

БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА У ПАЦИЕНТОВ С НЕСТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ И ГЕМОДИНАМИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫМ КОРОНАРНЫМ СТЕНОЗОМ

Т. Петелина, доктор медицинских наук,
Н. Мусихина, кандидат медицинских наук,
Л. Гапон, доктор медицинских наук, профессор,
А. Такканд, И. Осипова, О. Белослудцева
Филиал НИИ кардиологии СО РАМН «Тюменский
кардиологический центр»
E-mail: petelina@cardio.tmn.ru

Обследованы 75 пациентов мужского и женского пола в возрасте 60,1±10,7 года с ишемической болезнью сердца (ИБС) и нестабильной стенокардией. Исходя из данных селективной коронароангиографии, выделена группа пациентов с гемодинамически значимым коронарным стенозом (ГЗКС). У пациентов с нестабильной стенокардией и ГЗКС выявлены повышенные уровни липидов атерогенных фракций и CD40 в сравнении с таковыми у пациентов без ГЗКС при равных значениях активации маркеров системного воспалительного ответа и дисфункции эндотелиальной системы в виде гиперпродукции плазменного эндотелина-1 у пациентов обеих групп. Зарегистрированы множественные прямые корреляционные взаимосвязи между уровнями липидов атерогенных фракций, маркеров воспаления и степенью атеросклеротического стеноза коронарных артерий.

Ключевые слова: нестабильная стенокардия, гемодинамически значимый стеноз, липидный спектр, маркеры воспаления.

Несмотря на достигнутые за последнее десятилетие значительные успехи в профилактике и лечении ишемической болезни сердца (ИБС), она по-прежнему доминирует в структуре заболеваемости и причин смерти. Ежегодно в России ИБС диагностируют у 2,8–5,8 млн человек, а смертность от ИБС в среднем составляет 431,5 на 100 тыс. населения в год [1, 2].

Нестабильная стенокардия – тяжелое кардиологическое состояние, при котором проблема предупреждения развития сердечно-сосудистых осложнений остается одной из важнейших задач отделений неотложной кардиологии. В большинстве случаев в основе развития нестабильной стенокардии лежат тромбоз, механическая и динамическая (спазм в микро- или макрососудистом русле) обструкция коронарного сосуда, воспаление или инфекция и повышение потребности миокарда в кислороде. Доминирующее значение обычно имеют тромбоз и механическая обструкция, обусловленная формированием «белого тромба», чаще – на увеличенной поврежденной атеросклеротической бляшке. Однако на фоне изучения процессов дислипидемии как патогенетического фактора роста бляшек в коронарных сосудах в последние годы все активнее обсуждается вопрос о центральной роли воспаления как фактора, провоцирующего дестабилизацию атеросклеротической бляшки; так,

при проведении лабораторных исследований в системном кровотоке все чаще стали обнаруживаться признаки повышенной воспалительной активности с ростом концентрации маркеров воспаления [1–3].

Нами оценены параметры липидного обмена, уровни маркеров воспаления и эндотелиальной дисфункции и исследована их взаимосвязь с выраженностью стеноза коронарных артерий у пациентов с ИБС с нестабильной стенокардией.

Больные ИБС с нестабильной стенокардией, согласно установленной по данным коронароангиографии степени коронарного стеноза, были подразделены на 2 группы: 1-я – с гемодинамически значимым коронарным стенозом – ГЗКС (n=52); 2-я – с гемодинамически незначимым коронарным стенозом – ГНЗКС (n=23). В число диагностических мероприятий входили: клиническое обследование; лабораторная биохимическая диагностика; применение инструментальных методов оценки состояния коронарного кровообращения – ЭКГ в 12 стандартных отведениях и селективная коронароангиография.

Диагностика формы ИБС и сопутствующей патологии проводилась в соответствии с Национальными рекомендациями Российского кардиологического общества.

В исследование не включали лиц с наличием в анамнезе острого нарушения мозгового кровообращения в последние 6 мес; хронической сердечной недостаточностью (ХСН) функционального класса (ФК) IV (по NYHA); декомпенсацией сахарного диабета (СД); онкологическими заболеваниями.

