

## ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА СУБКЛИНИЧЕСКОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА БРАХИОЦЕФАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ У ЖЕНЩИН С ОЖИРЕНИЕМ

Шенкова Н. Н.<sup>1</sup>, Веселовская Н. Г.<sup>1,2</sup>, Чумакова Г. А.<sup>1,2</sup>, Осипова Е. С.<sup>1</sup>, Гриценко О. В.<sup>1,2</sup>, Отт А. В.<sup>1</sup>

**Цель.** Выявить совокупность метаболических факторов риска, наиболее связанных с риском субклинического атеросклероза брахиоцефальных артерий (БЦА) у женщин с ожирением.

**Материал и методы.** В исследование было включено 89 женщин 25-59 лет (50,6±6,6 лет) с абдоминальным ожирением — окружностью талии >80 см без клинических проявлений ишемической болезни сердца и атеросклероза другой локализации. Всем женщинам проводилось дуплексное исследование БЦА с определением толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ). Проводилось определение основных и дополнительных метаболических ФР, адипокинов висцеральной жировой ткани, грелина. Толщина эпикардального жира в миллиметрах определялась при эхокардиографии. Проводилась велоэргометрия для исключения стенокардии напряжения и безболевого ишемии миокарда; оценка кардиоваскулярного риска по шкалам: SCORE, Framingham, PROCAM.

**Результаты.** У 32,6% женщин выявлены признаки атеросклероза БЦА (ТКИМ более 1,3-1,5 мм). Было получено уравнение логистической регрессии с наиболее значимой совокупностью предикторов (грелин, СРБ, тЭЖТ, лептина), связанных с субклиническим атеросклерозом БЦА у женщин с ожирением, с процентом верного предсказания 89,7%.

**Заключение.** Полученная совокупность ФР может быть использована в клинической практике для формирования группы риска атеросклероза у женщин с ожирением, с целью назначения ранних профилактических мероприятий.

Российский кардиологический журнал 2017, 4 (144): 54–60

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-4-54-60>

**Ключевые слова:** факторы риска, субклинический атеросклероз, висцеральное ожирение.

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО Алтайский государственный медицинский университет Минздрава России, Барнаул; <sup>2</sup>ФГБУ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН, Кемерово, Россия.

Шенкова Н. Н. — врач-кардиолог, Веселовская Н. Г. — д.м.н., зав. кардиологическим отделением № 4, Алтайского краевого кардиологического диспансера, с.н.с. отдела мультифокального атеросклероза, Чумакова Г. А.\* — д.м.н., профессор кафедры терапии и общей врачебной практики ФПК и ППС, в.н.с. отдела мультифокального атеросклероза, Осипова Е. С. — аспирант кафедры терапии и общей врачебной практики ФПК и ППС, Гриценко О. В. — к.м.н., врач-кардиолог, Отт А. В. — врач-кардиолог Алтайского краевого кардиологического диспансера.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

[g.a.chumakova@mail.ru](mailto:g.a.chumakova@mail.ru)

ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФР — факторы риска, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЭЖТ — эпикардальная жировая ткань, ВЖТ — висцеральная жировая ткань, БЦА — брахиоцефальные артерии, СД — сахарный диабет, ИМТ — индекс массы тела, ТКИМ — толщина комплекса интима медиа, АБ — атеросклеротическая бляшка, САД — систолическое артериальное давление, ОИМ — острый инфаркт миокарда, тЭЖТ — толщина эпикардальной жировой ткани, ВО — висцеральное ожирение.

Рукопись получена 13.03.2017

Рецензия получена 15.03.2017

Принята к публикации 22.03.2017

## RISK PREDICTION FOR SUBCLINICAL ATHEROSCLEROTIC LESION OF BRACHIOCEPHALIC ARTERIES IN OBESE WOMEN

Shenkova N. N.<sup>1</sup>, Veselovskaya N. G.<sup>1,2</sup>, Chumakova G. A.<sup>1,2</sup>, Osipova E. S.<sup>1</sup>, Gritsenko O. V.<sup>1,2</sup>, Ott A. V.<sup>1</sup>

**Aim.** To reveal the complex of metabolic risk factors, most significantly related to subclinical atherosclerosis of brachiocephalic arteries (BCA) in obese women.

**Material and methods.** Totally, 89 women included, at the age 25-59 y.o. (50,6±6,6 y.o.) with abdominal obesity — waist circumference >80 cm with no clinical signs of coronary heart disease and atherosclerosis of other localizations. All women underwent duplex DCA scanning with the intima-media thickness assessment (IMT). Also, the main metabolic risk factors were assessed, adipokines of visceral fat tissue, ghrelin. Epicardial fat thickness (tEFT) in millimeters was measured by echo. Vелоergometry was performed, to rule out angina and silent myocardial ischemia; cardiovascular risk assessment by SCORE, Framingham, PROCAM.

