

АССОЦИАЦИЯ КЛАССИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И ФАКТОРОВ ВОСПАЛЕНИЯ С ТЯЖЕСТЬЮ КОРОНАРНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА

Павлунина Т. О., Шувалова Ю. А., Каминная В. И., Казначеева Е. И., Тутунов В. С., Маргиева О. В., Каминный А. И.

ФГБУ РКНПК Минздрава России, 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, д.15 а

Оценить факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и их связь с атеросклеротическим поражением коронарных артерий с вовлечением ствола ЛКА. В исследование включены пациенты мужчины и женщины в возрасте 40-80 лет, которым выполнена коронарография: 1 группа - 83 пациента со стенозом ствола ЛКА и стенозами коронарных артерий другой локализации, 2 группа - 88 пациентов со стенозами коронарных артерий без поражения ствола, 3 группа - 34 пациента без поражения коронарных артерий. У всех больных оценивались традиционные факторы риска ССЗ, а также определены ЛП (а), СРБ и ИЛ-6 иммуноферментным методом. Выявлено, что женщин было достоверно больше в группе с чистыми артериями (59% vs 17% $p = 0,00001$, 59% vs 16% $p = 0,00001$ соответственно), а также курящих пациентов достоверно меньше в группе с чистыми артериями (19% vs 44% $p = 0,03$, 19% vs 61% $p = 0,0001$ соответственно), как и ожидалось. Все пациенты получали терапию ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы, однако уровень ЛПВП оказался достоверно ниже в группе с поражением ствола ЛКА по сравнению с группами 2 и 3 ($1,04 \pm 0,29$ vs $1,2 \pm 0,49$, $p = 0,04$ и $1,04 \pm 0,29$ vs $1,28 \pm 0,35$, $p = 0,005$, соответственно). Уровень ЛП (а) достоверно не различался между группами. Уровень ИЛ-6 имел тенденцию к повышению в группе 1 по сравнению с группой 3 ($4,31 \pm 5,24$ vs $2,06 \pm 1,8$, $p = 0,06$, соответственно). Выявлен более низкий уровень ЛПВП и тенденция к увеличению уровня ИЛ-6 у пациентов с поражением ствола ЛКА по сравнению с другими группами.

Ключевые слова: факторы риска ССЗ, стеноз ствола ЛКА, Лп (а), ИЛ-6, ХСЛПВП.

ASSOCIATION OF RISK FACTORS FOR CARDIOVASCULAR DISEASE AND INFLAMMATORY FACTORS WITH THE SEVERITY OF CORONARY ATHEROSCLEROSIS

Pavlunina T.O., Shuvalova Y.A., Kaminnaya V.I., Kaznacheeva E.I., Tutunov V.S., Margieva O.V., Kaminniy A.I.

Cardiology Research Complex, Moscow, Russia

Determination of association between risk factors for cardiovascular disease (CVD) and the lesions of coronary arteries with involving the left main coronary artery (LMCA). We studied male and female aged 40-60 years who performed coronary angiography: with stenosis of the coronary arteries including LMCA - group 1 (n = 83), without lesions of the LMCA - group 2 (n = 88), and patients with intact coronary arteries - group 3 (n = 34). All patients identified traditional risk factors for CVD, and levels of Lp(a), IL-6, CRP. In the group 3 the number of women were significantly higher versus to groups 1 and 2 (59% vs 17% $p = 0.00001$ and 59% vs 16% $p = 0.00001$, respectively), as well as the number of smokers significantly lower in the same group (19% vs 44% $p = 0.03$ and 19% vs 61% $p = 0.0001$, respectively), as was expected. All patients were treated with hypolipidemic therapy, however the levels of HDL-C was significantly lower in the group 1 versus to groups 2 and 3 (1.04 ± 0.29 vs 1.2 ± 0.49 , $p = 0.04$ and 1.04 ± 0.29 vs 1.28 ± 0.35 , $p = 0.005$, respectively). The level of Lp(a) was not significantly different between the groups. Serum IL-6 had a tendency to increase in the group 1 versus to group 3 (4.31 ± 5.24 vs 2.06 ± 1.8 , $p = 0.06$, respectively). We determined a lower levels of HDL-C and tendency to increase the level of IL-6 in patients with lesions of the LMCA compared with other groups.

Keywords: risk factors, lesions of the LMCA, Lp(a), IL-6, HDL-C.

