


Увеличение уровня высокочувствительного С-реактивного белка как маркер мультифокального атеросклероза у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями

В.В. Генкель , ORCID: 0000-0001-5902-3803, e-mail: henkel-07@mail.ru

А.С. Кузнецова, ORCID: 0000-0002-0357-5702, e-mail: kuzja321@mail.ru

В.А. Сумеркина, ORCID: 0000-0003-4842-0875, e-mail: veronika.sumerkina@mail.ru

А.О. Салашенко, ORCID: 0000-0003-3962-3662, e-mail: salachenko@hotmail.com

Е.В. Лебедев, ORCID: 0000-0002-7954-2990, e-mail: evgueni.lebedev@mail.ru

И.И. Шапошник, ORCID: 0000-0002-7731-7730, shaposhnik@yandex.ru

Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64

Резюме

Цель исследования. Оценить распространенность воспалительного резидуального риска среди пациентов со стабильными атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями (АССЗ) и установить взаимосвязи между увеличением высокочувствительного С-реактивного белка (вЧСРБ) и наличием мультифокального атеросклероза (МФА).

Материалы и методы. В исследование были включены 120 пациентов со стабильными АССЗ. В план инструментального исследования входили ультразвуковое сканирование артерий каротидного бассейна и артерий нижних конечностей с измерением лодыжечно-плечевого индекса. Содержание вЧСРБ в сыворотке крови определяли методом твердофазного одностадийного sandwich-варианта иммуноферментного анализа.

Результаты. Увеличение содержания вЧСРБ $\geq 2,0$ мг/л было выявлено у 45,8% пациентов. Клинически значимое поражение одного сосудистого бассейна наблюдалось у 41,6% пациентов, двух – у 36,6%, трех – у 21,6%. В группе пациентов с поражением трех сосудистых бассейнов медиана значений вЧСРБ составляла 3,28 (1,77–5,67) мг/л, что было статистически значимо выше в сравнении с пациентами с вовлечением одной сосудистой территории – 1,56 (0,68–3,92) мг/л. Увеличение содержания вЧСРБ более 2,0 мг/л ассоциировалось с увеличением относительного риска (ОР) наличия у пациента МФА с поражением трех сосудистых бассейнов в 3,63 раза (95% доверительный интервал 1,06–12,4; $p = 0,04$) с поправкой на такие факторы, как пол, возраст, ожирение, сахарный диабет, курение, уровень общего холестерина и скорость клубочковой фильтрации.


Заключение. Воспалительный резидуальный риск наблюдался у 45,8% пациентов со стабильными АССЗ. Установлено увеличение содержания вЧСРБ по мере увеличения числа пораженных сосудистых бассейнов. Увеличение вЧСРБ более 2,0 мг/л независимо ассоциировалось с увеличением ОР наличия у пациента МФА в 3,63 раза.

Ключевые слова: С-реактивный белок, мультифокальный атеросклероз, воспаление, ишемическая болезнь сердца, кардиоваскулярный риск

Для цитирования: Генкель В.В., Кузнецова А.С., Салашенко А.О., Лебедев Е.В., Шапошник И.И. Увеличение уровня высокочувствительного С-реактивного белка как маркер мультифокального атеросклероза у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Медицинский совет.* 2019;(16):86-93. doi: 10.21518/2079-701X-2019-16-86-93.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Increase in high-sensitive C-reactive protein as a marker of polyvascular disease in patients with cardiovascular diseases

Vadim V. Genkel , ORCID: 0000-0001-5902-3803, e-mail: henkel-07@mail.ru

Alla S. Kuznetsova, ORCID: 0000-0002-0357-5702, e-mail: kuzja321@mail.ru

Veronika A. Sumerkina, ORCID: 0000-0003-4842-0875, e-mail: veronika.sumerkina@mail.ru

Alexey O. Salashenko, ORCID: 0000-0003-3962-3662, e-mail: salachenko@hotmail.com

Evgeniy V. Lebedev, ORCID: 0000-0002-7954-2990, e-mail: evgueni.lebedev@mail.ru

Igor I. Shaposhnik, ORCID: 0000-0002-7731-7730, shaposhnik@yandex.ru

South Ural State Medical University; 64, Vorovskogo Street, Chelyabinsk, 454092, Russia

Abstract

Aim. To estimate the prevalence of inflammatory residual risk in patients with stable atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) and establish the relationship between concentration of C-reactive protein (CRP) and the presence of the polyvascular disease.

Materials and Methods. The study included 120 patients with stable ASCVD. The plan of the instrumental study included ultrasound scanning of the carotid arteries and lower limb arteries with measurement of the ankle-brachial index. The concentration of hsCRP in the serum was determined by the enzyme-linked immunosorbent assay.

Results. An increase in the content of hsCRP $\geq 2,0$ mg/l was detected in 45,8% of patients. Clinically significant lesion of one vascular bed was observed in 41,6% of patients, two – in 36,6%, three – in 21,6%. In the group of patients with atherosclerosis of the three vascular beds, the median value of hsCRP was 3,28 (1,77–5,67) mg/l, which was statistically significantly higher compared to patients with the involvement of one vascular bed – 1,56 (0,68–3,92) mg/L. An increase in hsCRP over 2,0 mg/l was associated with an increase in the relative risk of a patient with polyvascular disease with atherosclerosis of three vascular beds 3,63 times (95% CI 1,06–12,4; $p = 0,04$) with adjusting for gender, age, obesity, diabetes, smoking, cholesterol levels and glomerular filtration rate.

Conclusion. Inflammatory residual risk was observed in 45,8% of patients with stable ASCVD. An increase in CRP was established with an increase in the number of affected vascular beds. An increase in hsCRP over 2,0 mg/l was independently associated with an increase in the relative risk of a patient having an polyvascular disease.