**Results.** In 32,6% women there were signs of BCA atherosclerosis (IMT more than 1,3-1,5 mm). An equation was invented for logistic regression with the most

significant predictors group (ghrelin, CRP, tEFT, leptin), related to subclinical BCA atherosclerosis in obese women, with sensitivity 89,7%.

**Conclusion.** The complex of RF that were collected, might be used in clinical practice to shape a risk group for atherosclerosis in women with obesity, to direct them to prevention orders.

Russ J Cardiol 2017, 4 (144): 54–60

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-4-54-60>

**Key words:** risk factors, subclinical atherosclerosis, visceral obesity.

<sup>1</sup>Altai State Medical University of the Ministry of Health, Barnaul; <sup>2</sup>Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia.

Заболеваемость и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) занимает первое место во многих странах мира, в том числе и в России [1]. Поэтому профилактика ССЗ, особенно в группах высокого риска, является приоритетным направлением современной кардиологии.

Одна из таких групп высокого риска — пациенты с ожирением. Женщины, как правило, имеют более

высокую степень ожирения на протяжении всей жизни, этот фактор риска (ФР) у женщин имеет большое социальное значение, так как связан с нарушением репродуктивного здоровья, осложнением течения беременности и возможной неонатальной заболеваемостью [2, 3]. Ряд исследований свидетельствуют о высокой встречаемости субклинического атеросклероза магистральных артерий среди бессимптом-

ных женщин старше 35 лет, который определяется от 40% до 60% случаев при проведении инструментального обследования [4-6]. Причем, только в 50% случаев ишемическая болезнь сердца (ИБС) у женщин связана с наличием “классических” ФР [7].

При прогрессировании ожирения гиперплазия и гипертрофия адипоцитов происходит одновременно во всех эктопических локальных жировых депо, в том числе в эпикардиальном. Находясь в непосредственной близости от миокарда, эпикардиальная жировая ткань (ЭЖТ), как и любые другие локальные жировые депо, оказывает местное паракринное и эндокринное влияние через систему хемокинов, цитокинов и пептидов [8]. Ранее роль эпикардиального ожирения в риске ССЗ изучалась только у мужчин или на смешанной популяции, несмотря на гендерные различия в количестве и распределении висцеральной жировой ткани (ВЖТ).

В настоящее время при расчете индивидуального кардиоваскулярного риска используются шкалы с традиционными ФР, которые не учитывают степень ожирения, нейрогуморальную и провоспалительную активность ВЖТ. Поэтому реальный риск развития атеросклероза может быть занижен, следовательно, поиск особых комбинаций ФР атеросклероза магистральных артерий у женщин с ожирением с учетом новых данных о роли ВЖТ и ее нейрогуморальной активности является актуальным.

Цель: выявить совокупность метаболических факторов риска, наиболее значимо связанных с риском субклинического атеросклероза брахиоцефальных артерий (БЦА) у женщин с ожирением.

### Материал и методы

В исследование были включены женщины в возрасте 25-59 лет ( $50,6 \pm 6,6$  лет) с абдоминальным ожирением — окружностью талии  $>80$  см без клинических проявлений ИБС и атеросклероза других локализаций. Все женщины имели гипертоническую болезнь I-II стадии, I-III степени. Критериями исключения были: ассоциированные клинические состояния, симптоматическая артериальная гипертония, нарушения ритма высоких градаций, сахарный диабет (СД) 1 и 2 типа, хронические заболевания в стадии обострения, индекс массы тела (ИМТ)  $>40$  кг/м<sup>2</sup>.

Всем женщинам было проведено дуплексное исследование БЦА с цветным доплеровским картированием (ЦДК). Увеличение толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ) более 1,3-1,5 мм трактовалось как наличие атеросклеротической бляшки (АБ), согласно Европейским клиническим рекомендациям по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (пересмотр 2012г) [9].

Было сформировано две группы сравнения: Группа 1 (n=60) женщины без признаков субклини-

ческого атеросклероза БЦА, Группа 2 (n=29) женщины с признаками субклинического атеросклероза БЦА.

Всем женщинам проводилась оценка метаболических ФР: определение уровней общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) и холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), глюкозы крови, С-реактивного белка (СРБ). Всем пациенткам проводился тест толерантности к глюкозе (ТТГ), определение аполипопротеина А1 (Апо А1) и аполипопротеина В (Апо В) проводили с помощью метода иммунотурбидиметрии. Определение уровней лептина, адипонектина и грелина проводили методом иммуноферментного анализа.

