общепринятыми факторами сердечно-сосудистого риска: возрастом, уровнями ОХС и ХС ЛПНП, САД, липидным коэффициентом атерогенности, с расчетным риском по SCORE, причем последняя связь

имела наиболее сильный характер, отражая значимый вклад этого компонента в итоговое значение нового КА. Несмотря на отсутствие достаточной эстрогенной насыщенности в изучаемой возрастной группе пациентов 50–70 лет, отрицательная достоверная корреляция нового КА была выявлена с женским полом.

Таким образом, согласно новой медицинской технологии «Новый способ персонализированной оценки риска сердечно-сосудистых заболеваний с помощью коэффициента атерогенности» был создан и апробирован в клинической практике новый КА для определения кардиоваскулярного риска: риск SCORE $\times$ (ХС неЛПВП/ХС ЛПВП). Этот коэффициент учитывает не только липидные фракции крови, как известные ранее КА, но и параметры шкалы SCORE, что позволяет с минимальными временными затратами, неинвазивно, прежде всего в условиях первичного врачебного звена, учесть большее количество факторов риска и получить достаточный диапазон значений КА, индивидуализированно стратифицируя риск ССЗ у каждого конкретного пациента.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. A global brief of Hypertension, WHO/DCO/WHO 2013.2, WHO Press IV.2013 /http://www.who.int/cardiovascular\_diseases/publications/global\_brief\_hypertension/ru/
2. Хорошина Л.П., Турьева Л.В., Радченко В.Г., Болдуева С.А., Ярмош И.В., Третьякова Н.С. Стеатоз печени, липидный спектр и уровень мочевой кислоты у людей старших возрастных групп с ишемической болезнью сердца // Клиническая геронтология. 2010. Т. 16, № 11–12. С. 28–32.
3. Цыганкова О.В., Латынцева Л.Д., Рагино Ю.И., Бондарева З.Г., Николаев К.Ю., Максимов В.Н., Пустоветова М.Г. Показатели липидного обмена у женщин с ишемической болезнью сердца различного возраста в свете уровня половых гормонов // Атеросклероз. 2015. Т. 11, № 4. С. 37–43.
4. Климов А.Н., Никольцева Н.Г. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения. СПб.: Питер Ком, 1999. 512 с.
5. Никитин Ю.П., Макаренко К.В., Малютина С.К., Щербакова Л.В. Основные липидные параметры крови жителей Новосибирска // Атеросклероз. 2012. Т. 8, № 2. С. 14–20.
6. Viktorinova A., Svitekova K., Stecova A., Krizko M. Relationship between selected oxidative stress markers and lipid risk factors for cardiovascular disease in middle-aged adults and its possible clinical relevance // Clin. Biochem. 2016. Aug. Vol. 49, N 12. P. 868–872.

#### NEW METHOD OF PERSONIFIED EVALUATION OF RISK OF CARDIOVASCULAR DISEASES BY THE COEFFICIENT OF ATHEROGENICITY

L.D. Latyntseva<sup>1</sup>, K.V. Makarenkova<sup>1</sup>, O.V. Tsygankova<sup>2,1</sup>, O.V. Timoshchenko<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of Federal Research Institute of Cytology and Genetics of SB RAS 630089, Novosibirsk, Boris Bogatkov, 175/1

<sup>2</sup>Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia 630091, Novosibirsk, Krasny av., 52

The aim of the work is to develop a new atherogenic coefficient as a personalized method for assessing cardiovascular risk in patients with dyslipidemia. **Materials and methods.** The subject of the study was a sample of men and women ( $n = 100$  people) with lipid metabolism disorders aged 50–70 years (mean age  $58.7 \pm 3.2$  years) without documented cardiovascular pathology, diabetes mellitus, hereditary dyslipidemia. As a result of the research, a new CA was created and tested, including additional non-lipid risk factors, which was calculated using the formula: risk SCORE $\times$ (non-HDL-C/HDL-C). **Results and discussion.** Positive correlation of coefficient values with conventional factors of cardiovascular risk: age, levels of TC and LDL cholesterol, systolic blood pressure, lipid coefficient of atherogenicity, and estimated risk for SCORE, the latter being the strongest. Negative, reliable correlation of the new CA was found with the female sex of patients. Important for clinical practice is the fact that it does not require invasive intervention and significant time and material costs for an additional examination.

**Keywords:** coefficient of atherogenicity, cardiovascular risk, dyslipidemia, SCORE scale.

Статья поступила 21 сентября 2017 г.,  
принята в печать 1 октября 2017 г.