Введение Воспаление играет ключевую роль в патогенезе атеросклероза. Интерлейкин-6 (ИЛ-6) является провоспалительным цитокином, ассоциированным с атеросклерозом и сердечно-сосудистыми заболеваниями [1,7]. ИЛ-6 продуцируется активированными

моноцитами или макрофагами, эндотелиальными клетками, фибробластами, активированными Т-клетками, поэтому, вполне логичными представляются данные исследований, показавшие возможность экспрессии гена ИЛ-6 в атеросклеротически измененных артериях [8,9]. Основываясь на этих данных и понимании того, что атеросклероз представляет собой хроническое воспаление, мы изучили взаимосвязь между тяжестью поражения коронарного русла, маркерами воспаления ИЛ-6, СРБ и липидными факторами риска развития атеросклероза - уровнями общего холестерина (ХС), холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов (ТГ) и липопротеида (а) (Лп (а)).

Материалы и методы В исследование было включены 205 человек – мужчины и женщины в возрасте 40-80 лет, имеющие показания для проведения коронароангиографии. В исследование не включались пациенты, подвергшиеся оперативному вмешательству в сроки менее чем за 6 месяцев до начала исследования, перенесшие инфаркт миокарда или эпизод нестабильной стенокардии менее чем за 6 месяцев до начала исследования, а также больные с заболеваниями воспалительного характера (тяжелыми хроническими процессами или острыми на момент включения), почечной и печеночной недостаточностью, онкологическими заболеваниями.

Все пациенты получали стандартную терапию, включая β -блокаторы, антиагреганты, статины, а также ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента и антагонисты кальция по показаниям.

Образцы венозной крови отбирали после 12-ти часового голодания из локтевой вены. Уровень ХС, ТГ, ХС ЛПВП сыворотки крови определяли на биохимическом анализаторе «ARCHITECT» фирмы «Abbott» (США), с использованием реактивов этой же фирмы. Холестерин ЛНП рассчитан с использованием формулы Фридвальда. Результаты выражали в ммоль/л. Уровни Лп (а), ИЛ-6, СРБ измерены иммуноферментным методом.

Статистическую обработку результатов исследований проводили с использованием пакета статистических программ STATISTICA 6.0. При сравнении групп по количественному признаку использовались t-критерий Стьюдента, критерий Манна-Уитни и метод Краскела-Уоллиса. При сравнении групп по качественному признаку применяли критерий χ^2 и точный критерий Фишера (для бинарных признаков). Параметры, имеющие нормальное распределение признака, представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ($Mean \pm SD$), имеющие отличное от нормального распределение признака – в виде медианы и размаха квартилей ($Med \pm QR$). Статистически достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты По результатам коронароангиографии были выделены 3 группы: 1 группа (n=83) – больные со стенозом ствола левой коронарной артерии более 50% и стенозами коронарных артерий другой локализации более 50%, 2 группа (n=88) – со стенозами коронарных артерий более 50% без поражения ствола ЛКА, 3 группа (n=34) – пациенты с интактными коронарными артериями. Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1. Все пациенты 1 и 2 группы получали терапию ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы. В группе 3 большинство пациентов также получало статины с учетом высокого сердечно-сосудистого риска.

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов

Показатели	Группа 1 n= 83	Группа 2 n= 88	Группа 3 n= 34	P
Возраст (лет)	63 ± 14	60 ± 14,5	62 ± 16	0,31
Пол				<0,0001
-мужчины	69 (83%)	75 (84%)	14 (41%)	
-женщины	14 (17%)	14 (16%)	20 (59%)	
ИМТ>25 кг/м ²	28,85±4,93	28,28±3,76	29,11±5,85	0,9
Курение	33 (40%)	53 (60%)	6 (17%)	0,0003
АГ	73 (88%)	80 (90%)	30 (88%)	0,79
СД 2 типа	17 (20%)	9 (10%)	8 (24%)	0,09
ИМ	42 (51%)	38 (43%)	0	0,0001

ИМТ – индекс массы тела; АГ – артериальная гипертония, СД 2 типа –сахарный диабет 2 типа, P - для тренда