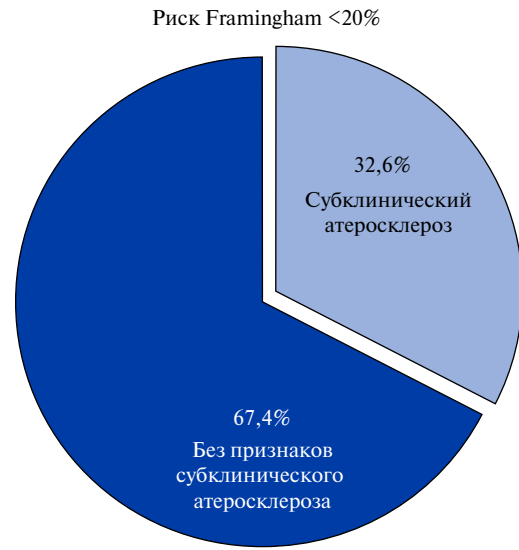
Оценка кардиоваскулярного риска в группах сравнения проводилась по трем известным шкалам: SCORE, Framingham и PROCAM. По Европейской шкале SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) проводился расчет суммарного риска смертельных случаев всех заболеваний, связанных с атеросклерозом в ближайшие 10 лет, учитывая данные о поле, возрасте, систолическом артериальном давлении (САД), уровне ОХС и статусе курения [10, 11]. Риск считался высоким — при показателе 5-10% [10, 12, 13]. Для лиц моложе 40 лет использовалась дополнительная шкала относительного риска развития сердечно-сосудистых осложнений. По шкале Framingham проводилась оценка риска смертельных и несмертельных случаев ИБС в ближайшие 10 лет [14, 15] по таблице, включающей такие показатели как пол, возраст, курение, САД, ОХС, ХС ЛПВП. По шкале PROCAM проводилась оценка риска осложнений ИБС (острый инфаркт миокарда (ОИМ), внезапная смерть) в ближайшие 8 лет у мужчин и у женщин в постменопаузальном периоде, при этом учитывались такие показатели как возраст, САД, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ТГ, наличие СД 2 типа, наследственность, курение. По шкалам Framingham и PROCAM на высокий кардиоваскулярный риск указывал расчетный показатель 20% и выше.

Велоэргометрия для исключения стенокардии напряжения и безболевого ишемии миокарда проводилась на аппарате “TUNTURI” (Финляндия).

Толщина эпикардиальной жировой ткани (тЭЖТ) измерялась при трансторакальной эхокардиографии на ультразвуковом аппарате Vivid S6 (GE, США) секторным широкополосным многочастотным датчиком 3S-RS с диапазоном частот 1,5-3,6 МГц. Линейная тЭЖТ измерялась в миллиметрах за свободной стенкой правого желудочка в диастолу в парастернальной позиции по длинной оси левого желудочка в В-режиме по линии максимально возможно перпендикулярной аортальному кольцу, которое использовалось как анатомический ориентир.



**Рис. 1.** Частота субклинического атеросклероза БЦА у женщин с ожирением и низким кардиоваскулярным риском по шкале SCORE.



**Рис. 2.** Частота субклинического атеросклероза БЦА у женщин с ожирением и низким кардиоваскулярным риском по шкале Framingham.

Определение ТКИМ проводилось на аппарате Vivid S6 (GE, США) линейным широкополосным многочастотным датчиком 8L-RS с диапазоном частот: 4–13,3 МГц. По общепринятой методике проводилось сканирование в В-режиме общей сонной артерии (ОСА) от устья до области бифуркации, внутренней сонной артерии (ВСА) и наружной сонной артерии (НСА) в поперечном и продольном сечениях. Исследование этих артерий проводили в импульсно-волновом доплеровском режиме и в режиме ЦДК для выявления АБ: 1) сканирование дистального отдела ОСА (на расстоянии 1–2 см от бифуркации) с обеих сторон в двух взаимно перпендикулярных плоскостях (переднезадней и латеральной) в В-режиме для оценки ТКИМ; 2) измерение средней ТКИМ по дальней от датчика стенки в 3х сердечных циклах (из полученных 3 измерений с каждой стороны выбиралось максимальное). Статистический анализ данных проводился с помощью программ Statistica 6.1 и MS Excel 2010. Уровень статистической значимости при проверке нулевой гипотезы принимали соответствующий  $p < 0,05$ . Deskриптивные статистические данные в тексте представлены как  $M \pm SD$ , где  $M$  — среднее,  $SD$  — стандартное отклонение при нормальном распределении; и как Med (ВКв; НКв), где Med — медиана, ВКв — верхний квартиль, НКв — нижний квартиль при ненормальном распределении. Проверка нормальности распределения вероятности количественных признаков в группах сравнения проводилась с помощью критерия Шапиро-Уилки. Более 80% всех количественных признаков в группах сравнения не имели нормального распределения, поэтому для оценки статистически значимых различий между количественными признаками использовался непараметрический U-критерий Манна-Уитни.