Селективную коронароангиографию выполняли из феморального доступа по стандартной методике М. Judkins (1967) на ангиографических комплексах Diagnost ARC A, Polydiagnost C, Integris Allura (Phillips, Голландия). Оценивали максимальное количество (%) стенозированных коронарных артерий. ГЗКС констатировали при стенозе 75% коронарных артерий и более.

На автоматическом анализаторе Cobas Integra 400 plus (Швейцария) определяли уровни общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) энзиматическим колориметрическим методом, концентрации аполипопротеидов (Апо) А1, В, ЛП(а) – методом иммунотурбидиметрии с помощью аналитических наборов Roche Diagnostics (Gmb, Германия).

Оценивали концентрацию в сыворотке крови биохимических маркеров воспаления: высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ) – иммунотурбидиметрическим методом с использованием аналитических наборов C-reactive protein hs (BioSystem, Испания) на полуавтоматическом анализаторе открытого типа Clima MC-15 (Испания); интерлейкина (ИЛ) 1β, ИЛ6, ИЛ8, фактора некроза опухоли-α (ФНОα) и гомоцистеина – методом твердофазного хемилюминесцентного иммуноферментного анализа с использованием аналитических наборов на анализаторе Immulite 1000 (Siemens Diagnostics, США); растворимого CD40 и его лиганда (sCD40L) – методом иммуноферментного «сэндвича» с использованием наборов Human sCD40L Elisa на анализаторе Bender MedSystems; матриксной металлопротеиназы MMP9 и ингибитора активности матриксной металлопротеиназы TIMP1 – на наборах фирмы Bender MedSystems and Bioscience company.

Расчетным путем определяли: уровень холестерина липопротеидов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП)=ТГ/2,2;

индекс атерогенности (ИА) = ОХС - ЛПВП/ЛПВП; коэффициент атерогенности (КА) = Апо В/Апо А1.

Оценка показателей функциональной активности эндотелия в сыворотке крови включала в себя определение уровня нитритов на биохимическом анализаторе Humalyzer 2000 Human (Германия) и эндотелина-1 на иммуноферментном полуавтоматическом анализаторе Dynatech (Германия).

Забор крови перед коронароангиографией осуществляли из периферической вены локтевого сгиба.

Пациенты обеих групп до поступления в стационар получали стандартную терапию: нитраты пролонгированного действия; ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; β-блокаторы; дезагреганты; блокаторы кальциевых каналов; диуретики и статины.

На исходном этапе исследования группы были сопоставимы по ряду клинико-anamnestических параметров: число лиц мужского пола; табакокурение; дислипидемия; наслед-

ственность, отягощенная по артериальной гипертензии и ИБС; наличие в анамнезе инфаркта миокарда; число лиц с СД типа 2, ХСН II ФК, ожирением I степени.

Для статистической обработки данных использовали пакет прикладных программ Statistica (SPSS Inc, ver 11.5). Для оценки нормальности распределения применяли критерий Колмогорова–Смирнова, для оценки различий в группах количественных переменных нормального распределения – t-критерий Стьюдента, для сравнения качественных и количественных величин, не являющихся нормальными, – непараметрический критерий Манна–Уитни. Сравнение групп осуществляли с помощью критерия Уилкоксона для парных измерений. Данные представлены в виде $M \pm SD$. Различия считали статистически достоверными при $p < 0,05$. Взаимосвязь признаков оценивали с использованием коэффициентов ранговой корреляции Пирсона и Спирмена.

Анализ липидного спектра продемонстрировал наличие достоверных различий между группами по ряду атерогенных показателей: в 1-й группе зарегистрированы достоверно более высокие значения ОХС, ИА, ЛПНП, Апо В и Апо В/Апо А1 (см. таблицу).

Показатели антиатерогенных Апо А1 и ЛПВП в группах в пределах референсных значений не имели достоверных различий.

