

*Лысцова Н.Л., Петелина Т.И., Мусихина Н.А.,  
Деметьева Н.В., Валеева Л.Л., Жевагина И.А., Горбунова Т.Ю.*

## **Особенности параметров липидного обмена и концентрации С-реактивного белка у пациентов с хронической формой ишемической болезни сердца, перенесших транслюминальную баллонную ангиопластику со стентированием**

Филиал НИИ кардиологии СО РАМН «Тюменский кардиологический центр», г. Тюмень

*Lystsova N.L., Petelina T.I., Musihina N.A., Dementieva N.V., Valeeva L.L., Zhevagina I.A., Gorbunova T.U.*

## **Peculiarities of parameters of lipid metabolism and concentration of C-reactive protein of patients with chronic coronary heart disease who were treated by transluminal balloon angioplasty with stenting**

### **Резюме**

В данной статье представлены данные сравнительной оценки параметров липидного обмена и высокочувствительного С-реактивного белка у пациентов с хронической формой ишемической болезни сердца в зависимости от степени стеноза коронарных артерий. Прослежена динамика изучаемых параметров до и через 1 год после проведения транслюминальной баллонной ангиопластики со стентированием. Выявлено достоверное превышение атерогенных фракций липидов в группе пациентов с гемодинамически значимым стенозом коронарных артерий. Отмечена положительная динамика параметров липидного спектра и повышение концентрации высокочувствительного С-реактивного белка через год после проведения оперативного вмешательства. **Ключевые слова:** параметры липидного спектра, высокочувствительный С-реактивный белок, транслюминальная баллонная ангиопластика со стентированием

### **Summary**

This article presents a comparative evaluation of the parameters of lipids metabolism and high-sensitive C-reactive protein in patients with chronic coronary heart disease, depending on the degree of stenosis of coronary arteries. The dynamics of the studied parameters before and after the year of transluminal balloon angioplasty with stenting. Significant excess of atherogenic lipid fractions in the group of patients with hemodynamically significant stenosis of the coronary arteries is identified. After the year of operative measure positive dynamics of lipids profile and increase of concentration of high-sensitive c-reactive protein are registered.

**Keywords:** lipid parameters, high-sensitivity C-reactive protein, transluminal balloon angioplasty with stenting

### **Введение**

Несмотря на большое количество экспериментальных и клинических исследований, раскрывающих механизмы патогенеза и способствующих повышению эффективности лечения, ишемическая болезнь сердца остается основной причиной смерти и инвалидизации населения. В последние годы, в свете новых данных об активном участии воспаления в атеросклеротическом процессе, стало возможным по-новому взглянуть на концепцию патогенеза атеросклероза. В данное время стало очевидно, что воспаление играет ведущую роль на всех этапах патологического процесса, инициируя начальные изменения и способствуя прогрессированию заболевания с

развитием его осложнений. Несмотря на различные направления в процессе изучения основ атерогенеза, исследование липидного обмена остается весьма актуальной темой [1,2,3].

Физиологические функции липидов важны и многообразны: холестерин (ХС) и фосфолипиды (ФЛ) являются основными компонентами мембран клеток, триглицериды (ТГ) представляют собой форму депонирования энергии, служат основным поставщиком и источником макроэргических связей, необходимых для метаболических реакций организма. Липиды являются предшественниками многих метаболически активных соединений, участвуют в проведении нервных импульсов, свер-

тивании крови, иммунологических реакциях. В кровяном русле липиды (ТГ, ХС, ФЛ, эфиры ХС) транспортируются в ассоциации со специфическими транспортными белками – аполипопротеинами (АпоЛП) в составе макромолекулярных комплексов липопротеинов (ЛП), формируя сложную липидтранспортную систему (ЛТС) [4].

Измерение АпоА1и АпоВ – ключевых белков холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) – это наиболее точное и однозначное определение баланса проатерогенных и антиатерогенных ХС, которое оценивает риск фатальных и нефатальных инфарктов миокарда в течение последующих 5 лет. Высокие уровни АпоВ строго коррелируют с повышенным риском сердечно-сосудистой системы (ССЗ), а низкие уровни АпоА1 – с кардиопротективным фактором, независимым от пола. Более того, АпоВ – более сильный индикатор риска ССЗ, чем ЛПНП, особенно когда ЛПНП в норме или понижен. Соотношение АпоВ/АпоА1 указывает на риск ССЗ независимо от уровня липидов, связанных с ХС, и даже в том случае, когда уровень этих липидов в норме [5].