Keywords: C-reactive protein, polyvascular disease, inflammation, coronary heart disease, cardiovascular risk

For citation: Genkel V.V., Kuznetcova A.S., Salashenko A.O., Lebedev E.V., Shaposhnik I.I. Increase in high-sensitive C-reactive protein as a marker of polyvascular disease in patients with cardiovascular diseases. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(16):87-93. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-16-86-93.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Мультифокальный атеросклероз (МФА) – это системный процесс с наличием клинически значимого атеросклеротического поражения двух и более артериальных бассейнов, склонный к прогрессированию и распространению за пределы клинически манифестирующего бассейна [1, 2]. По данным регистра REACH, включавшего 39 675 пациентов, 54% имели симптомное поражение только коронарных артерий. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) и перемежающаяся хромота были диагностированы у 5,72% больных, ИБС и цереброваскулярная болезнь (ЦВБ) – у 10%. Симптомное поражение трех сосудистых бассейнов наблюдалось у 1,88% пациентов [3]. В исследовании AGATHA, включавшем 7 099 пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями (АССЗ), ИБС была выявлена у 35,1%, ИБС и перемежающаяся хромота – у 6,7%, ИБС и ЦВБ – у 14,7% больных. Симптомное поражение трех сосудистых бассейнов наблюдалось у 7,1% пациентов [4]. По данным исследования SMART, пациенты с МФА, в сравнении с пациентами, страдающими поражением одного сосудистого бассейна, отличались статистически значимо большим ОР развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и смерти как от ССЗ, так и от всех причин [5]. Субклинический мультифокальный атеросклероз также ассоциируется с неблагоприятным прогнозом пациентов. Диагностика МФА в различных популяциях пациентов на сегодняшний день является крайне актуальной задачей. Вопросы алгоритмизации диагностики МФА в настоящее время не являются детально разработанными. Большое внимание уделяется изучению различных биомаркеров, позволяющих идентифицировать пациентов с МФА среди пациентов высокого и очень высокого кардиоваскулярного риска, в т.ч. среди пациентов с клинически манифестным атеросклеротическим поражением одного сосудистого бассейна. Одними из наиболее перспективных биомаркеров МФА являются липопротеин (а) и различные индикаторы системного воспаления [6–8].

В последние годы активно развивается концепция резидуальных кардиоваскулярных рисков, призванная

способствовать изучению механизмов развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ССС) у пациентов с АССЗ, получающих оптимальную медикаментозную терапию (ОМТ), в т.ч. статины в максимально переносимых дозах [9]. На сегодняшний день ряд исследователей выделяют липидный, воспалительный, тромботический и метаболический резидуальные риски [10]. Резидуальный воспалительный риск, определяемый по увеличению содержания высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ) более 2,0 мг/л, у пациентов, получающих статины в интенсивном режиме дозирования, по данным различных клинических исследований, встречается у 40–60% больных [11]. Увеличение содержания вчСРБ более 2,0 мг/л при этом ассоциируется с существенным увеличением риска развития неблагоприятных ССС по данным исследований PROVE-IT и IMPROVE-IT [12]. По данным R. Vidakovic et al., увеличение содержания вчСРБ является независимым предиктором наличия МФА у пациентов с атеросклерозом периферических артерий [13]. В данном контексте крайне интересен и важен вопрос, может ли у пациентов с ИБС и другими атеросклеротическими ССЗ, получающих ОМТ, наличие воспалительного резидуального риска служить маркером высокого бремени системного атеросклероза.

Цель исследования. Оценить распространенность воспалительного резидуального риска среди пациентов со стабильными атеросклеротическими ССЗ и установить взаимосвязи между увеличением содержания вчСРБ и наличием МФА.

Материалы и методы. В исследование включали пациентов с клинически манифестными атеросклеротическими ССЗ, получающих терапию статинами в интенсивном режиме дозирования [14]. Необходимым условием включения пациентов в исследование было подписанное информированное согласие. Протокол исследования одобрен этическим комитетом ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России (протокол заседания Этического комитета от 14.01.2017 №1). Критериями невключения в исследование и/или исключения являлись следующие состояния: острый период нарушений мозгового и коро-

нарного кровообращения; оперативные вмешательства в предшествующие 3 месяца; злокачественные новообразования, злоупотребление алкоголем и психоактивными веществами; иммуновоспалительные заболевания.

В план лабораторного исследования входило определение следующих показателей: общий холестерин (ХС), холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП), холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП), триглицериды (ТГ); сывороточный креатинин с последующим расчетом СКФ по формуле СКД-ЕРІ; гликированный гемоглобин. Содержание вчСРБ в сыворотке крови определяли методом твердофазного одностадийного sandwich-варианта иммуноферментного анализа с использованием наборов реагентов «СРБ-ИФА-БЕСТ» (ЗАО «Вектор-Бест», Россия).

В план инструментального исследования входили ультразвуковое сканирование артерий каротидного бассейна и артерий нижних конечностей (АНК) с измерением лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) артериального давления доплерографическим методом. Осматривали с обеих сторон в продольном и поперечном сечении на всем протяжении следующие сосуды: общие сонные артерии (ОСА) с бифуркацией ОСА, внутренние сонные артерии (ВСА), наружные сонные артерии (НСА), общие бедренные артерии (ОБА), поверхностные бедренные артерии (ПБА), подколенные артерии (ПКА), артерии берцового сегмента и тыла стопы. Определяли толщину комплекса интима-медиа (ТКИМ) ОСА в автоматическом режиме с обеих сторон в дистальной трети ОСА на 1 см проксимальнее бифуркации. ТКИМ ОБА и ПБА измеряли в ручном режиме по дальней стенке сосуда на 1 см проксимальнее бифуркации сосуда. Среднюю ТКИМ исследуемого сосуда определяли как среднее арифметическое значение ТКИМ слева и справа. Атеросклеротической бляшкой (АСБ) считали фокальное утолщение комплекса интима-медиа более 1,5 мм, или на 0,5 мм больше окружающей ТКИМ, либо на 50% больше ТКИМ прилежащих участков ОСА [15]. Процент стенозирования измеряли планиметрически в В-режиме по диаметру в поперечном сечении сосуда и с использованием гемодинамических доплерографических критериев. Процент стеноза определяли непосредственно в месте локализации АСБ, что соответствовало методу ECST (The European Carotid Surgery Trial). В случае выявления АСБ, стенозирующих просвет сосудов, рассчитывали суммарное значение стенозирования сонных артерий (СуммСтСА), представляющее собой сумму процентов всех стенозов сонных артерий с обеих сторон, а также определяли максимальный процент стеноза у конкретного пациента (МаксСтСА). Измерение ЛПИ проводили в соответствии с рекомендациями, изложенными в научном докладе Американской ассоциации сердца [16].