Полученные нами данные о наличии умеренно выраженной гиперлипидемии у пациентов с ИБС с нестабильной стенокардией в обеих группах согласуются с рядом опубликованных данных [4].

Уровни ТГ имели повышенные значения в обеих группах (соответственно $1,9 \pm 0,8$ и $1,8 \pm 0,9$ ммоль/л), как и ЛПОНП (соответственно $0,8 \pm 0,4$ и $0,8 \pm 0,5$ ммоль/л) без достоверной разницы между группами. Это согласуется с данными о том, что повышение уровня ТГ является независимым фактором риска развития ИБС для всех пациентов с нарушенным липидным профилем, а выявление повышенного уровня ТГ у пациентов в группе без ГЗК подтверждает, что насыщенные ТГ липопротеиды (ЛПОНП) ассоциируются с наличием и прогрессированием раннего атеросклероза (поражение венечной артерии $< 50\%$) [5].

Средний уровень ЛП(а) у пациентов без ГЗК находился на верхней границе нормы, а у пациентов с ГЗК составил $47,6 \pm 26,3$ мг/дл, что определило пациентов 1-й группы как лиц с повышенным риском развития сердечно-сосудистых катастроф [6].

Анализ маркеров воспалительного ответа в 1-й и 2-й группах выявил высокие значения, но достоверно не различающиеся: вчСРБ – соответственно $5,7 \pm 3,5$ и $4,6 \pm 2,6$ мг/л; ФНОα – соответственно $10,7 \pm 3,7$ и $9,8 \pm 3,0$ пг/мл и MMP9 – соответственно $166,8 \pm 69,2$ и $145,5 \pm 88,9$ нг/мл.

Данные о гиперпродукции у пациентов маркеров острой воспалительной реакции, таких как вчСРБ, цитокин ФНОα, согласуются с данными ряда исследователей о центральной роли процессов воспаления в патогенезе нестабильной стенокардии и коррелирует с неблагоприятными исходами, обусловленными процессом разрушения бляшки с последующим тромбозом [7, 8].

Так, более высокие концентрации вчСРБ у пациентов 1-й группы соответствуют мнению о наличии взаимосвязи уровня hs-CRP и выраженности коронарного стеноза. Повышенные уровни ФНОα при нестабильном течении ИБС вне связи с наличием ГЗК согласуются с опубликованными результатами исследований о данном цитокине как о детерминанте дестабилизации атеросклеротической бляш-

Биохимические показатели в группах пациентов с нестабильной стенокардией в зависимости от степени выраженности коронарного стеноза ($M \pm SD$)

Показатель	Пациенты с ГЗКС (n=52)	p	Пациенты с ГНЗКС (n=23)
<i>Липидный спектр:</i>			
ОХС, моль/л	5,2±1,3	0,02	4,4±1,3
ЛПВП, моль/л	1,2±1,0	Нд	1,2±0,4
ЛПНП, моль/л	3,2±1,1	0,006	2,5±1,0
ЛПОНП, ммоль/л	0,8±0,4	Нд	0,8±0,5
ТГ, ммоль/л	1,9±0,8	Нд	1,8±0,9
ИА	4,3±1,8	0,001	2,9±1,2
Апо В, мг/дл	90,2±26,3	0,02	74,9±21,6
Апо А1, мг/дл	143,5±32,1	0,01	118,6±27,3
Апо В / Апо А1	0,6±0,2	0,04	0,5±0,2
ЛП(а), мг/дл	47,6±26,3	0,047	27,4±14,7
<i>Эндотелиальная функция:</i>			
Нитриты, нмоль/л	3,3±1,9	Нд	3,7±1,1
Эндотелин-1, фмоль/л	3,1±1,8	Нд	2,6±1,5
<i>Маркеры воспаления:</i>			
CD40, пг/мл	89,6±62,3	0,048	61,4±37,0
sCD40L, пг/мл	3,7±1,9	Нд	3,9±1,3
CD40/sCD40L	26,1±24,0	Нд	11,9±5,4
TIMP1, нг/мл	90,8±16,4	Нд	95,4±21,9
MMP9, нг/мл	145,5±88,9	Нд	166,8±69,2
ИЛ1β, пг/мл	4,5±0,9	Нд	4,79±1,7
ИЛ6, пг/мл	6,7±5,4	Нд	4,7±1,2
ИЛ8, пг/мл	26,7±10,5	Нд	17,0±13,5
ФНОα, пг/мл	10,7±3,7	Нд	9,8±3,0
вчСРБ, мг/дл	5,7±3,5	Нд	4,6±2,6
Гомоцистеин, мкмоль/л	11,0±4,1	Нд	12,4±4,3