Липопротеин (а) (ЛП(а)) – это атерогенная липопротеиновая частица, похожая на ЛПНП, но основным отличием между ними является наличие в её составе молекулы уникального апобелка Апо(а), ковалентно связанного с молекулой АпоВ. Структурное сходство активных участков Апо(а) имеет 98 % гомологии с молекулой плазминогена, обеспечивая участие ЛП(а) в процессах атеротромбоза. Концентрации ЛП(а) в крови человека имеют прямую зависимость с тяжестью атеросклероза в коронарных, каротидных и периферических артериях. Повышенный уровень ЛП(а) – генетический опосредованный фактор риска атеросклероза, не зависящий ни от других параметров липидного профиля, ни от диеты, ни от образа жизни. Повышенный уровень ЛП(а) – наиболее частое генетическое опосредованное нарушение метаболизма липидов у лиц с ранним ССЗ. Определение концентрации ЛП(а), независимого риска развития атеросклероза, находит всё большую распространенность в лабораторной практике [4].

Согласно новой концепции атерогенеза, атеросклероз – это длительное, вялотекущее хроническое воспаление в интиме сосуда. Это делает понятным связь между медиаторами воспаления и факторами риска развития атеросклероза. С-реактивный белок (hs-СРБ) специфически связываясь с ЛПНП и с модифицированными (окисленными) частицами ЛПНП, активирует комплимент и инициирует воспалительный процесс. Многочисленными и многократно подтвержденными исследованиями убедительно показано, что вялотекущее воспаление, которое обнаруживается по повышению концентрации hsСРБ напрямую связано с процессами развития и прогрессирования атеросклероза [6,7].

**Цель работы:** оценить в сравнительном аспекте показатели липидного обмена по 10 параметрам и концентрацию hs-СРБ у пациентов с хронической формой ишемической болезни сердца (ИБС) в зависимости от степени коронарного стеноза и проследить динамику исследу-

емых параметров до и через год после выполнения транслюминальной баллонной ангиопластики (ТБКА) со стентированием в группе больных с наличием гемодинамически значимого коронарного стеноза (ГЗКС).

## Материалы и методы

На базе филиала НИИ кардиологии СО РАМН «Тюменский кардиологический центр» было проведено исследование 56 пациентов (мужского и женского пола), средний возраст, которых составил 58,9±9,9 лет. По результатам коронароангиографии (КАГ) по методу М. Judkins (1967 год) все пациенты были поделены на две группы. 1 группа: 16 пациентов с отсутствием гемодинамически значимого поражения коронарных артерий – 14 мужчин (87,5%) и 2 женщины (12,5%). 2 группа: 40 пациентов с наличием ГЗКС (стеноз 75% и более просвета сосуда) – 30 мужчин (75%) и 10 женщин (25%). Пациентам 2 группы в плановом порядке была выполнена ТБКА со стентированием. Группы пациентов были сопоставимы по возрасту, полу, факту курения, наличию и стажу сопутствующей патологии: артериальной гипертензии, сахарного диабета, дислипидемии и ожирения. Пациенты обследовались на фоне стандартной терапии, включающей дезагреганты, статины, ингибиторы-АПФ, β-блокаторы, применяемые в дозировках, обеспечивающих достижение целевого уровня основных клинических и биохимических параметров, согласно рекомендациям ВНОК. После проведения ТБКА со стентированием больные в плановом порядке принимали клопидогрель 75 мг в сутки, по соответствующим для них схемам назначения.

