

УДК 616.12-008.1-037

DOI: 10.34215/1609-1175-2024-3-5-9



Расширение горизонта прогнозирования кардиоваскулярного риска: синергизм традиционных предикторов и данных спирометрии

В.А. Невзорова, В.Б. Шуматов, Л.Г. Присеко, С.В. Юрлова, Э.Б. Ахмедова, В.К. Ковальчук

Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия

Цель: оценить наличие взаимосвязей традиционных факторов кардиоваскулярного риска и неспровоцированных легочных объемов и потоков. **Материалы и методы.** Исследуемые ($n = 153$, медиана возраста – 43 [32; 51] года) были разделены в зависимости от возраста на две группы. Проводились анкетирование, антропометрия, биохимический анализ крови, спирометрия без бронходилатационной пробы, расчет нижней границы нормы (LLN – low limit of normal). С помощью U -критерия Манна – Уитни две группы сравнивались по количественному показателю. При анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось сравнение с помощью критерия χ^2 Пирсона. Направление и теснота корреляционной связи оценивались с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Прогностическая модель разрабатывалась методом линейной регрессии. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. **Результаты.** В I группе (медиана возраста 29 [26; 33] лет) достоверные связи установлены между объемом форсированного выдоха за 1 секунду и высокочувствительным С-реактивным белком (всч-СРБ); модифицированным индексом Тиффно (м-ИТ) и общим холестерином, липопротеинами низкой плотности, глюкозой. При анализе данных LLN получены достоверные связи между м-ИТ и глюкозой ($p = 0,004$), всч-СРБ ($p = 0,011$). У лиц старше 40 лет с индексом курящего человека больше 10 пачка/лет выявлена зависимость между снижением LLN м-ИТ и LLN средней объемной скорости при выдохе от 25 до 75% форсированной жизненной емкости легких и повышением креатинина ($p < 0,001$) и липопротеина «а» ($p = 0,03$) соответственно. **Заключение.** Существуют различия во взаимосвязях между функцией внешнего дыхания и лабораторными показателями кардиоваскулярного риска у лиц до и после 40 лет, что позволяет индивидуализировать прогнозирование хронических неинфекционных заболеваний.

Ключевые слова: кардиоваскулярный риск, функция внешнего дыхания, хронические неинфекционные заболевания, прогнозирование

Поступила в редакцию: 08.05.2024. Получена после доработки: 29.05.2024, 06.06.2024. Принята к публикации: 10.07.2024

Для цитирования: Невзорова В.А., Шуматов В.Б., Присеко Л.Г., Юрлова С.В., Ахмедова Э.Б., Ковальчук В.К. Расширение горизонта прогнозирования кардиоваскулярного риска: синергизм традиционных предикторов и данных спирометрии. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2024;3:5–9. doi: 10.34215/1609-1175-2024-3-5-9

Для корреспонденции: Присеко Людмила Григорьевна – очный аспирант, преподаватель Тихоокеанского государственного медицинского университета (692002, г. Владивосток, проспект Острькова, 2); ORCID: 0000-0002-3946-2064; e-mail: ludmilk.95.95@yandex.ru

Extending the horizon in cardiovascular risk prediction: A synergy of conventional predictors and spirometry data

V.A. Nevzorova, V.B. Shumatov, L.G. Priseko, S.V. Yurlova, E.B. Akhmedova, V.K. Koval'chuk

Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia

Aim. To assess a correlation between conventional cardiovascular risk factors and unprovoked pulmonary volumes and flows. **Material and methods.** The subjects ($n = 153$, median age 43 [32; 51] years) were divided into two groups depending on age. Questionnaires, anthropometry, biochemical blood analysis, spirometry without bronchodilation test, calculation of the lower limit of normal (LLN – low limit of normal) were carried out. Using the Mann – Whitney U -test, the two groups were compared quantitatively. When analyzing four-field conjugacy tables, a comparison was performed using the Pearson criterion χ^2 . The direction and closeness of the correlation were estimated using Spearman's rank correlation coefficient. A predictive model was developed using the linear regression method. The differences were considered statistically significant at $p < 0.05$. **Results.** In group I (median age 29 [26; 33] years), reliable connections were established between the volume of forced expiratory volume in one second and high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP); modified Tiffno index (m-TI) and total cholesterol, low-density lipoproteins, glucose. When analyzing the LLN data, reliable associations between m-TI and glucose ($p = 0.004$), hsCRP ($p = 0.011$) were obtained. In persons over 40 years of age with a smoking index of more than 10 packs/year, a relationship was found between a decrease in LLN m-TI and LLN of forced expiratory flow between 25 and 75% of forced vital capacity and an increase in creatinine ($p < 0.001$) and lipoprotein (a) ($p = 0.03$), respectively. **Conclusion.** There are differences in the relationship between the function of external respiration and laboratory indicators of cardiovascular risk in people before and after 40 years of age, which makes it possible to individualize the prediction of chronic non-communicable diseases.

Keywords: cardiovascular risk, respiratory function, chronic non-communicable diseases, prognosis

Received 8 May 2024; Revised 29 May, 6 June 2024; Accepted 10 July 2024

For citation: Nevzorova V.A., Shumatov V.B., Priseko L.G., Yurlova S.V., Akhmedova E.B., Koval'chuk V.K. Expanding the horizon for predicting cardiovascular risk: synergy of traditional predictors and data. *Pacific Medical Journal*. 2024;3:5–9. doi: 10.34215/1609-1175-2024-3-5-9

Corresponding author: Lyudmila G. Priseko – postgraduate student, lecturer of the Pacific State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (2 Ostryakova Ave., Vladivostok, 692002, Russia); ORCID: 0000-0002-3946-2064; e-mail: ludmilka.95.95@yandex.ru

Нарушение функции внешнего дыхания (ФВД) типично для дебюта респираторной патологии и может присоединяться к кардиоваскулярным заболеваниям (КВЗ) на различных этапах их течения, с учетом единства факторов риска (ФР) возникновения [1]. Вызывает интерес гипотеза использования данных спирометрии в качестве предикторов хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ), наряду с традиционными ФР. В многоцентровом исследовании продемонстрирована связь снижения объема форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ1) и отношения ОФВ1 к форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) с доклиническими проявлениями атеросклероза у курильщиков [2]. Впервые показана взаимосвязь нижней границы нормы (LLN – low limit of normal) ОФВ1, ФЖЕЛ и их соотношения до бронходилатационной пробы с ФР и установленными ХНИЗ, которая зависела от возраста лиц, включенных в исследование [3, 4]. Антропометрические данные, показатели спирометрии с применением LLN и бодиплетизмографии при объединении в одну прогностическую модель позволили повысить до 98% точность значений ФВД и более частое выявление обструктивных нарушений у лиц молодого возраста [5, 6].

Таким образом, имеются предпосылки для совокупной оценки кардиоваскулярного риска с использованием известных предикторов и фактических значений спирометрии с оценкой LLN.

Цель исследования – оценить наличие взаимосвязей традиционных факторов кардиоваскулярного риска и неспровоцированных легочных объемов и потоков.

Материалы и методы

Критерии включения: возраст от 18 до 65 лет, отсутствие инфекционных заболеваний в стадии обострения, отсутствие беременности, полное заполнение анкетных данных. Исследование было одобрено на заседании независимого Междисциплинарного этического комитета (протокол № 5 от 17.01.2022 г.) при ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России.

Помимо стандартных антропометрических данных произведено измерение систолического и диастолического артериального давления (АД) (соответственно САД и ДАД в мм рт. ст.) согласно установленным правилам измерения (ГОСТ 52623.1 «Технологии выполнения простых медицинских услуг функционального обследования»).

Выполнен забор крови натощак для определения липидного профиля (общего холестерина (ОХС, ммоль/л), липопротеинов низкой (ЛПНП, ммоль/л) и высокой плотности (ЛПВП, ммоль/л), триглицеридов (ТГ, ммоль/л), липопротеина «а» малое (ЛП(а), мг/дл), аполипопротеина В (АПОВ, г/л), глюкозы крови (ммоль/л), креатинина (мкмоль/л), высокочувствительного С-реактивного белка (всч-СРБ, мг/л).