Анализ взаимосвязи между одним качественным признаком — наличие субклинического атеросклероза магистральных артерий, выступающим в роли зависимого, результирующего показателя, — и подмножеством количественных и качественных признаков проводился с использованием модели логистической регрессии с пошаговым алгоритмом включения и исключения предикторов. Результаты оценки уравнений логистической регрессии представлены набором коэффициентов регрессии, достигнутыми уровнями значимости для каждого коэффициента, а также оценкой показателя согласия фактической принадлежности пациента к той или иной группе и теоретической принадлежности, полученной по уравнению логит-регрессии. Ранжирование выделенных предикторов по степени связи с зависимой переменной производилось путём сортировки предикторов по модулю стандартизованных коэффициентов регрессии.

### Результаты

В группе исследования ( $n=89$ ) была проведена оценка кардиоваскулярного риска по трем шкалам: SCORE, Framingham и PROCAM.

При расчете кардиоваскулярного риска по шкалам SCORE и Framingham у всех женщин выявлен низкий кардиоваскулярный риск. Несмотря на это, у 29 из них (32,6%) диагностированы признаки субклинического атеросклероза при проведении дуплексного сканирования БЦА (рис. 1, 2).

Далее был проведен расчет кардиоваскулярного риска в группе исследования ( $n=89$ ) по шкале PROCAM. Низкий кардиоваскулярный риск по шкале PROCAM выявлен у 77 женщин (86,5%), из них признаки атеросклероза БЦА были диагностированы у 22 женщин (28,6%) (рис. 3).



Рис. 3. Частота субклинического атеросклероза БЦА у женщин с ожирением и низким кардиоваскулярным риском по шкале PROCAM.



Рис. 4. Частота встречаемости субклинического атеросклероза БЦА у женщин с ожирением и высоким кардиоваскулярным риском по шкале PROCAM.

Высокий кардиоваскулярный риск (>20%) по шкале PROCAM во всей группе (n=89) выявлен у 12 женщин (13,5%), из них реальное наличие атеросклероза БЦА выявлено у 7 женщин (58,3%), у 5 женщин (41,7%) признаки атеросклероза БЦА на момент обследования отсутствовали (рис. 4).

Таким образом, при оценке кардиоваскулярного риска по шкалам SCORE и Framingham у женщин с ожирением 32,6% не вошли бы в группу ранних профилактических вмешательств. При оценке кардиоваскулярного риска по шкале PROCAM 28,6% женщин не вошли бы в группу ранних профилактических вмешательств.

Расчетные шкалы для прогнозирования риска атеросклероза магистральных артерий в нашем исследовании показали малую информативность, поэтому далее был проведен логистический регрессионный анализ для оценки связи изучаемых метаболических ФР, показателей ожирения у женщин с риском атеросклероза, с учетом новых данных о роли висцерального ожирения (ВО) и его нейрогуморальной активности в риске развития ССЗ.

На первом этапе анализа была проведена сравнительная характеристика ФР в группах (табл. 1).

Таким образом, в группе с субклиническим атеросклерозом БЦА (группа 2) определялись более высокие показатели ХС ЛПНП (p=0,022), ДАД (p=0,023), тЭЖТ (p<0,001), АпоА1 (p<0,001), АпоВ (p<0,001), СРБ (p<0,001), лептина (p<0,001) и грелина (p<0,001).

Далее было проведено построение уравнений логистической регрессии с использованием всех изучаемых ФР в различных комбинациях. Анализ проводился независимо от возраста.

При построении моделей логистической регрессии использовался единый алгоритм. На первом этапе