Примечание. Нд – недостоверно ($p > 0,05$).

ки: изменяя уровень интерстициального коллагена, ФНО α ослабляет механические свойства ее фиброзной оболочки, оказывая мощное стимулирующее влияние на активность ферментов арахидонового каскада и синтез тромбосана А2 и резко повышая активность активатора плазминогена типа 1 [9, 10].

На клиническое значение повышенного уровня циркулирующих в кровотоке металлопротеиназ, в частности MMP9, у больных с нестабильной стенокардией указано в единичных исследованиях [11]. Так, отмечено, что уровень MMP9 тем выше, чем больше объем атеросклеротического поражения коронарного русла; это согласуется с выявленной нами тенденцией к более высоким его значениям в 1-й группе – с наличием ГЗКС (соответственно $166,8 \pm 69,2$ и $145,5 \pm 88,9$ нг/мл).

Известно, что в регулировании реакций воспаления и атеротромбоза центральная роль принадлежит межклеточным взаимодействиям в сигнальной системе рецептора CD40 и его лиганда CD40L [12, 13]. В нашем исследовании зарегистрировано достоверное превышение уровня CD40 в 1-й группе в сравнении с таковым во 2-й (соответственно $89,6 \pm 62,3$ и $61,4 \pm 37,0$ пг/мл; $p=0,048$).

При оценке уровней гомоцистеина, ИЛ1 β , ИЛ8, ИЛ6 отклонений от референсных значений и достоверных различий в сравниваемых группах не выявлено; возможно, это обусловлено недостаточным для статистической значимости числом наблюдений.

Показатели функциональной активности эндотелия достоверно не различались. Однако отмечены исходно высокие значения эндотелина-1 в 1-й и 2-й группах (соответственно $3,1 \pm 1,8$ и $2,6 \pm 1,5$ фмоль/л при норме 0,2–0,7 фмоль/л), что совпадает с данными литературы о его участии в процессе воспаления [14].

Корреляционный анализ данных 1-й группы выявил прямую связь наличия ГЗКС с мужским полом ($p=0,002$), фактом табакокурения ($p=0,008$), стажем табакокурения и ИА ($p=0,04$; $r=0,3$).

Выявлены прямые корреляции между достоверно высокими уровнями атерогенных липидов и гемодинамической значимостью стенотического поражения коронарного русла (ГЗКС/ЛП(а), $p=0,047$; ГЗКС/ИА, $p=0,001$; ГЗКС/ОХС, $p=0,02$; ГЗКС/ЛПНП, $p=0,006$; ГЗКС/Апо В, $p=0,02$; ГЗКС/Апо В/Апо А1, $p=0,004$), что подтверждает влияние нарушений липидного обмена на прогрессирование и развитие осложнений коронарного атеросклероза и отражено в ряде клинических исследований.

Взаимосвязь ГЗКС и CD40 ($r=0,4$; $p=0,05$) подтверждает результаты экспериментальных исследований, свидетельствующих о том, что в атероме активация сигнальной системы CD40/CD40L способствует усилению воспалительной реакции, пристеночному тромбообразованию и прогрессированию атеротромбоза в целом [11, 12].

Анализ уровней маркеров воспаления выявил взаимосвязь средней силы ($r=0,4$) между вЧСРБ, ФНО α ($p=0,004$), ИЛ6 ($p<0,001$), гомоцистеином, MMP9 ($p<0,001$; $r=0,6$) и стажем ИБС ($p=0,03$; $r=0,3$).