Оценка неспровоцированных легочных объемов и потоков проводилась с помощью спирометрии с определением ОФВ1 (в литрах), ФЖЕЛ (в литрах), соотношения ОФВ1/ФЖЕЛ (в %), средней объемной скорости 25–75% (СОС25–75, в литрах в секунду). Значение LLN произведено путем расчета с помощью калькулятора эталонных значений спирометрии.

Статистический анализ проведен с использованием программы StatTech v. 4.1.4 (ООО «Статтех», Россия). Количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и 25 и 75% перцентилей, категориальные – указаны в виде абсолютных значений и процентных долей (%). С помощью U-критерия Манна – Уитни сравнивались две группы по количественному показателю. При анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось сравнение с помощью критерия χ^2 Пирсона. Направление и теснота корреляционной связи оценивались с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Прогностическая модель разрабатывалась методом линейной регрессии. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Всего в исследовании приняли участие 153 человека, средний возраст 43 [32; 51] года. Учитывая, что риски развития ХНИЗ прямо пропорционально увеличиваются с возрастом, выборка была разделена на две группы: лица 18–39 лет (I группа), и 40–65 лет (II группа) с последующим изучением достоверности различий между ними. Характеристика групп представлена в таблице 1.

Большинство курящих оказалось во II группе ($n = 59$), без достоверности различий по сравнению с I. Среди курящих средний стаж составил 20 лет, средний индекс курящего человека (ИКЧ) в пачка-лет – 7,25. К интенсивно курящим были отнесены лица обеих групп с ИКЧ более 10 пачка/лет ($n = 51$).

Согласно полученным данным, у лиц старше 40 лет достоверно выше индекс массы тела (27,2 [23,9; 31,2] кг/м²), уровень САД (130 [120,8; 138,5] мм рт. ст.) и ДАД (80 [75; 90] мм рт. ст.) при $p < 0,001$ (без указания в таблице). Лабораторные показатели находились в пределах референсных значений у всех обследованных, но во II группе установлены достоверно более высокие значения ОХС, ЛПНП, ТГ, ЛП(а), АПОВ.

При анализе показателей спирометрии в общей группе (без указания в таблице) у мужчин медианные уровни ОФВ1 и ФЖЕЛ были ожидаемо выше по сравнению с женщинами ($p < 0,001$). Результаты спирометрии и их LLN в зависимости от возраста представлены в таблице 3.

У лиц до 40 лет фактические значения ФВД и LLN были достоверно выше, что подтверждает факт риска развития хронических заболеваний респираторной системы у лиц старше 40 лет.

Таблица 1

Распределение исследуемых по группам

Группы	I <i>n</i> = 61 (39,9%)	II <i>n</i> = 92 (60,1%)	<i>p</i>
Средний возраст, лет	29 [26; 33]	49 [45; 53]	< 0,001*
Распределение по полу (<i>n</i> , %):			
– мужчин	30 (49,2%)	48 (52,2%)	0,7
– женщин	31 (50,8%)	44 (47,8%)	

Примечание: * – различия показателей статистически значимы между I и II группами при $p < 0,05$.

Таблица 2

Данные биохимического анализа крови обследуемых

Показатели	I	II	<i>p</i>
ОХС, ммоль/л	4,51 [3,9; 5,1]	5,06 [4,4; 5,9]	< 0,001*
ЛПНП, ммоль/л	2,48 [1,9; 3,1]	3,1 [2,7; 3,8]	< 0,001*
ЛПВП, ммоль/л	1,4 [1,2; 1,7]	1,3 [1,1; 1,6]	0,6
ТГ, ммоль/л	0,76 [0,6; 1,2]	1,1 [0,8; 1,6]	< 0,001*
ЛП(а), мг/дл	18,7 [12,4; 55,2]	25,75 [9,1; 82,3]	0,5
АРОВ, г/л	0,7 [0,6; 0,9]	0,8 [0,7; 1,0]	< 0,001*
Глюкоза, ммоль/л	4,6 [4,3; 5,0]	4,95 [4,5; 5,5]	0,001*
Креатинин, мкмоль/л	71 [63,8; 80,9]	72 [63,2; 82,8]	0,8
всч-СРБ, мг/л	0,9 [0,5; 1,9]	1,7 [0,6; 3,1]	0,008*

Примечание: * – различия показателей статистически значимы между I и II группами при $p < 0,05$.