Группы были сопоставимы по основным клиническим параметрам, таким как возраст, индекс массы тела (ИМТ), артериальная гипертония (АГ), нарушению углеводного обмена, инсульту в анамнезе. У пациентов с интактными коронарными артериями (группа 3) процент женщин был достоверно выше по сравнению с больными, имеющими стенозы коронарных артерий (группы 1 и 2) (59% против 17%, p = 0,00001 и 59% против 16%, p = 0,00001, соответственно), процент курильщиков достоверно меньше в той же группе (19% против 44%, p = 0,03 и 19% против 61%, p = 0,0001, соответственно) (таблица 1). Результаты биохимических исследований представлены в таблице 2. Уровень ХС ЛПВП был достоверно ниже в группе 1 по сравнению с группами 2 и 3 (1,04 ± 0,29 против 1,2 ± 0,49, p = 0,04 и 1,04 ± 0,29 против 1,28 ± 0,35, p = 0,005 соответственно) (рисунок 1). Уровни Лп (а) и СРБ

существенно не различались между группами (таблица 2, рисунок 2). Уровень ИЛ-6 имел тенденцию к увеличению в группе 1 по сравнению с 3-й группой ($4,31 \pm 5,24$ против $2,06 \pm 1,8$, $p = 0,06$ соответственно) (рисунок 3).

Таблица 2. Биохимические показатели

Показатели	Группа 1 n= 83	Группа 2 n= 88	Группа 3 n= 34	p
ХС, ммоль/л	4,64±1,07	4,84±1,18	5,57±0,85	0,0007
ТГ, ммоль/л	1,77±0,83	1,69±0,99	2,01±1,48	0,42
ХСЛПНП, ммоль/л	2,90±1,02	3,08±1,1	3,40±0,87	0,20
ХСЛПВП, ммоль/л	1,04±0,29	1,21±0,49	1,28±0,35	0,01
СРБ, мг/л	0,49±0,68	0,30±0,36	0,48±0,56	0,65
Лп(а), мг/дл	24,94±27,76	20,44±29,5	20,83±30,83	0,14
ИЛ-6, пг/мл	4,31±5,24	3,18±2,91	2,06±1,79	0,16

ХС – общий холестерин; ТГ - триглицериды; ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; ХС ЛПВП - холестерин липопротеидов высокой плотности; СРБ – высокочувствительный С-реактивный белок; Лп(а) – липопротеид (а); ИЛ-6 – интерлейкин-6.

P - для тренда

Рисунок 1.

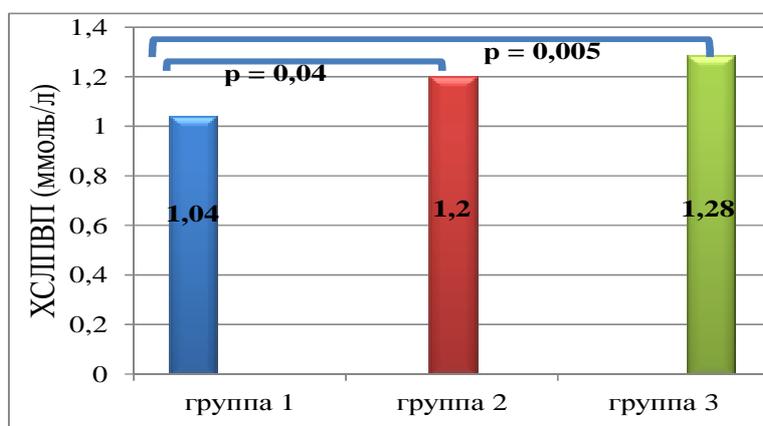


Рисунок 1. Распределение уровней ХС ЛПВП в исследуемых группах.

ХС ЛПВП - холестерин липопротеидов высокой плотности; 1 группа – поражение коронарных артерий с вовлечением ствола ЛКА; 2 группа – со стенозами коронарных артерий без поражения ствола ЛКА; 3 группа – пациенты с интактными коронарными артериями.

Рисунок 2.