Клинически значимыми поражениями артерий различных сосудистых бассейнов считали варианты, представленные в *таблице 1* [17].

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием программного обеспечения Microsoft Excel и пакета статистического анализа дан-

• **Таблица 1.** Варианты клинически значимого поражения различных сосудистых бассейнов

• **Table 1.** Variants of clinically relevant lesions in different vascular pools

Сосудистый бассейн	Проявления
Артерии каротидного бассейна	<ul style="list-style-type: none"> ишемический инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе; реваскуляризация каротидных артерий в анамнезе; стенозы экстракраниальных сонных артерий > 50%
Артерии нижних конечностей	<ul style="list-style-type: none"> перемежающаяся хромота; реваскуляризация артерий нижних конечностей в анамнезе; стенозы артерий нижних конечностей > 50% и/или ЛПИ < 0,9
Коронарные артерии	<ul style="list-style-type: none"> стабильная ИБС; коронарная реваскуляризация в анамнезе; бессимптомное стенозирование ствола левой коронарной артерии > 50% и/или других коронарных артерий > 70%

Примечание. ЛПИ – лодыжечно-плечевой индекс; ИБС – ишемическая болезнь сердца.

ных IBM SPSS Statistics, версия 22. Качественные переменные описывали абсолютными и относительными частотами (процентами). Количественные переменные описывали медианой (Me) с указанием интерквартильного интервала (ИИ). Для определения взаимосвязей показателей использовали корреляционный анализ по Спирмену. Для выявления независимых предикторов зависимой переменной использовали логистический регрессионный анализ.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование были включены 120 пациентов со стабильными АССЗ: у 112 (93,3%) пациентов была диагностирована ИБС, ишемический инсульт и/или транзиторная ишемическая атака в анамнезе отмечалась у 12 (10,0%) пациентов, перемежающейся хромотой страдали 36 (30,0%) пациентов. Подробная клинико-лабораторная характеристика пациентов исследуемой когорты представлена в *таблице 2*.

Таким образом, большая часть пациентов находилась на прогрессивных этапах сердечно-сосудистого континуума – около половины больных перенесли сердечно-сосудистые катастрофы, а у 75,8% была диагностирована ХСН.

Увеличение содержания вчСРБ $\geq 2,0$ мг/л было выявлено у 45,8% пациентов. Липидный резидуальный риск, определяемый по увеличению ХС ЛНП > 1,8 ммоль/л, был установлен у 71,6% больных. Как воспалительный, так и липидный резидуальные риски были диагностированы у 34,2% пациентов.

В *таблице 3* представлены результаты ультразвукового сканирования периферических артерий.

На *рисунке 1* представлена частота встречаемости различных вариантов поражения сосудистых бассейнов в исследуемой когорте пациентов.

Необходимо отметить, что наиболее часто встречалась ИБС при отсутствии клинически значимого поражения периферических артерий, а также ИБС в сочетании с поражением АНК. В 25% случаев наблюдалось поражение трех сосудистых бассейнов. Другие варианты поражения изучаемых сосудистых бассейнов, представленные на *рисунке 1*, встречались существенно реже. Распределение пациентов по числу пораженных сосудистых бассейнов представлено на *рисунке 2*.

● **Таблица 2.** Характеристика пациентов исследуемой когорты
● **Table 2.** Patient characteristics of the studied cohort

Показатели	Пациенты (n = 120)
Возраст, лет, Ме (ИИ)	62,5 (57,7–66,2)
Мужчины/женщины, n (%)	76 (63,3)/44 (36,7)
ИМТ, кг/м ² , Ме (ИИ)	28,8 (26,0–31,5)
Ожирение, n (%)	51 (42,5)
Абдоминальное ожирение, n (%)	87 (72,5)
Курение, n (%)	44 (36,6)
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	112 (93,3)
Постинфарктный кардиосклероз (ПИК), n (%)	53 (44,2)
Реваскуляризация миокарда, n (%)	48 (40,0)
Инсульт в анамнезе, n (%)	12 (10,0)
Переменяющаяся хромота, n (%)	36 (30,0)
СД2, n (%)	64 (53,3)
Артериальная гипертензия (АГ), n (%)	116 (96,6)
Хроническая сердечная недостаточность (ХСН), n (%)	91 (75,8)
Дезагреганты, n (%)	109 (90,8)
Бета-адреноблокаторы, n (%)	84 (70,0)
Ингибиторы РААС, n (%)	101 (84,1)
Диуретики, n (%)	29 (24,1)
Статины, n (%)	120 (100,0)
Пероральные сахароснижающие препараты, n (%)	43 (35,8)
Инсулинотерапия, n (%)	24 (20,0)
ОХС, ммоль/л, Ме (ИИ)	4,39 (3,70–5,80)
ХС ЛНП, ммоль/л, Ме (ИИ)	2,40 (1,80–3,29)
ХС ЛВП, ммоль/л, Ме (ИИ)	1,15 (0,97–1,47)
ТГ, ммоль/л, Ме (ИИ)	1,64 (1,24–2,10)
вЧСРБ, мг/л, Ме (ИИ)	2,17 (0,96–4,95)
Гликированный гемоглобин, %, Ме (ИИ)	5,60 (4,90–6,60)
СКФ, мл/мин/1,73 м ² , Ме (ИИ)	58,0 (49,0–68,2)

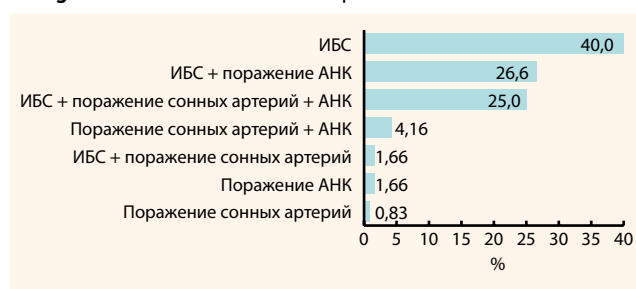
Примечание. ИМТ – индекс массы тела; ОТ – объем талии; ПИК – постинфарктный кардиосклероз; СД – сахарный диабет; АГ – артериальная гипертензия; РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система; ОХС – общий холестерин; ХС ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС ЛВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; ТГ – триглицериды; вЧСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок; СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