Таблица 1

Сравнительная характеристика групп исследования

Метаболические ФР	Группа 1 (n=60)	Группа 2 (n=29)	p
Возраст (лет)	49,7±6,9	52,6±5,5	0,060
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	31,2±3,9	33,4±4,7	0,711
ОХС (ммоль/л)	5,8±0,91	5,9±0,68	0,486
ХС ЛПВП (ммоль/л)	1,38±0,25	1,28±0,18	0,076
ХС ЛПНП (ммоль/л)	3,2±0,86	3,7 (2,9; 4,6)	0,022
ТГ (ммоль/л)	1,3 (1,05; 1,6)	1,4 (1,2; 1,7)	0,055
САД (мм рт.ст.)	137,24±17,28	142,13±11,22	0,258
ДАД (мм рт.ст.)	86,43±11,17	91,25±19,34	0,023
Глюкоза (ммоль/л)	5,0±0,56	5,0 (4,7; 5,2)	0,773
тЭЖТ (мм)	3 (2; 4)	7 (6; 8)	<0,001
Апо А1(г/л)	1,51±0,29	1,16±0,31	<0,001
Апо В (г/л)	0,93±0,19	1,32±0,29	<0,001
СРБ (мг/л)	1,0 (0,9; 1,55)	2,8 (2,2; 3,6)	<0,001
Лептин (нг/мл)	15,6	20,0	<0,001
Адипонектин (мг/мл)	9,75±1,11	9,15±1,32	0,050
Грелин (пг/дл)	55,5	40,7	<0,001

отбор переменных для включения в модели осуществлялся с помощью оценки значимости различий между группами с наличием или отсутствием атеросклероза магистральных артерий по каждому признаку.

Было получено несколько уравнений логит-регрессии, из которых выбрано уравнение, имеющее самое высокое значения верного предсказания — более 80%. Таким образом, было получено уравнение с наибольшей предсказательной ценностью совокупности предикторов. При оценке уравнения регрессии использовался метод пошагового включения предикторов, который ранжирует признаки в соответствии с их вкладом в модель.

**Таблица 2**  
**Результаты пошагового анализа логистической регрессии**

Шаг	Показатель	Стандартизированный коэффициент регрессии	Процент верного предсказания	p
1	Грелин	0,3784	76,3%	<0,0001
2	СРБ	0,3205	84,3%	<0,0001
3	тЭЖТ	0,2838	86,1%	<0,0001
4	Лептин	0,1985	89,7%	<0,0001

Уравнение имело следующий окончательный вид:

$$P = \frac{\exp(-7,0356 - 0,712 \cdot X1 + 0,354 \cdot X2 + 0,045 \cdot X3 + 1,876 \cdot X4)}{1 + \exp(-7,0356 - 0,712 \cdot X1 + 0,354 \cdot X2 + 0,045 \cdot X3 + 1,876 \cdot X4)}$$

где P — вероятность наличия атеросклероза БЦА в %, X1 — значение грелина в пг/дл; X2 — значение СРБ в мг/л; X3 — толщина эпикардиальной жировой ткани в миллиметрах; X4 — значение лептина в нг/мл; -7,0356 — свободный член уравнения.

Пошаговый порядок (Шаг) включения отобранных предикторов (Показатель) в уравнение, с указанием процента верного предсказания на каждом шаге и коэффициентов регрессии отражен в таблице 2, по которой можно проследить динамику предсказательной ценности предикторов и их совокупности при оценке уравнения логит-регрессии в целом (табл. 2).

Так, максимальный коэффициент регрессии был получен для грелина (0,3784). Почти одинаковый вклад внесли показатели тЭЖТ (0,2838) и СРБ (0,3205). В результате полученное уравнение с одним предиктором обеспечивало верное предсказание в 76,3% случаев, тогда как с двумя предикторами эта величина составила уже 84,3%. Далее, при включении остальных

предикторов в уравнение логит-регрессии уровень верного предсказания увеличивался незначительно и его значение для всего уравнения составило 89,7%.

Анализ адекватности полученной регрессионной модели показан в таблице 3, из которой видно, что полученная модель одинаково пригодна как для предсказания случаев субклинического атеросклероза БЦА у женщин с ожирением (89,7%), так и для отсутствия субклинического атеросклероза магистральных артерий (96,7%). Величина общего процента верных классификаций составила 94,4%, что говорит о высокой прогностической способности данной регрессионной модели (табл. 3).

Для удобства и простоты практического применения предлагаемой математической модели нами был создан вероятностный калькулятор прогнозирования субклинического атеросклероза БЦА на базе табличного редактора MS Excel в составе стандартного пакета программ MS Office 2010, использующий указанное выше уравнение, в которое вносятся цифровые значения полученных ФР конкретной пациентки, а искомая величина “у” отображается в числовом выражении в процентах автоматически (ячейка G) — таблица 4.

**Обсуждение**

Несмотря на очевидный прогресс в диагностике и лечении ССЗ, они остаются одной из основных причин заболеваемости и смертности во всем мире, часто внезапная смерть является первым доказательством болезни коронарных артерий у 64% женщин и у 50% мужчин. Кроме того, ожидается дальнейшее увеличение распространенности ССЗ, ожирения и СД 2 типа, поэтому первичная профилактика атеросклероза остается единственной доступной стратегией снижения смертности от ССЗ [16].