Таблица 3

Показатели спирометрии в абсолютных значениях с указанием нижней границы нормы

Параметры	I	II	<i>p</i>
ФЖЕЛ			
Абс. (л)	4,4 [3,7; 5,5]	3,7 [3,1; 4, 7]	0,001*
LLN (л)	3,8 [3,18; 4,70]	3,5 [2,9; 4,1]	0,002*
ОФВ1			
Абс. (л)	3,6 [3,1; 4,3]	3,1 [2,5; 3,5]	< 0,001 *
LLN (л)	3,2 [2,7; 3,8]	2,7 [2,3; 3,2]	
ОФВ1/ФЖЕЛ			
Абс. (%)	83 [77,8; 88,4]	79 [74,8; 85]	0,008*
LLN (%)	73,4 [72,2; 74,9]	69,3 [68,3; 70,2]	< 0,001 *
СОС25-75			
Абс. (л/сек)	3,4 [2,9; 4,2]	2,91 [2,4; 3,3]	< 0,001 *
LLN (л/сек)	2,5 [2,3; 2,9]	1,72 [1,4; 1,9]	

Примечание: * – различия показателей статистически значимы между I и II группами при $p < 0,05$.

В I группе обнаружены обратные умеренные связи между ОФВ1 и всч-СРБ ($p = 0,005$); ОФВ1/ФЖЕЛ и ОХС ($p = 0,006$), ЛПНП ($p = 0,015$), глюкозой ($p = 0,009$). В этой же группе установлены обратные достоверные зависимости между LLN ОФВ1/ФЖЕЛ и глюкозой ($p = 0,004$), всч-СРБ ($p = 0,011$). Во II группе установлена связь между снижением ОФВ1/ФЖЕЛ и повышением ЛП(а) только для лиц с индексом курящего человека более 10 пачка/лет ($p = 0,01$). В общей выборке некурящих ($n = 64$) и интенсивно курящих ($n = 51$) более низкие значения LLN ОФВ1/ФЖЕЛ (69,5 [68,7; 70,2]%) при $p < 0,001$ установлены среди последних. Однако для выяснения наличия хронической обструктивной болезни легких в этой когорте лиц необходимо исследование ФВД после пробы с бронходилататором. Выяснено

наличие обратных умеренных корреляционных связей между LLN ОФВ1/ФЖЕЛ и показателями креатинина ($p < 0,001$), между LLN СОС25–75 и ЛП(а) ($p = 0,03$) у интенсивно курящих лиц.

Включение данных спирометрии в прогностическую модель у лиц до 40 лет позволяет прогнозировать повышение ОХС и ЛПНП на 1 ммоль/л при снижении ОФВ1/ФЖЕЛ на 2,5–2,6%, повышение уровня гликемии на 1 ммоль/л при снижении ОФВ1/ФЖЕЛ и его LLN соответственно на 4,7 и 1,2%, увеличение всч-СРБ на 1 мг/л при снижении LLN ОФВ1/ФЖЕЛ на 0,1%. У интенсивно курящих лиц не зависимо от возраста при снижении ОФВ1/ФЖЕЛ на 0,003% и LLN СОС 25–75 на 0,001 л/сек ожидается повышение креатинина на 1 мкмоль/л и ЛП(а) на 1 мг/дл.

Обсуждение полученных результатов

Увеличение возраста, АД напрямую влияют на прогноз ХНИЗ, в том числе на риск возникновения КВЗ и респираторной патологии, особенно в сочетании с поведенческими привычками и дислипидемией. Возраст-ассоциированное снижение ФВД отражено в полученных нами результатах. Обращает внимание снижение объемов и их соотношения, среди лиц старше 40 лет, в том числе в дистальных респираторных отделах (СОС25–75).