Выявленные взаимосвязи средней силы ($r=0,4$) между провоспалительными и атерогенными маркерами – ФНО α и ИЛ6 ($p<0,001$); sCD40L ($p=0,02$), ЛП(а), $p=0,008$, и ИА ($p=0,02$); ИЛ6 и ЛП(а), $p=0,003$ – подтверждают мнение исследователей о возможности синергичного влияния исследуемых параметров на процесс снижения прочности соединительнотканного каркаса бляшки с развитием ее дестабилизации.

Определена взаимосвязь у пациентов 2-й группы воспалительного маркера ФНО α с вЧСРБ ($p=0,05$; $r=0,4$) и ИЛ1 β ($p=0,03$; $r=0,5$).

С помощью метода бинарной логистической регрессии обнаружено, что на фоне нестабильной стенокардии риск развития ГЗКС увеличивается у пациентов мужского пола в 10,8 раза (отношение шансов – ОШ – 10,8; 95% доверительный интервал – ДИ – 2,5–47,1; $p=0,02$), при росте уровня CD40 на 10 пг/мл – на 20% (ОШ – 3,9; 95% ДИ – 1,6–9,1; $p=0,02$) и при росте уровня ЛПНП на 1 ммоль/л – в 3,8 раза (ОШ – 3,9; 95% ДИ – 1,6–9,1; $p=0,02$).

Таким образом, согласно результатам лабораторного исследования, в 1-й группе больных ИБС с нестабильной стенокардией и ГЗКС достоверно выше, чем у пациентов с ГНЗКС, уровни липидов атерогенных фракций и CD40 на фоне равнозначно повышенных уровней маркеров воспаления и эндотелиальной дисфункции. Зарегистрированы множественные прямые корреляционные взаимосвязи уровней липидов атерогенных фракций с уровнями маркеров воспаления и степенью атеросклеротического стеноза коронарных артерий.

Результатами работы подтверждено, что дислипидемия и размер бляшки представляют собой очень важный, но далеко не единственный фактор риска развития острого коронарного синдрома и связанных с ним осложнений. В настоящее время не вызывает сомнений, что процессы воспаления играют важную роль в патогенезе дестабилизации атеросклеротической бляшки. Однако четкое представление о взаимосвязи воспаления и развития острого коронарного синдрома и о том, какие маркеры и на какой стадии атеросклероза лучше отражают степень его активности, окончательно не сформировано. Данные литературы, посвященной этому вопросу, часто носят весьма противоречивый характер, в связи с чем требуются дальнейшие исследования.

Из результатов исследования следует, что:

- у больных ИБС с нестабильной стенокардией и наличием ГЗКС показатели липидограммы (уровни ОХС, ХС ЛПНП, Апо В, Апо В/Апо А1, ИА) достоверно выше, чем у пациентов без ГЗКС;
- уровень ЛП(а), равный $47,6 \pm 26,3$ мг/дл, явился фактором, определяющим пациентов с ГЗКС при нестабильном течении ИБС как группу повышенного риска развития сердечно-сосудистых катастроф;
- равноценное повышение уровней маркеров воспаления вЧСРБ, ФНО α , эндотелина-1 в обеих группах вне зависимости от размера атеросклеротической бляшки указывает при нестабильности течения ИБС на равнозначную вероятность формирования тромбогенных осложнений;
- у пациентов с нестабильным течением ИБС факторами, ассоциированными с ГЗКС, явились мужской пол, повышенный уровень атерогенного ЛПНП и рецептора CD40.

Литература

1. Шальнова С.А. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и факторы риска в России. Кардиология. Нац. рук-во / М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007; с. 37–52.
2. Братусь В.В., Талаева Т.В. Воспаление как патогенетическая основа атеросклероза / Киев: Национальный научный центр «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» АМН Украины, 2007.

