

*На правах рукописи*

Полякова Ольга Александровна

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

3.1.18. – Внутренние болезни (медицинские науки)

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертации на соискание учёной степени  
кандидата медицинских наук

Москва – 2021

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

**Научный руководитель:**

**Кириченко Андрей Аполлонович**, доктор медицинских наук, профессор.

**Научный руководитель:**

**Остроумова Ольга Дмитриевна**, доктор медицинских наук, профессор.

**Официальные оппоненты:**

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

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

**Ведущая организация:**

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

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

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

Автореферат разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 202\_\_ г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета  
доктор медицинских наук,  
профессор

Мазанкова Людмила Николаевна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы диссертации

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

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

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

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

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

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

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

### **Степень разработанности темы диссертации**

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

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

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

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

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

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

### **Цель исследования**

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

### **Задачи исследования**

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

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

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

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

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

#### **Научная новизна исследования**

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

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

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

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

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

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

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

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

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

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

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

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

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

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

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

### **Основные положения, выносимые на защиту**

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

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

### **Степень достоверности и обоснованности результатов**

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

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

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

### **Соответствие Паспорту научной специальности**

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

### **Личный вклад автора**

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

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

### **Внедрение результатов исследования в практику**

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

### **Апробация результатов исследования**

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

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

### **Публикации и участие в конференциях**

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

### **Объем и структура диссертации**

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

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

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы исследования**

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

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

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

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

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

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

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

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

Включенные в исследование на первом этапе лица (n=427), были молодого и среднего возраста (41 [35;48] лет), преимущественно мужского пола (354 мужчины (83%) и 73 женщины (17%)), являлись работниками административного (24,6%) и производственного (75,4%) звена, имели в среднем избыточную массу тела (27,4 [24,3;30,5] кг/м<sup>2</sup>), нормальные уровни офисного АД (систолическое АД - 120 [120;130] мм рт. ст., диастолическое АД - 80 [80;85] мм рт. ст.), ЧСС (68 [64;68] ударов в минуту), скорости оседания эритроцитов (СОЭ, 6 [3;10] мм/час) и глюкозы венозной крови (5,43 [5,07;5,83] ммоль/л), а также повышенный уровень общего холестерина (5,95 [5,24;6,71] ммоль/л). Среди женщин менопауза была у 20,6%, при этом на долю ранней менопаузы приходилось всего 1,4%. Среди всех участников исследования (n=427) отмечалась высокая распространенность таких традиционных факторов риска, как диагноз АГ (46,8%), избыточная масса тела (41%), ожирение I–III степени (27,6%), абдоминальное ожирение (43,6%) и курение (40,5%). Частота факторов, способных повлиять на уровень вч-СРБ, составила 12,7% для частых ОРВИ в анамнезе и 11,5% для заболеваний пародонта.

### **Статистический анализ данных**

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

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

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

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

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

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

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

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

**Таблица 1.**

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

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

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

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

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

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

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

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

**Таблица 2.**

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

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

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

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

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

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

## **Рисунок 1. Сравнение стратификации категорий риска по шкалам.**

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

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

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

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

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

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

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

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

## ВЫВОДЫ

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

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

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

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

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

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

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

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

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

### **ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ**

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

### **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

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