В работе Т. Sarycheva et al. [7] исследована прогностическая ценность спирометрии для лиц старше 40 лет, а именно наличие сильной линейной связи между снижением скоростных показателей ОФВ1, ФЖЕЛ, и их соотношения с частотой возникновения КВЗ. Наши результаты создают прецедент для возможности расчета риска возникновения ХНИЗ у лиц до 40 лет, не имеющих общепризнанных прогностических моделей. Установлены зависимости между снижением показателей ОФВ1/ФЖЕЛ (фактического и LLN) и риском развития атерогенного потенциала плазмы крови (ОХС, ЛПНП, ЛП(а)), возникновения нарушений углеводного обмена (уровня гликемии натощак) и присоединения вялотекущего воспаления (всч-СРБ). Ранее проведенные исследования у лиц до 40 лет показали наличие связи снижения ОФВ1 ниже LLN только с присутствием поведенческих факторов, в виде нерационального питания и курения [3]. Представляется перспективной оценка КВР в когорте лиц до 40 лет с включением показателей ОФВ1, ОФВ1/ФЖЕЛ, СОС25–75 и их LLN. Поскольку при добавлении в расчеты данных интенсивности курения (ИКЧ), ОФВ1/ФЖЕЛ, LLN СОС25–75, показателей креатинина и ЛП(а) может уточнить ряд патофизиологических механизмов развития кардиоренального и кардиопульмонального континуумов на ранних этапах их возникновения независимо от возраста.

Согласно Engström G. et al. [8] связь нарушений ФВД с проявлениями атеросклероза может зависеть от ряда переменных, включенных в прогнозные модели. У женщин низкие ОФВ1, ОФВ1/ФЖЕЛ связаны с наличием каротидных бляшек, причем в отсутствии факта табакокурения. В то же время обнаружена слабая связь между субклиническим атеросклерозом и снижением ФВД в общей популяции, которую авторы объясняют высокой распространенностью основных предикторов КВЗ у лиц со сниженными показателями спирометрии [8]. Существуют исследования, указывающие на зависимость между снижением скоростных показателей ФВД (ОФВ1, ФЖЕЛ) и увеличением риска развития сердечно-сосудистых событий независимо от статуса курения. Так, согласно мнению Zaigham S. и колл., показатели спирометрии применимы для глобальной оценки КВР [9]. В исследовании Breyer-Kohansal R. et al. [3] установлена ассоциация ОФВ1 ниже LLN у лиц старше 45 лет с наличием артериальной гипертензии и заболеваний периферических сосудов.

Полученные нами данные подтверждают синергизм воздействия традиционных маркеров развития ХНИЗ и снижения скоростных параметров спирометрии. Существует дифференцированный вклад ухудшения показателей ФВД в прогноз ХНИЗ. У лиц моложе 40 лет снижение ОФВ1, ОФВ1/ФЖЕЛ, СОС25–75 и их LLN связаны с увеличением атерогенного потенциала плазмы крови, повышением уровней глюкозы и всч-СРБ. Интенсивность курения является дополнительным фактором в развитии сопряженности снижения неспровоцированных легочных объемов и потоков и повышения содержания лабораторных показателей, относящихся к категории маркеров развития кардиореспираторного и кардиоренального континуумов (креатинина, ЛП(а)) в независимости от возраста.