Натошак производился забор венозной крови в одноразовые пробирки системы Vacuette (Япония), кровь центрифугировали 15 мин при 2500 оборотах на центрифуге Sigma (Германия). Сыворотку крови пациентов алиquotировали для дальнейшего замораживания (при – 700 С). Перед исследованием замороженные аликваты тщательно перемешивали. На биохимическом автоматическом анализаторе Cobas Integra 400 plus (Швейцария) исследовали параметры липидного обмена. Определение общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ) в сыворотке крови проводили энзиматическим колориметрическим методом; ЛПВП, ЛПНП – прямым энзиматическим колориметрическим методом; методом иммунотурбидиметрии были получены концентрации АпоА1, АпоВ и ЛП(а) с помощью аналитических наборов и контрольных материалов «Roche Diagnostics GmbH» (Германия). Так же иммунотурбидиметрическим методом определяли концентрацию hs-СРБ аналитическим набором «С-reactive protein hs» (BioSystem, Испания) на полуавтоматическом анализаторе открытого типа Clima MC-15 (Испания). Иммунотурбидиметрия – наиболее прогрессивный, высокоточный метод определения специфических белков в современной лаборатории, имеющий высокую диагностическую и прогностическую значимость. Расчетным путем были вычислены: холестерин липопротеинов очень низкой плотности: ЛПОНП=ТГ/2,2; коэффициент атерогенности: КА=АпоВ/АпоА1; индекс атерогенности: ИА = ОХС-ЛПВП/ЛПВП.

Статистическую обработку материала проводили с использованием пакета статистических прикладных программ (фирма SPSS Inc., версия 11,5) с применением общего вариационного и корреляционного анализа. Показатели были представлены в виде  $M \pm SD$ , где  $M$  – среднее значение,  $SD$  – стандартное (среднеквадратичное) отклонение. Распределение переменных определяли с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Для сравнения величин при их нормальном распределении использовали  $t$  – критерий Стьюдента. При динамичном сравнении исследуемых показателей использовали критерий Вилкоксона для парных измерений.

## Результаты и обсуждение

Анализ изучаемых параметров липидного обмена и концентрации hs-CRP у пациентов с хронической формой ишемической болезни сердца представлен в таблице 1.

Как следует из данных таблицы, у пациентов 1 группы с отсутствием ГЗКС показатели липидного обмена находились в пределах нормативных значений, за исключением повышенных уровней ТГ и ЛПОНП ( $2,64 \pm 1,76$  ммоль/л и  $1,20 \pm 0,80$  ммоль/л, соответственно). Транспортные белки АпоА1 и АпоВ ( $150,98 \pm 16,97$  мг/дл и  $74,43 \pm 18,41$  мг/дл, соответственно), их соотношение ( $0,48 \pm 0,14$  ед) и ЛП (а) ( $11,98 \pm 9,23$  мг/дл) – не выходили за пределы референсных значений, причем уровень ЛП(а) соответствовал целевому (менее 14 мг/дл). Концентрация hs-CRP ( $3,88 \pm 3,56$  мг/дл) превышала нормативный показатель (до 3 мг/дл), подтверждая наличие вялотекущего воспалительного процесса, как одного из составляющих звеньев в патогенезе атеросклероза.

У пациентов второй группы с наличием ГЗКС, по сравнению с первой, наблюдали достоверно более высокие показатели по ряду параметров: уровень ОХС ( $5,41 \pm 1,20$  ммоль/л и  $4,29 \pm 1,04$  ммоль/л,  $p = 0,002$ ), атерогенная фракция ЛПНП ( $3,14 \pm 1,05$  ммоль/л и  $1,91 \pm 0,99$  ммоль/л,  $p < 0,001$ ), значение ИА ( $4,72 \pm 1,87$  ед и  $3,53 \pm 1,06$  ед,  $p = 0,024$ ) и генетический фактор ЛП(а) ( $41,87 \pm 38,1$  мг/дл и  $11,98 \pm 9,23$  мг/дл,  $p = 0,047$ ), соответственно. Содержание ЛП(а) значительно превышает пороговый уро-