● **Таблица 3.** Результаты ультразвукового сканирования артерий каротидного бассейна и артерий нижних конечностей
● **Table 3.** Findings of ultrasound imaging of the arteries of the carotid pool and lower extremities

Показатели	Пациенты (n = 120)
ТКИМ _{ср} ОСА, мм, Ме (ИИ)	0,93 (0,83–1,05)
АСБ в сонных артериях, n (%)	104 (86,6)
МаксСтСА, %, Ме (ИИ)	40,0 (29,0–50,0)
СуммСтСА, %, Ме (ИИ)	80,0 (37,0–140)
Стенозы СА ≥ 50%, n (%)	31 (25,8)
ТКИМ _{ср} ОБА, мм, Ме (ИИ)	1,04 (0,88–1,16)
ТКИМ _{ср} ПБА, мм, Ме (ИИ)	0,70 (0,58–0,88)
АСБ в АНК, n (%)	97 (80,8)
ЛПИ < 0,9, n (%)	35 (29,2)
Стенозы АНК ≥ 50%, n (%)	55 (45,8)
АСБ в ОБА, n (%)	84 (70,0)
Стеноз ЛОБА, %, Ме (ИИ)	29,0 (0,00–40,0)
Стеноз ПОБА, %, Ме (ИИ)	28,0 (0,00–35,0)
АСБ в ПБА, n (%)	62 (51,6)
Стеноз ЛПБА, %, Ме (ИИ)	0,00 (0,00–36,0)
Стеноз ППБА, %, Ме (ИИ)	0,00 (0,00–36,7)
АСБ в ПКА, n (%)	60 (50,0)
Стеноз ЛПКА, %, Ме (ИИ)	0,00 (0,00–40,0)
Стеноз ППКА, %, Ме (ИИ)	0,00 (0,00–40,0)
Стенозы берцовых артерий ≥ 70%, n (%)	30 (25,0)

Примечание. ТКИМ – толщина комплекса интима-медиа; ОСА – общие сонные артерии; АСБ – атеросклеротическая бляшка; МаксСтСА – максимальный стеноз сонных артерий; СуммСтСА – суммарный стеноз сонных артерий; ОБА – общие бедренные артерии; ПБА – поверхностные бедренные артерии; ПКА – подколенные артерии; ЛПИ – лодыжечно-плечевой индекс.

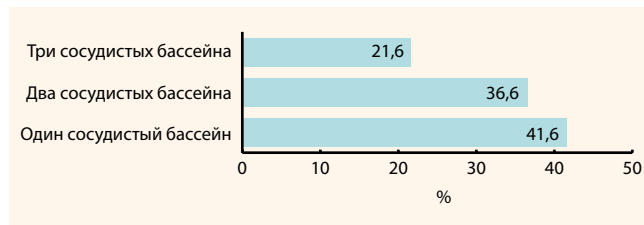
● **Рисунок 1.** Варианты поражения сосудистых бассейнов
● **Figure 1.** Variants of vascular pool lesions



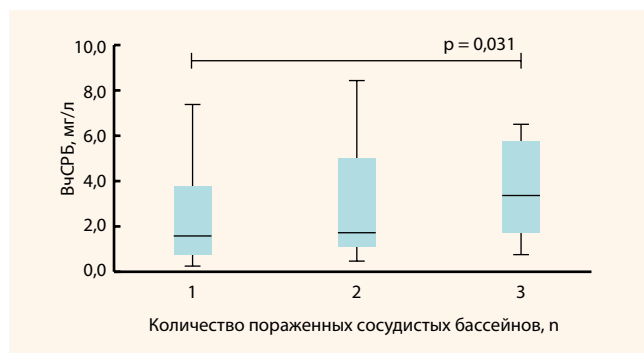
Таким образом, МФА был выявлен у 58,2% пациентов, при этом у 21,6% наблюдалось клинически значимое поражение трех сосудистых территорий.

Нами было проанализировано содержание вЧСРБ у пациентов в зависимости от числа пораженных сосудистых бассейнов (*рис. 3*). Так, в группе пациентов с пора-

● **Рисунок 2.** Распределение пациентов по количеству пораженных сосудистых бассейнов
 ● **Figure 2.** Distribution of patients by the number of affected vascular pools



● **Рисунок 3.** Содержание вЧСРБ в зависимости от количества пораженных сосудистых бассейнов
 ● **Figure 3.** hsCRP levels depending on the number of affected vascular pools



жением трех сосудистых бассейнов медиана значений вЧСРБ составляла 3,28 (1,77–5,67) мг/л, что было статистически значимо выше в сравнении с пациентами с вовлечением одной сосудистой территории – 1,56 (0,68–3,92) мг/л. У пациентов с поражением двух сосудистых бассейнов значения вЧСРБ составляли 1,65 (1,12–4,37) мг/л.

По данным полиномиального логистического регрессионного анализа увеличение содержания вЧСРБ более 2,0 мг/л ассоциировалось с увеличением ОР наличия у пациента МФА с поражением трех сосудистых бассейнов в 3,63 раза (95% доверительный интервал 1,06–12,4; $p = 0,04$) с поправкой на такие факторы, как пол, возраст, ожирение, сахарный диабет, курение, уровень ОХС и СКФ.

ОБСУЖДЕНИЕ

Диагностика МФА, зачастую протекающего бессимптомно, представляет собой существенный вызов как для лечащего врача, так и в целом для системы оказания помощи пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями. По мнению ряда экспертов, систематический и тотальный скрининг пациентов с ИБС в отношении наличия периферического атеросклероза является целесообразным с точки зрения оптимизации управления рисками развития острых и хронических состояний, ассоциированных с атеросклерозом [18].

В проведенном исследовании частота выявления воспалительного резидуального риска у пациентов со ста-

бильными АССЗ составляла 45,8%. Полученные данные согласуются с результатами крупных международных исследований. По данным *post hoc*-анализа исследования PROVE-IT увеличение вЧСРБ более 2,0 мг/л наблюдалось у 43% пациентов, в то время как в исследовании IMPROVE-IT – у 47% больных [11]. По данным норвежского исследования NOR-COR, включавшего 971 пациента, перенесших инфаркт миокарда или коронарную реваскуляризацию, увеличение вЧСРБ более 2,0 мг/л за период проспективного наблюдения, равного в среднем 16 месяцев, наблюдалось у 39% пациентов [19].