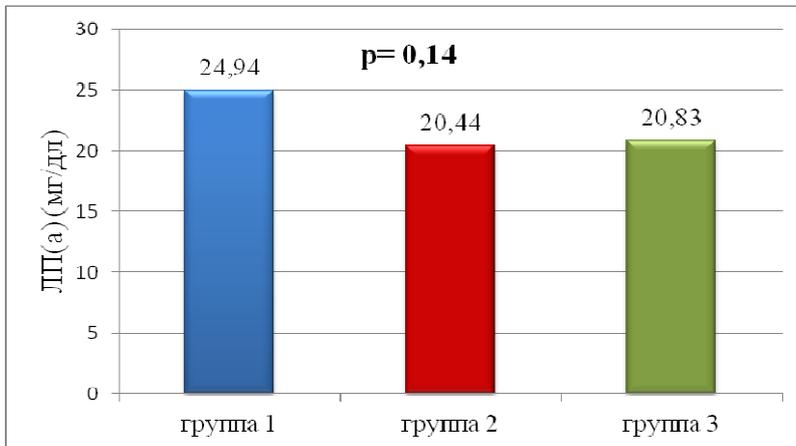


Рисунок 2. Распределение уровней Лп (а) в исследуемых группах.

Лп(а) – липопротеид (а); 1 группа – поражение коронарных артерий с вовлечением ствола ЛКА; 2 группа – со стенозами коронарных артерий без поражения ствола ЛКА; 3 группа – пациенты с интактными коронарными артериями.

Рисунок 3.

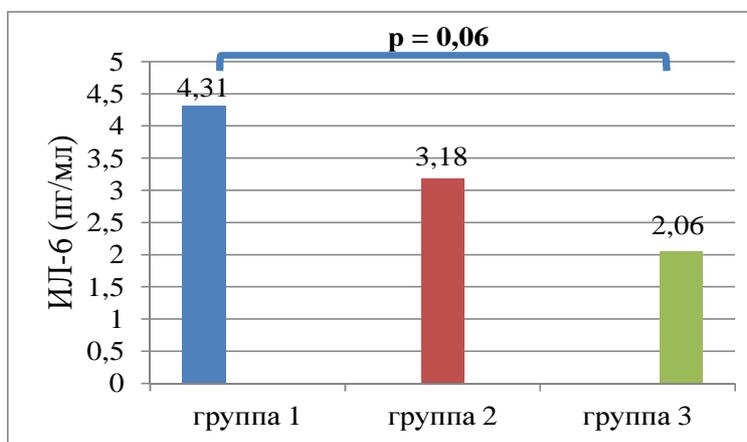


Рисунок 3. Распределение уровней ИЛ-6 в исследуемых группах.

ИЛ-6 – интерлейкин-6; 1 группа – поражение коронарных артерий с вовлечением ствола ЛКА; 2 группа – со стенозами коронарных артерий без поражения ствола ЛКА; 3 группа – пациенты с интактными коронарными артериями.

Обсуждение Пациенты с гемодинамически значимым сужением ствола ЛКА относятся к группе с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений в связи с высокой степенью ишемии миокарда. Как правило, это сопровождается сопутствующим

многососудистым поражением коронарного русла и, следовательно, является наиболее прогностически неблагоприятным [6]. Поэтому в нашем исследовании, сравнивались не только пациенты с наличием и отсутствием коронарного атеросклероза, как в ранее проведенных исследованиях [2,3], но также была выделена группа пациентов с более тяжелым поражением коронарного русла, включающим стенозирование ствола ЛКА, которое обуславливает более неблагоприятный прогноз. В нашем исследовании была отмечена тенденция к повышению уровня ЛС-б у пациентов с поражением ствола левой коронарной артерии (ЛКА) по сравнению с другими группами, что вполне сопоставимо с полученными ранее данными о повышении уровня ЛС-б при увеличении степени выраженности атеросклеротического поражения коронарных артерий [4]. В то же время, в упомянутом исследовании Кюо L.T. [4] было показано, что увеличение уровня СРБ более 2,6 мг/л ассоциировано с увеличением степени тяжести поражения коронарного русла. В нашем исследовании не было выявлено различия в уровне СРБ между группами, что, по всей видимости, связано со снижением его уровня на фоне терапии ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы.

Учитывая влияние липидных факторов риска на развитие атеросклероза, мы определили уровни ХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ТГ и Лп (а) в исследуемых группах. В то время как уровень ХС был выше в группе пациентов с интактными коронарными артериями, уровень ХС ЛПНП достоверно не различался между группами, что связано с более активным лечением статинами в 1 и 2 группах и менее интенсивным лечением в группе пациентов с интактными коронарными артериями, поэтому определенно судить о влиянии этого показателя на распространенность коронарного атеросклероза в настоящем исследовании не представляется возможным. Уровень ТГ также достоверно не различался между группами, что связано с его исходно нормальными значениями и отсутствием пациентов с гипертриглицеридемией в настоящем исследовании.