Заключение

Проведена оценка взаимосвязей традиционных факторов кардиоваскулярного риска и неспровоцированных легочных объемов и потоков в категории условно здоровых лиц в возрасте от 18 до 65 лет. Установлена связь нарушения ФВД с показателями липидного обмена, всч-СРБ, креатинином, глюкозой в когорте обследованных до 40 лет. У лиц старше 40 лет при наличии более высоких значений лабораторных маркеров КВР скоростные показатели спирометрии имели связь с традиционными предикторами ХНИЗ только в группе интенсивно курящих. Исследование позволяет включить расчетные показатели ФВД и LLN в прогнозирование риска развития ХНИЗ у лиц различных возрастных категорий. Полученные результаты являются предварительными, необходимо продолжить накопление данных о взаимосвязях параметров спирометрии и предикторных маркеров КВР с учетом развития сердечно-сосудистых заболеваний и хронической респираторной патологии.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования: исследование выполнено при поддержке государственного задания Минздрава РФ 222040500008–5 «Технологии искусственного интеллекта в фенотипировании тканевого и системного ремоделирования и прогнозировании исходов на этапах развития хронических неинфекционных заболеваний у лиц различных этнических групп».

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования – ВАН, ВБШ, ЛГП

Сбор и обработка материала – ЛГП, СВЮ, ЭБА

Статистическая обработка – ВАН, ЛГП, ЭБА

Написание текста – ВАН, ВБШ, ЛГП, СВЮ, ЭБА

Редактирование – ВАН, ВБШ

Литература / References

1. Павлова А.С., Сорокина Л.Н., Минеев В.Н., Нёма М.А., Трофимов В.И. Функция внешнего дыхания у пациентов с бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких в условиях нарушенного углеводного обмена. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2022;(2):38–43. [Pavlova AS, Sorokina LN, Mineev VN, Nyoma MA, Trofimov VI. Pulmonary function test in patients with asthma

- and chronic obstructive pulmonary disease in conditions of impaired carbohydrate metabolism. *Pacific Medical Journal*. 2022;(2):38–43 [In Russ.]. doi: 10.34215/1609-1175-2022-2-38-43
2. Liang CJ, Budoff MJ, Kaufman JD, Kronmal RA, Brown ER. An alternative method for quantifying coronary artery calcification: the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). *BMC Med Imaging*. 2012;12:14. doi: 10.1186/1471-2342-12-14
 3. Breyer-Kohansal R, Faner R, Breyer MK, Ofenheimer A, Schrott A, Studnicka M, Wouters EFM, Burghuber OC, Hartl S, Agusti A. Factors Associated with Low Lung Function in Different Age Bins in the General Population. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202(2):292–6. doi: 10.1164/rccm.202001-0172LE
 4. Agustí A, Noell G, Brugada J, Faner R. Lung function in early adulthood and health in later life: a transgenerational cohort analysis. *Lancet Respir Med*. 2017; 5(12):935–45. doi: 10.1016/S2213-2600(17)30434-4
 5. Mac A, Xu T, Wu JKY, Belousova N, Kitazawa H, Vozoris N, Rozenberg D, Ryan CM, Valaee S, Chow CW. Deep learning using multilayer perception improves the diagnostic acumen of spirometry: a single-centre Canadian study. *BMJ Open Respir Res*. 2022; 9(1): e001396. doi:10.1136/bmjresp-2022-001396
 6. Huang Y, Xing Z, Janssens JP, Chai D, Liu W, Wang Y, Ma Y, Tong Y, Guo Y. Comparison of the lower limit of normal to the fixed ratio method for the diagnosis of airflow obstruction at high altitudes: a large cross-sectional survey of subjects living between 3000-4700 m above sea level. *Eur J Med Res*. 2023; 28(1):189. doi: 10.1186/s40001-023-01151-1
 7. Sarycheva T, Čapková N, Pająk A, Tamošiūnas A, Bobák M, Pikhart H. Can spirometry improve the performance of cardiovascular risk model in high-risk Eastern European countries? *Front Cardiovasc Med*. 2023;10:1228807. doi: 10.3389/fcvm.2023.1228807
 8. Engström G, Lampa E, Dekkers K, et al. Pulmonary function and atherosclerosis in the general population: causal associations and clinical implications. *Eur J Epidemiol*. 2024;39(1):35–49. doi: 10.1007/s10654-023-01088-z
 9. Zaigham S, Eriksson KF, Wollmer P, Engström G. Low lung function, sudden cardiac death and non-fatal coronary events in the general population. *BMJ Open Respir Res*. 2021;8(1):e001043. doi: 10.1136/bmjresp-2021-001043