Результаты исследований, посвященных изучению вЧСРБ в качестве маркера МФА, неоднородны. В исследовании M. Blanco et al. пациенты с МФА отличались от пациентов с поражением одного сосудистого бассейна статистически значимо большими значениями ИЛ-6, но не вЧСРБ [20]. Также было установлено, что увеличение ИЛ-6 более 5 пг/мл связано с увеличением ОР наличия МФА в 2,9 раза (95% ДИ 1,3–4,3; $p = 0,026$). В исследовании R. Vidakovic et al. отмечено увеличение содержания вЧСРБ по мере увеличения числа пораженных сосудистых бассейнов [13]. Также установлено, что увеличение вЧСРБ более 3,6 мг/л связано с увеличением ОР наличия МФА в 3,81 раза (95% ДИ 2,39–6,09; $p < 0,05$). В работе P. Rein et al. содержание вЧСРБ было значимо выше в группе пациентов с атеросклеротическим заболеванием периферических артерий в сравнении с пациентами с ИБС ($0,86 \pm 1,85$ мг/дл против $0,44 \pm 0,87$ мг/дл; $p < 0,001$) [21]. По мнению авторов, именно атеросклеротическое поражение периферических артерий ассоциируется с интенсивностью системного воспаления в связи с большей протяженностью периферических артерий и, соответственно, большим суммарным объемом (бременем) атеросклеротических бляшек. Следовательно, увеличение уровня вЧСРБ у пациентов как с ИБС, так и с атеросклерозом других локализаций может отражать тяжесть системного (генерализованного) атеросклероза и количество пораженных сосудистых бассейнов. Кроме того, увеличение вЧСРБ и других маркеров воспаления является предиктором прогрессирования МФА [22].

По данным анализа исследования STABILITY (Stabilization of Atherosclerotic Plaque by Initiation of Darapladib Therapy), по мере увеличения содержания в крови вЧСРБ (от менее 0,6 мг/л до более 3,1 мг/л) МФА встречался статистически значимо чаще [23]. При этом наличие МФА увеличивает ОР увеличения вЧСРБ более 3,1 мг/л в 1,23 раза (95% ДИ 1,17–1,30; $p < 0,0001$). С учетом представленных выше данных можно предположить, что МФА является одним из факторов, реализующих негативное влияние воспалительного резидуального риска на прогноз пациентов с АССЗ.

В соответствии с актуальными клиническими рекомендациями рутинное определение вЧСРБ не рекомендовано с целью стратификации риска сердечно-сосудистых осложнений в различных категориях пациентов [24]. Однако использование различных маркеров воспаления, в т.ч. вЧСРБ, в качестве индикаторов МФА представляется достаточно актуальным и требующим дальнейшего изу-

чения вопросом. Кроме того, положительные результаты исследования CANTOS (The Canakinumab Antiinflammatory Thrombosis Outcome Study), а также скорое завершение целого ряда других клинических исследований, изучающих влияние различных противовоспалительных терапевтических агентов на прогноз пациентов с ССЗ, позволяют предположить, что в ближайшем будущем определение маркеров воспаления у пациентов с ССЗ станет неотъемлемой частью планирования персонализированной терапии [25].

ВЫВОДЫ

1. У пациентов со стабильными атеросклеротическими ССЗ увеличение содержания вЧСРБ $\geq 2,0$ мг/л было выявлено у 45,8% пациентов.

2. МФА был выявлен у 58,2% пациентов, при этом у 21,6% наблюдалось клинически значимое поражение трех сосудистых территорий.
3. В группе пациентов с поражением трех сосудистых бассейнов медиана значений вЧСРБ составляла 3,28 (1,77–5,67) мг/л, что было статистически значимо выше в сравнении с пациентами с вовлечением одной сосудистой территории – 1,56 (0,68–3,92) мг/л. Увеличение вЧСРБ $\geq 2,0$ мг/л ассоциировалось с увеличением ОР наличия у пациента МФА с поражением трех сосудистых бассейнов в 3,63 раза (95% ДИ 1,06–12,4; $p = 0,04$) с поправкой на пол, возраст, ожирение, сахарный диабет, курение, уровень ОХС и СКФ.



Поступила / Received 15.07.2019
 Отрецензирована / Review 03.08.2019
 Принята в печать / Accepted 10.08.2019