3. Орлова Н.В., Чукаева, И.И., Солошенкова О.О. и др. Изучение взаимосвязи уровней острофазных белков и нарушений липидного обмена у больных ИБС с поражением коронарных артерий // Кардиоваск. терапия и профилактика. – 2008; 7 (6), прил. 1; с. 271.
4. Тепляков А.Т., Рыбальченко Е.В., Аптекарь В.Д. и др. Рецидивы стенокардии после стентирования коронарных артерий: влияние дислипидемии // Бюллетень СО РАМН. – 2006; 1 (119): 13–7.
5. Erbel R., Ge J., Bockisch A. et al. Value of intracoronary ultrasound and Doppler in the differentiation of angiographically normal coronary arteries: a prospective study in patients with angina pectoris // Eur. Heart J. – 1996; 17: 880–9.
6. Eckardstein A., Schulte H., Cullen P. et al. Lipoprotein (a) Further Increases the Risk of Coronary Events in Men With High Global Cardiovascular Risk // J. Am. Coll. Cardiol. – 2001; 37 (2): 434–9.
7. Зыков К.А., Нуралиев Э.Ю., Казначеева Е.И. и др. Динамика воспалительного процесса у больных с острым коронарным синдромом и стабильной стенокардией // Кардиол. вестн. – 2011; 1: 23–33.
8. Memon L., Spasojevic-Kalimanovska V. et al. Association of C-reactive protein with the Presence and Extent of Angiographically Verified Coronary Artery Disease // Exp. Med. – 2006; 209: 197–206.
9. Гусев Д.Е., Потиевский Б.Г., Райчевин Н. и др. Маркеры воспаления при различных формах ишемической болезни сердца. // Кардиология. – 2012; 4: 4–8.
10. Hisashi Kai, Hisao Ikeda, Hideo Yasukawa et al. Peripheral blood levels of matrix metalloproteinases-2 and -9 are elevated in patients with acute coronary syndromes // JACC. – 1998; 32 (2): 368–72
11. Hartmann M., von Birgelen C., Mintz G. et al. Relation between lipoprotein (a) and fibrinogen and serial intravascular ultrasound plaque progression in left main coronary arteries // J. Am. Coll. Cardiol. – 2006; 48 (3): 446–52.
12. Шевченко О.П. Новые лабораторные маркеры ангиогенеза и повреждения атеросклеротической бляшки // Клин. лаб. диагностика. – 2006; 6: 23–34.
13. Шевченко О.П., Природова О.Ф., Орлова О.В. и др. CD 40 лиганд у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом 2 типа // Кардиоваск. терапия и профилактика. – 2006; 5 (7): 101–11.
14. Vogel R. Coronary risk factors, endothelial function, and atherosclerosis: a review // Clin. Cardiol. – 1997; 20 (5): 426–32.

BIOCHEMICAL PARAMETERS OF LIPID METABOLISM IN PATIENTS WITH UNSTABLE ANGINA AND HEMODYNAMICALLY SIGNIFICANT CORONARY STENOSIS

T. Petelina, MD; N. Musikhina, Candidate of Medical Sciences; Professor L. Gapon, MD; A. Takkand; I. Osipova; O. Belosludtseva

Branch, Research Institute of Cardiology, Siberian Branch, Russian Academy of Medical Sciences, Tyumen Cardiology Center

Seventy-five male and female patients aged 60.1±10.7 years with coronary heart disease (CHD) and unstable angina were examined. A group of patients with hemodynamically significant coronary stenosis (HSCS) was identified by selective coronary angiography. Higher levels of atherogenic lipid fractions were found in the patients with unstable angina and HSCS than in those without HSCS, with the equivalent activation of markers for a systemic inflammatory response and with endothelial dysfunction as plasma endothelin 1 hyperproduction being in the patients of both groups. There were multiple direct correlations between the levels of atherogenic lipid fractions, inflammatory markers, and the degree of coronary artery atherosclerotic stenosis.

Key words: unstable angina, hemodynamically significant stenosis, lipid spectrum, markers of inflammation.