**Таблица 3**

**Результаты адекватности классификации с помощью регрессионной модели**

Наблюдаемые результаты	Предсказанные результаты, %		Процент верных предсказаний	Общий процент верных предсказаний	p
	Есть атеросклероз	Нет атеросклероза			
Есть атеросклероз БЦА	26	3	89,7	94,4	<0,001
Нет атеросклероза БЦА	2	58	96,7		

**Таблица 4**

**Вероятностный калькулятор риска субклинического атеросклероза БЦА на базе табличного редактора MS Excel в составе стандартного пакета программ MS Office 2010 (Интерфейс программного модуля)**

A	B	C	D	E	F	G
	Грелин	СРБ	тЭЖТ	Лептин	Значение функции “у”	Вероятность атеросклероза БЦА
	X1	X2	X3	X4		
Коэффициенты модели	0,712	0,354	0,045	1,876		
Результаты обследования						
Расчет вероятности						

**Примечание:** 1. В ячейки результаты обследования внести значения ФР конкретного пациента 2. В ячейке с адресом G — расчетное значение вероятности атеросклероза БЦА в %.

В нашем исследовании у бессимптомных женщин с абдоминальным ожирением атеросклероз магистральных артерий определялся в 32,6% случаев, несмотря на это кардиоваскулярный риск по шкалам SCORE и Framingham в этой группе был низкий, а по шкале PROCAM высокий риск был определен только в 24,1% случаев.

Так, в одном из исследований было показано, что лица, имеющие субклинический коронарный атеросклероз, чаще входят в группу низкого и среднего риска [17]. В другом исследовании частота выявления АБ при дуплексном сканировании сонных артерий у лиц с низким и умеренным риском по шкале SCORE составила от 59% до 76% [18, 19]. У бессимптомных женщин среднего возраста с одним сердечно-сосудистым ФР и низким риском по шкале Framingham в 60% был выявлен субклинический атеросклероз при ультразвуковом исследовании [20].

Нами проведен поиск совокупности метаболических ФР, связанных с атеросклерозом БЦА у бессимптомных женщин с ожирением методом регрессионного анализа. Наиболее значимой совокупностью таких предикторов стало сочетание уровней грелина, СРБ, тЭЖТ и лептина.

В ряде ранее проведенных исследований была доказана связь каждого из факторов этой совокупности в риске развития атеросклероза. Так, тЭЖТ является маркером ВО и коррелирует со степенью тяжести коронарного атеросклероза и субклинического атеросклероза магистральных артерий [8, 21]. В одном из исследований была доказана взаимосвязь тЭЖТ с субклиническим атеросклерозом коронарных артерий [22]. Положительная корреляция между тЭЖТ и ТКИМ ОСА была выявлена у женщин с синдромом поликистозных яичников [23].

Известно, что повышение концентрации СРБ связано с воспалением в сосудистой стенке [24, 25]. У женщин с СД 2 типа выявлено, что СРБ с большей вероятностью предсказывает субклинический атеросклероз, чем ХС ЛПНП [26]. У женщин в постменопаузе была выявлена положительная корреляция СРБ и ТКИМ ОСА [27].

Доказано, что гиперлептинемия приводит к более активному высвобождению воспалительных цитокинов, лептин является провоспалительным медиато-

ром, способствующим развитию атеросклероза [28]. В ряде исследований высокие уровни лептина были связаны с риском субклинического атеросклероза у женщин [29, 30].

Ранее была доказана связь грелина с ИБС (ОИМ и нестабильной стенокардией) на смешанной популяции [31, 32]. В одном из исследований у молодых женщин с синдромом поликистозных яичников и с избыточной массой тела было выявлено, что повышенные уровни грелина ассоциированы с хроническим воспалением в сосудистой стенке [33]. В исследовании, проведенном в Китае, у пациентов с ИБС и СД 2 типа низкий уровень грелина был связан с тяжестью коронарного атеросклероза [34]. Но существуют и противоречивые исследования, в одном из которых не выявлено связи между грелином и любым из основных сердечно-сосудистых ФР у женщин [35]. В другом исследовании выявлена положительная связь между ТКИМ ОСА и концентрацией грелина у мужчин, но такой связи не было обнаружено у женщин [36].

Проведенное нами исследование впервые показало высокую прогностическую ценность в отношении риска развития атеросклероза у женщин с ожирением.

### Заключение

Таким образом, для прогнозирования атеросклероза БЦА у женщин с ожирением использование традиционных ФР в шкалах SCORE, Framingham и PROCAM в нашем исследовании показало малую информативность. В последние годы доказана важная роль нейрогуморальной и провоспалительной активности ВЖТ в риске развития и прогрессирования атеросклероза у пациентов с ожирением, но адипокины ВЖТ, показатели ВО не входят ни в одну шкалу кардиоваскулярного риска.