Список литературы

1. Aboyans V, Ricco J.B., Bartelink M.E.L., Björck M., Brodmann M., Cohnert T., Collet J.P., Czerny M., De Carlo M., Debus S., Espinola-Klein C., Kahan T., Kownator S., Mazzolai L., Naylor A.R., Roffi M., Röther J., Sprynger M., Tendera M., Tepe G., Venermo M., Vlachopoulos C., Desormais I. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries. Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J.* 2018;39(9):763-816. doi: 10.1093/eurheartj/ehx095.
2. Барбараш Л.С., Сумин А.Н., Безденежных А.В., Жучкова Е.А., Барбараш О.Л. Распространенность мультифокального атеросклероза у больных ишемической болезнью сердца. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2013;(5):4-11. doi: 10.17802/2306-1278-2013-3-4-11.
3. Alberts M.J., Bhatt D.L., Mas J.L., Ohman E.M., Hirsch A.T., Röther J., Saletel G., Goto S., Smith S.C. Jr, Liao C.S., Wilson P.W., Steg P.G. Reduction of Atherothrombosis for Continued Health Registry Investigators. Three-year follow-up and event rates in the international REDuction of Atherothrombosis for Continued Health Registry. *Eur Heart J.* 2009;30(19):2318-2326. doi: 10.1093/eurheartj/ehp355.
4. Gerald F., Fowkes R., Low L.P. Ankle-brachial index and extent of atherothrombosis in 8891 patients with or at risk of vascular disease: results of the international AGATHA study. *Eur Heart J.* 2006;27:1861–1867. doi: 10.1093/eurheartj/ehl114.
5. Van der Meer M.G., Cramer M.J., van der Graaf Y., Appelman Y., Doevendans P.A., Nathoe H.M. The impact of polyvascular disease on long-term outcome in percutaneous coronary intervention patients. *Eur J Clin Invest.* 2014;44(3):231-9. doi: 10.1111/eci.12222.
6. Тмоян Н.А., Езхов М., Афанасьева О., Балакхоннова Т., Pokrovsky S. Lipoprotein(a) level as a discriminator of severe peripheral atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2017;263:65-66. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.06.219.
7. Тмоян Н.А., Афанасьева О.И., Зотиков А.Е., Клесарева Е.А., Абдулгамидов М.М., Езов М.В., Покровский А.В., Покровский С.Н. Повышенный уровень липопротеида(а) как предиктор сердечно-сосудистых осложнений после реваскуляризации артерий нижних конечностей. *Российский кардиологический журнал.* 2018;(8):7-12. doi: 10.15829/1560-4071-2018-8-7-12.
8. Dong M., Jiang X., Liao J.K., Yan B.P. Elevated rho-kinase activity as a marker indicating atherosclerosis and inflammation burden in polyvascular disease patients with concomitant coronary and peripheral arterial disease. *Clin Cardiol.* 2013;36(6):347-51. doi: 10.1002/clc.22118.
9. Schade D.S., Eaton R.P. Residual Cardiovascular Risk – Is Inflammation the Primary Cause? *World Journal of Cardiovascular Diseases.* 2018;(8):59-69. doi: 10.4236/wjcd.2018.81007.
10. Patel K.V., Pandey A., de Lemos J.A. Conceptual Framework for Addressing Residual Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk in the Era of Precision Medicine. *Circulation.* 2018;137(24):2551-2553. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035289.
11. Ridker P.M. How Common Is Residual Inflammatory Risk? *Circ Res.* 2017;120(4):617-619. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.310527.
12. Ridker P.M. Residual inflammatory risk: addressing the obverse side of the atherosclerosis prevention coin. *Eur Heart J.* 2016;37(22):1720-2. doi: 10.1093/eurheartj/ehw024.
13. Vidakovic R., Schouten O., Kuiper R., Hoeks S.E., Flu W.J., van Kuijk J.P., Goei D., Verhagen H.J., Neskovic A.N., Poldermans D. The prevalence of polyvascular disease in patients referred for peripheral arterial disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2009;38(4):435-40. doi: 10.1016/j.ejvs.2009.05.006.
14. Lloyd-Jones D.M., Morris P.B., Ballantyne C.M., Birtcher K.K., Daly D.D. Jr, DePalma S.M., Minissian M.B., Orringer C.E., Smith S.C. Jr. 2017 Focused Update of the 2016 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Role of Non-Statins Therapies for LDL-Cholesterol Lowering in the Management of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk: A Report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(14):1785-1822. doi: 10.1016/j.jacc.2017.07.745.
15. Touboul P.J., Hennerici M.G., Meairs S., Adams H., Amarencu P., Bornstein N., Csiba L., Desvarieux M., Ebrahim S., Hernandez Hernandez R., Jaff M., Kownator S., Naqvi T., Prati P., Rundek T., Sitzer M., Schminke U., Tardif J.C., Taylor A., Vicaut E., Woo K.S. Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004-2006-2011). An update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th watching the risk symposia, at the 13th, 15th and 20th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, Brussels, Belgium, 2006, and Hamburg, Germany, 2011. *Cerebrovasc Dis.* 2012;34(4):290-6. doi: 10.1159/000343145.
16. Aboyans V., Criqui M.H., Abraham P., Allison M.A., Greager M.A., Diehm C., Fowkes F.G., Hiatt W.R., Jönsson B., Lacroix P., Marin B., McDermott M.M., Norgren L., Pande R.L., Preux P.M., Stoffers H.E., Treat-Jacobson D.; American Heart Association Council on Peripheral Vascular Disease; Council on Epidemiology and Prevention; Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular Nursing; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, and Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia. Measurement and interpretation of the ankle-brachial index: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2012;126(24):2890-909. doi: 10.1161/CIR.0b013e318276fbcb.
17. Aboyans V. Polyvascular Disease: Definition, Epidemiology, Relevance. In: Lanzer P. (ed.) *PanVascular Medicine.* Second Edition. Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 2015:4779-4810.
18. Барбараш О.Л., Кашталал В.В. Пациент с ишемической болезнью сердца и мультифокальным атеросклерозом. Как оптимизировать прогноз? *Медицинский совет.* 2018;(16):32-38. doi: 10.21518/2079-701X-2018-16-32-38.
19. Munkhaugen J., Otterstad J.E., Dammen T., Gjertsen E., Moum T., Husebye E., Gullestad L. The prevalence and predictors of elevated C-reactive protein after a coronary heart disease event. *Eur J Prev Cardiol.* 2018;25(9):923-931. doi: 10.1177/2047487318768940.
20. Blanco M., Sobrino T., Montaner J., Medrano V., Jiménez C., Masjuan J., Gómez-Escalonilla C., de Luis P., Arboix A., Castillo J.; MITICO Study. Stroke with polyvascular atherosclerotic disease. *Atherosclerosis.* 2010;208(2):587-92. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2009.07.041.
21. Rein P., Saely C.H., Silbernagel G., Vonbank A., Mathies R., Drexel H., Baumgartner I. Systemic inflammation is higher in peripheral artery disease than in stable coronary artery disease. *Atherosclerosis.* 2015;239(2):299-303. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.01.021.
22. Барбараш О.Л., Усольцева Е.Н., Кашталал В.В., Коломыцева И.С., Сизова И.Н., Волыкова М.А., Шибанова И.А. Роль субклинического воспаления в прогрессировании

мультифокального атеросклероза в течение года после инфаркта миокарда. *Кардиология*. 2014;54(8):19-25. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22392199>.

23. Held C., White H.D., Stewart R.A.H., Budaj A., Cannon C.P., Hochman J.S., Koenig W., Siegbahn A., Steg P.G., Soffer J., Weaver W.D., Östlund O., Wallentin L., STABILITY Investigators. Inflammatory Biomarkers Interleukin-6 and C-Reactive Protein and Outcomes in Stable Coronary Heart Disease: Experiences From the

STABILITY (Stabilization of Atherosclerotic Plaque by Initiation of Darapladib Therapy) Trial. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(10):e005077. doi:10.1161/JAHA.116.005077.