Единственным показателем липидного обмена, уровень которого достоверно различался между группами - был ХС ЛПВП. Несмотря на терапию ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы в группе с наиболее выраженными атеросклеротическими поражениями коронарных артерий с вовлечением ствола ЛКА уровень ХС ЛПВП оставался наиболее низким и напротив, наиболее высоким - в группе с интактными коронарными артериями. Данные нашего исследования согласуются с результатами ранее выполненной работы [10], где была показана взаимосвязь между уровнем ХС ЛПВП и наличием поражения коронарных артерий.

В нашей работе мы также оценили вклад в поражение коронарного русла такого относительно нового фактора риска развития атеросклероза, как Лп(а). В нашем исследовании не было получено достоверных различий между группами по уровню Лп(а), в отличие от результатов работы Y.Momiyama [5], в которой была показана взаимосвязь между степенью поражения коронарных артерий и уровнем Лп(а). Следует отметить, что в литературе имеется ограниченное количество данных о влиянии Лп(а) на распространенность и степень атеросклеротического поражения коронарного русла. Таким образом, для уточнения влияния Лп(а) на степень поражения коронарных артерий необходимо проведение дополнительных исследований.

Заключение Данные нашего исследования показали, что самый низкий уровень ХС ЛПВП наблюдался у пациентов с наиболее тяжелым поражением коронарных артерий с вовлечением ствола ЛКА, что позволяет говорить о вкладе этого показателя не только в развитие коронарного атеросклероза, но и его связи с тяжестью атеросклеротического поражения. Наряду с этим результаты нашего исследования позволили выявить тенденцию к увеличению уровня Ил-6 в группе пациентов с поражением ствола ЛКА по сравнению с группой пациентов без коронарного атеросклероза.

Список литературы

1. Bennet A.M., Prince J.A., Fei G.Z. et al. Interleukin-6 serum levels and genotypes influence the risk for myocardial infarction // *Atherosclerosis* 2003; 171: 359–367
2. Fan W.H., Liu D.L., Xiao L.M., et al. Coronary heart disease and chronic periodontitis: is polymorphism of interleukin-6 gene the common risk factor in a Chinese population? // *Oral Diseases*. 2011; 17: 270–276
3. Koenig W., Khuseyinova N., Baumert J., et al. Increased concentrations of C-reactive protein and IL-6 but not IL-18 are independently associated with incident coronary events in middle-aged men and women: results from the MONICA/KORA Augsburg case-cohort study, 1984–2002 // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006; 26: 2745–2751
4. Kuo Li-Tang, Yang Ning-I, Cherng Wen-Jin et al. Serum Interleukin-6 Levels, Not Genotype, Correlate With Coronary Plaque Complexity // *Int Heart J* 2008; 4: 391-402
5. Momiyama Y., Ohmori R., Fayad Zahi A. et al. Associations between serum lipoprotein(a) levels and the severity of coronary and aortic atherosclerosis // *Atherosclerosis* 2012; 222: 241-244

6. Park S.-J., Park D.-W. Percutaneous Coronary Intervention With Stent Implantation Versus Coronary Artery Bypass Surgery for Treatment of Left Main Coronary Artery Disease // *Circ Cardiovasc Intervent.* 2009; 2: 59-68.
7. Ridker P.M., Rifai N., Stampfer M.J., Hennekens C.H. Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men // *Circulation* 2000; 101: 1767–1772
8. Rus HG, Vlaicu R, Niculescu F. Interleukin-6 and interleukin-8 protein and gene expression in human arterial atherosclerotic wall // *Atherosclerosis* 1996; 127: 263–271.
9. Seino Y, Ikeda U, Ikeda M, *et al* Interleukin-6 gene transcripts are expressed in human atherosclerotic lesions // *Cytokine* 1994; 6: 87–91.
10. Tarchalski J., Guzik P. and Wysocki H. Correlation between the extent of coronary atherosclerosis and lipid profile // *Molecular and Cellular Biochemistry* 2003; 246: 25–30.

Рецензенты:

Шалыгин Леонид Дмитриевич - доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ, Ректор Института усовершенствования врачей «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздравсоцразвития, г.Москва.

Руденко Борис Александрович – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздравсоцразвития, г.Москва.