В нашем исследовании у женщин с ожирением наиболее неблагоприятной совокупностью предикторов, обеспечивающей процент верного предсказания наличия субклинического атеросклероза БЦА в 89,7% случаев, стало следующее сочетание: показатель неспецифического воспалительного процесса (СРБ), показатель наличия висцерального ожирения (тЭЖТ) и показатели высокой атерогенной нейрогуморальной активности висцеральной жировой ткани (грелин и лептин).

### Литература

- Andreev EM, Shkolnikov VM. Operational statistics on population information: possibilities and limitations. *Questions of Statistics* 2016; 3: 72-83. (Андреев Е. М., Школьников В. М. Оперативная статистическая информация о населении: возможности и ограничения. *Вопросы статистики* 2016; 3: 72-83).
- White UA, Tchoukalova YD. Sex dimorphism and depot differences in adipose tissue function. *BiochimBiophysActa* 2014. 1842(3): 377-392.
- Mitchell S, Shaw D. The worldwide epidemic of female obesity. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2015; 29(3): 289-99.
- Jaffer FA, O'Donnell CJ, Larson MG. Age and sex distribution of subclinical aortic atherosclerosis: a magnetic resonance imaging examination of the Framingham Heart Study. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2002; 22: 849-54.
- Kathiresan S, Larson MG, Keyes MJ, et al. Assessment by cardiovascular magnetic resonance, electron beam computed tomography, and carotid ultrasonography of the distribution of subclinical atherosclerosis across Framingham risk strata. *Am J Cardiol.* 2007; 1. 99(3): 310-4.
- Roy RR, Hurst T, Lester SJ, et al. Risk Stratification for Cardiovascular Disease in Women in the Primary Care Setting. *Journal of the American Society of Echocardiography* 2015; 28. 10: 1232-9.
- Neufeld IV, Zhirnyakov AI, Skupova IN. Risk factors of cardiovascular diseases of women. *Bulletin of Medical Internet Conferences* 2012; 2. 12: 994-6. (Нейфельд И. В., Жирняков А. И., Скупова И. Н. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний женщин. *Бюллетень медицинских интернет-конференций* 2012; 2. 12: 994-6).