24. Бойцов С.А., Погосова Н.В., Бубнова М.Г., Драпкина О.М., Гаврилова Н.Е., Еганян Р.А., Калинина А.М., Карамнова Н.С., Кобалава Ж.Д., Концевая А.В., Кухарчук В.В., Лукьянов М.М., Масленникова Г.Я., Марцевич С.Ю., Метельская В.А., Мешков А.Н., Оганов Р.Г., Попович М.В., Соколова О.Ю., Сухарева О.Ю., Ткачева О.Н.,

Шальнова С.А., Шестакова М.В., Юферева Ю.М., Явелов И.С. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. *Российский кардиологический журнал*. 2018;23(6):7-122. doi:10.15829/1560-4071-2018-6-7-122.

25. Chistiakov D.A., Melnichenko A.A., Grechko A.V., Myasoedova V.A., Orekhov A.N. Potential of anti-inflammatory agents for treatment of atherosclerosis. *Exp Mol Pathol*. 2018;104(2):114-124. doi: 10.1016/j.yexmp.2018.01.008.

References

- Aboyans V., Ricco J.B., Bartelink M.E.L., Björck M., Brodmann M., Cohnert T., Collet J.P., Czerny M., De Carlo M., Debus S., Espinola-Klein C., Kahan T., Kownator S., Mazzolai L., Naylor A.R., Roffi M., Röther J., Sprynger M., Tendera M., Tepe G., Venermo M., Vlachopoulos C., Desormais I. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J*. 2018;39(9):763-816. doi: 10.1093/eurheartj/ehx095.
- Barbarash L.S., Sumin A.N., Bezdenezhnykh A.V., Zhuchkova E.A., Barbarash O.L. Prevalence of polyvascular disease in patients with ischemic heart disease. *Kompleksnyye problemy serdechno-sudistykh zabolevaniy = Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2013;(3):4-11. (In Russ.) doi: 10.17802/2306-1278-2013-3-4-11.
- Alberts M.J., Bhatt D.L., Mas J.L., Ohman E.M., Hirsch A.T., Röther J., Salette G., Goto S., Smith S.C. Jr, Liao C.S., Wilson P.W., Steg P.G. REDUCTION of Atherothrombosis for Continued Health Registry Investigators. Three-year follow-up and event rates in the international REDUCTION of Atherothrombosis for Continued Health Registry. *Eur Heart J*. 2009;30(19):2318-2326. doi: 10.1093/eurheartj/ehp355.
- Gerald F., Fowkes R., Low L.P. Ankle-brachial index and extent of atherothrombosis in 8891 patients with or at risk of vascular disease: results of the international AGATHA study. *Eur Heart J*. 2006;27:1861-1867. doi: 10.1093/eurheartj/ehl114.
- Van der Meer M.G., Cramer M.J., van der Graaf Y., Appelman Y., Doevendans P.A., Naothoe H.M. The impact of polyvascular disease on long-term outcome in percutaneous coronary intervention patients. *Eur J Clin Invest*. 2014;44(3):231-9. doi: 10.1111/eci.12222.
- Tmoyan N., Ezhov M., Afanasieva O., Balakhonova T., Pokrovsky S. Lipoprotein(a) level as a discriminator of severe peripheral atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2017;263:65-66. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.06.219.
- Tmojan N.A., Afanasieva O.I., Zotikov A.E., Klesareva E.A., Abdulgamidov M.M., Ezhov M.V., Pokrovsky A.V., Pokrovsky S.N. Raised level of lipoproteid(a) as a predictor of cardiovascular complication post revascularization of the lower extremities arteries. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2018;(8):7-12. (In Russ.) doi: 10.15829/1560-4071-2018-8-7-12.
- Dong M., Jiang X., Liao J.K., Yan B.P. Elevated rho-kinase activity as a marker indicating atherosclerosis and inflammation burden in polyvascular disease patients with concomitant coronary and peripheral arterial disease. *Clin Cardiol*. 2013;36(6):347-51. doi: 10.1002/clc.22118.
- Schade D.S., Eaton R.P. Residual Cardiovascular Risk – Is Inflammation the Primary Cause? *World Journal of Cardiovascular Diseases*. 2018;(8):59-69. doi: 10.4236/wjcd.2018.81007.
- Patel K.V., Pandey A., de Lemos J.A. Conceptual Framework for Addressing Residual Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk in the Era of Precision Medicine. *Circulation*. 2018;137(24):2551-2553. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035289.
- Ridker P.M. How Common Is Residual Inflammatory Risk? *Circ Res*. 2017;120(4):617-619. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.310527.
- Ridker P.M. Residual inflammatory risk: addressing the obverse side of the atherosclerosis prevention coin. *Eur Heart J*. 2016;37(22):1720-2. doi: 10.1093/eurheartj/ehw024.
- Vidakovic R., Schouten O., Kuiper R., Hoeks S.E., Flu W.J., van Kuijk J.P., Goei D., Verhagen H.J., Neskovic A.N., Poldermans D. The prevalence of polyvascular disease in patients referred for peripheral arterial disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2009;38(4):435-40. doi: 10.1016/j.ejvs.2009.05.006.
- Lloyd-Jones D.M., Morris P.B., Ballantyne C.M., Birtcher K.K., Daly D.D. Jr, DePalma S.M., Minissian M.B., Orringer C.E., Smith S.C. Jr. 2017 Focused Update of the 2016 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Role of Non-Statins Therapies for LDL-Cholesterol Lowering in the Management of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk: A Report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(14):1785-1822. doi: 10.1016/j.jacc.2017.07.745.
- Toubout P.J., Hennerici M.G., Meairs S., Adams H., Amarencu P., Bornstein N., Csiba L., Desvarieux M., Ebrahim S., Hernandez Hernandez R., Jaff M., Kownator S., Naqvi T., Prati P., Rundek T., Sitzer M., Schminke U., Tardif J.C., Taylor A., Vicaut E., Woo K.S. Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004-2006-2011). An update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th watching the risk symposia, at the 13th, 15th and 20th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, Brussels, Belgium, 2006, and Hamburg, Germany, 2011. *Cerebrovasc Dis*. 2012;34(4):290-6. doi: 10.1159/000343145.
- Aboyans V., Criqui M.H., Abraham P., Allison M.A., Creager M.A., Diehm C., Fowkes F.G., Hiatt W.R., Jönsson B., Lacroix P., Marin B., McDermott M.M., Norgren L., Pande R.L., Preux P.M., Stoffers H.E., Treat-Jacobson D.; American Heart Association Council on Peripheral Vascular Disease; Council on Epidemiology and Prevention; Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular Nursing; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, and Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia. Measurement and interpretation of the ankle-brachial index: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2012;126(24):2890-909. doi: 10.1161/CIR.0b013e318276f6bc.
- Aboyans V. Polyvascular Disease: Definition, Epidemiology, Relevance. In: Lanzer P. (ed.) *PanVascular Medicine*. Second Edition. Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 2015:4779-4810.
- Barbarash O.L., Kashtalip V.V. A patient with coronary artery disease and multifocal atherosclerosis. How to optimize the prognosis? *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2018;(16):32-38. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2018-16-32-38.
- Munkhaugen J., Otterstad J.E., Dammen T., Gjertsen E., Moum T., Husebye E., Gullestad L. The prevalence and predictors of elevated C-reactive protein after a coronary heart disease event. *Eur J Prev Cardiol*. 2018;25(9):923-931. doi: 10.1177/2047487318768940.
- Blanco M., Sobrino T., Montaner J., Medrano V., Jiménez C., Masjuan J., Gómez-Escalonilla C., de Luis P., Arboix A., Castillo J.; MITICO Study. Stroke with polyvascular atherothrombotic disease. *Atherosclerosis*. 2010;208(2):587-92. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2009.07.041.
- Rein P., Saelly C.H., Silbernagel G., Vonbank A., Mathies R., Drexler H., Baumgartner I. Systemic inflammation is higher in peripheral artery disease than in stable coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2015;239(2):299-303. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.01.021.
- Barbarash O.L., Usoltseva E.N., Kashtalip V.V., Kolomytseva I.S., Sizova I.N., Volykova M.A., Shibanova I.A. The Role of Subclinical Inflammation in Progression of Multifocal Atherosclerosis During One Year After Myocardial Infarction. *Kardiologiya = Kardiologia*. 2014;54(8):19-25. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22392199>.
- Held C., White H.D., Stewart R.A.H., Budaj A., Cannon C.P., Hochman J.S., Koenig W., Siegbahn A., Steg P.G., Soffer J., Weaver W.D., Östlund O., Wallentin L., STABILITY Investigators. Inflammatory Biomarkers Interleukin-6 and C-Reactive Protein and Outcomes in Stable Coronary Heart Disease: Experiences From the STABILITY (Stabilization of Atherosclerotic Plaque by Initiation of Darapladib Therapy) Trial. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(10):e005077. doi:10.1161/JAHA.116.005077.
- Boytsov S.A., Pogosova N.V., Bubnova M.G., Drapkina O.M., Gavrilova N.E., Eganjan R.A., Kalina A.M., Karamnova N.S., Kobalava Zh.D., Kontsevaya A.V., Kukharchuk V.V., Lukyanov M.M., Maslennikova G.Ya., Martsevich S.Yu., Metelskaya V.A., Meshkov A.N., Oganov R. G., Popovich M.V., Sokolova O.Yu., Sukhareva O.Yu., Tkacheva O.N., Shalnova S.A., Shestakova M.V., Yufereva Yu.M., Yavelov I.S. Cardiovascular prevention 2017. National guidelines. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2018;(6):7-122. (In Russ.) doi: 10.15829/1560-4071-2018-6-7-122.
- Chistiakov D.A., Melnichenko A.A., Grechko A.V., Myasoedova V.A., Orekhov A.N. Potential of anti-inflammatory agents for treatment of atherosclerosis. *Exp Mol Pathol*. 2018;104(2):114-124. doi: 10.1016/j.yexmp.2018.01.008.