8. Rabkin SW. Epicardial fat: properties, function and relationship to obesity. *Obes Rev.* 2007; 8(3): 253-61.
9. European clinical guidelines for the prevention of cardiovascular disease (revision 2012). *Russian Journal of Cardiology* 2012; 4 (96). Suppl 2. (Европейские клинические рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (пересмотр 2012г). Российский кардиологический журнал 2012; 4 (96). Приложение 2).
10. Diagnostics and correction of disorders of lipid metabolism in the prevention and treatment of atherosclerosis. Russian recommendation V revision 2012. (Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации V пересмотр. 2012).
11. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur. Heart J.* 2003; Jun. 24(11): 987-1003.
12. Perova NV. New European guidelines on prevention of cardiovascular disease due to atherosclerosis. *Cardiology* 2004; 1: 76-82. (Перова Н.В. Новые Европейские рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, обусловленных атеросклерозом. *Кардиология* 2004; 1: 76-82).
13. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and other Societies in Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J.* 2003; 24: 1601-10.
14. Anderson KM, Wilson PW, Odell PM, et al. An updated coronary risk profile. A statement for health professionals. *Circulation* 1991; 83(1): 356-62.
15. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, et al. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998; 97(18): 1837-47.
16. Castellon X, Bogdanova V. Screening for subclinical atherosclerosis by noninvasive methods in asymptomatic patients with risk factors. *Clin Interv Aging.* 2013; 8: 573-80.
17. Veselovskaya NG, Chumakova GA, Shenkova NN, et al. Risk prediction model of coronary atherosclerosis of patients with visceral obesity. *Russian Journal of Cardiology* 2015; 4: 49-55. (Веселовская Н.Г., Чумакова Г.А., Шенкова Н.Н. и др. Модель прогнозирования риска коронарного атеросклероза у пациентов с висцеральным ожирением. *Российский кардиологический журнал* 2015; 4: 49-55).
18. Boytsov SA, Kukharchuk VV, Karpov YA, et al. Subclinical atherosclerosis as a risk factor of cardiovascular complications. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2012; 11(3): 82-6. (Бойцов С.А., Кухарчук В.В., Карпов Ю.А. и др. Субклинический атеросклероз как фактор риска сердечно-сосудистых осложнений. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2012; 11(3): 82-6).
19. Veljkov VV. Highly sensitive cardiac markers and the reclassification of cardiovascular risk. *Scientific and practical journal "Clinical and laboratory consultation"* 2012; 1(41): 47-52. (Вельков В.В. Высокочувствительные кардиальные маркеры и реклассификация сердечно-сосудистых рисков. *Научно-практический журнал "Клинико-лабораторный консилиум"* 2012; 1(41): 47-52).
20. Eleid MF, Lester SJ, Wiedenbeck TL, et al. Carotid Ultrasound Identifies High Risk Subclinical Atherosclerosis in Adults with Low Framingham Risk Scores. *Journal of the American Society of Echocardiography* 2010; 23. 8: 802-8.
21. Iacobellis G. Relation of epicardial fat thickness to right ventricular cavity size in obese subjects. *Am J Cardiol.* 2009; 104. 11: 601-2.
22. Huang G, Wang D, Zeb I, et al. Intra-thoracic fat, cardiometabolic risk factors, and subclinical cardiovascular disease in healthy, recently menopausal women screened for the Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS). *Atherosclerosis* 2012; 221(1): 198-205.
23. Cakir E, Doğan M, Topaloglu O, et al. Subclinical atherosclerosis and hyperandrogenemia are independent risk factors for increased epicardial fat thickness in patients with PCOS and idiopathic hirsutism. *Atherosclerosis* 2013; 226(1): 291-5.
24. Arabidze GG. Clinical immunology of atherosclerosis from theory to practice. *Journal of Atherosclerosis and dyslipidemia* 2013; 1 (10): 4-19. (Арабидзе Г.Г. Клиническая иммунология атеросклероза от теории к практике. *Журнал Атеросклероз и дислипидемии* 2013; 1 (10): 4-19).
25. Veljkov VV. C-reactive protein: new opportunities for laboratory diagnostics. *Pushchino: "Deacon"* 2010; 73с. (Вельков В.В. С-реактивный белок: новые возможности для лабораторной диагностики. *Пушино: ЗАО "Диакон"* 2010; 73с).
26. Dahlén E. Markers of subclinical atherosclerosis and arterial stiffness in type 2 diabetes. *Linköping University Medical Dissertations* 2011; 1260.
27. Nahas EA, Nahas-Neto J, Orsatti CL, et al. Evaluation of clinical and inflammatory markers of subclinical carotid atherosclerosis in postmenopausal women. *Menopause* 2014; 21(9): 982-9.
28. Kiguchi N, Maeda T, Kobayashi Y, et al. Leptin enhances CC-chemokine ligand expression in cultured murine macrophages. *Biochem Biophys Res Commun.* 2009; 384: 311-5.
29. McMahon M, Skaggs BJ, Sahakian L, et al. High plasma leptin levels confer increased risk of atherosclerosis in women with systemic lupus erythematosus, and are associated with inflammatory oxidised lipids. *Ann Rheum Dis.* 2011; 70(9): 1619-24.
30. Ingelsson E, Martin G. Circulating Ghrelin, Leptin, and Soluble Leptin Receptor Concentrations and Cardiometabolic Risk Factors in a Community-Based Sample. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2008; 93 (8): 3149-57.
31. Buss J, Havel PJ, Epel E, et al. Associations of ghrelin with eating behaviors, stress, metabolic factors, and telomere length among overweight and obese women: preliminary evidence of attenuated ghrelin effects in obesity. *Appetite* 2014; 76: 84-94.
32. Kadoglou NP, Lampropoulos S, Kapelouzou A, et al. Serum levels of apelin and ghrelin in patients with acute coronary syndromes and established coronary artery disease-KOZANI STUDY. *Transl Res.* 2010; 155(5): 238-46.
33. Zwirski-Korczała K, Sadowski K, Konturek SJ, et al. Postprandial response of ghrelin and PYY and indices of low-grade chronic inflammation in lean young women with polycystic ovary syndrome. *J PhysiolPharmacol.* 2008; 59. 2: 161-78.
34. Zhang M, Fang WY, Yuan F, et al. Plasma ghrelin levels are closely associated with severity and morphology of angiographically-detected coronary atherosclerosis in Chinese patients with diabetes mellitus. *ActaPharmacologicaSinica* 2012; 33: 452-8.
35. Pop D. Serum ghrelin level is associated with cardiovascular risk score. *Rom J Intern Med.* 2015; 53(2): 140-5.
36. Pöykkö SM, Kellokoski E, Ukkola O, et al. Plasma ghrelin concentrations are positively associated with carotid artery atherosclerosis in males. *Intern Med.* 2006; 260(1): 43-52.