Информация об авторах:

Генкель Вадим Викторович, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64; e-mail: henkel-07@mail.ru

Кузнецова Алла Сергеевна, к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64; e-mail: kuzja321@mail.ru,

Сумеркина Вероника Андреевна, к.м.н., старший научный сотрудник центральной научно-исследовательской лаборатории, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64; e-mail: veronika.sumerkina@mail.ru

Салашенко Алексей Олегович, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64; e-mail: salachenko@hotmail.com

Лебедев Евгений Владимирович, к.м.н., ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64; e-mail: evgueni.lebedev@mail.ru

Шапошник Игорь Иосифович, д.м.н., профессор, завкафедрой пропедевтики внутренних болезней, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64; e-mail: shaposhnik@yandex.ru

Information about the authors:

Vadim V. Genkel, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Chair for Propaedeutics of Internal Diseases, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «South Ural State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 64, Vorovskogo Street, Chelyabinsk, 454092, Russia; e-mail: henkel-07@mail.ru

Alla S. Kuznetsova, Cand. of Sci. (Med.), Teaching Assistant, Chair for Hospital Therapy, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «South Ural State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 64, Vorovskogo Street, Chelyabinsk, 454092, Russia; e-mail: kuzja321@mail.ru,

Veronika A. Sumerkina, Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher, Central Research Laboratory, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «South Ural State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 64, Vorovskogo Street, Chelyabinsk, 454092, Russia; e-mail: veronika.sumerkina@mail.ru

Aleksey O. Salashenko, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Chair for Propaedeutics of Internal Diseases, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «South Ural State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 64, Vorovskogo Street, Chelyabinsk, 454092, Russia; e-mail: salachenko@hotmail.com

Evgeniy V. Lebedev, Cand. of Sci. (Med.), Teaching Assistant, Chair for Propaedeutics of Internal Diseases, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «South Ural State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 64, Vorovskogo Street, Chelyabinsk, 454092, Russia; e-mail: evgueni.lebedev@mail.ru

Igor I. Shaposhnik, Cand. of Sci. (Med.), Professor, Head of Chair for Propaedeutics of Internal Diseases, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «South Ural State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 64, Vorovskogo Street, Chelyabinsk, 454092, Russia; e-mail: shaposhnik@yandex.ru