вень референсной нормы (более 30 мг/дл), за счет проатерогенного характера, присущего ЛПНП и протромботических свойств белка Апо(а). Для пациентов во 2 группе также была характерна гипертриглицеридемия ( $2,14 \pm 1,19$  ммоль/л) и логичное повышение значения ЛПОНП ( $0,97 \pm 0,54$  ммоль/л). Отмечена тенденция к увеличению расчетного показателя соотношения АпоВ/АпоА1 ( $0,60 \pm 0,22$  ед), за счет снижения содержания антиатерогенного белка АпоА1 ( $148,69 \pm 32,16$  мг/дл) и увеличения проатерогенного белка АпоВ ( $84,87 \pm 22,41$  мг/дл). Концентрация маркера воспаления hs-CRP превышала уровень концентрации в 1 группе, достигая значения  $5,11 \pm 3,89$  мг/л. Все перечисленные особенности параметров исследования достоверно свидетельствуют о наличии более выраженного процесса атерогенеза во 2 группе пациентов. Проведенный корреляционный анализ показал наличие положительной корреляционной связи наличия ГЗКС с уровнем ОХС ( $r = 0,40$ ,  $p = 0,002$ ), фракцией ЛПНП ( $r = 0,47$ ,  $p < 0,001$ ), значением ИА ( $r = 0,3$ ,  $p = 0,024$ ) и ЛП(а) ( $r = 0,28$ ,  $p = 0,047$ ). Кроме того, нами зарегистрирована положительная взаимосвязь концентрации hs-CRP и АпоВ/АпоА1 ( $r = 0,29$   $p = 0,049$ ).

Сравнительная характеристика показателей липидного спектра и уровня hs-CRP у пациентов во второй группе с ГЗКС через год после проведения ТБКА со стентированием выявила наличие положительной динамики процесса с достоверным снижением уровня ОХС ( $5,41 \pm 1,20$  ммоль/л и  $4,97 \pm 1,15$  ммоль/л,  $p = 0,043$ ), и достоверным увеличением антиатерогенной фракции ЛПВП ( $1,14 \pm 0,33$  ммоль/л и  $1,27 \pm 0,43$  ммоль/л,  $p = 0,017$ ); нормализацию значений ТГ ( $2,14 \pm 1,19$  ммоль/л и  $1,36 \pm 0,75$  ммоль/л,  $p < 0,001$ ), ЛПОНП ( $0,97 \pm 0,54$  ед и  $0,62 \pm 0,34$  ед,  $p < 0,001$ ) и ЛПНП ( $3,14 \pm 1,05$  ммоль/л и  $2,94 \pm 1,03$  ммоль/л), соответственно. Отмечена тенденция к снижению коэффициента атерогенности до  $0,50 \pm 0,12$  ед, за счет достоверного увеличения антиатерогенного белка ЛПВП – АпоА1 ( $148,69 \pm 32,16$  мг/дл и  $157,59 \pm 29,42$  мг/дл,  $p = 0,039$ , соответственно). Среднее значение ЛП(а) также имело тенденцию к снижению, но не достигло нормальных целевых уровней ( $39,92 \pm 35,8$  мг/дл). При количествен-

Таблица 1. Показатели параметров липидного обмена и hs-CRP у пациентов с хронической формой ишемической болезни сердца в зависимости от степени коронарного стеноза

группы	ОХС ммоль/л	ЛПВП ммоль/л	ЛПНП ммоль/л	ЛПОНП ммоль/л	ТГ ммоль/л	ИА ед	АпоА1 мг/дл	АпоВ мг/дл	КА ед	ЛП (а) мг/дл	hs-CRP мг/л
1 группа без ГЗКС n 16	$4,29 \pm 1,04$	$1,06 \pm 0,24$	$1,91 \pm 0,99$	$1,20 \pm 0,80$	$2,64 \pm 1,76$	$3,53 \pm 1,06$	$150,9 \pm 16,97$	$74,43 \pm 18,41$	$0,48 \pm 0,14$	$11,98 \pm 9,23$	$3,88 \pm 3,56$
2 группа с ГЗКС до ТБКА n 40	$5,41 \pm 1,20$ **	$1,14 \pm 0,33$	$3,14 \pm 1,05$ ***	$0,97 \pm 0,54$	$2,14 \pm 1,19$	$4,72 \pm 1,87$ *	$148,69 \pm 32,16$	$84,87 \pm 22,41$	$0,60 \pm 0,22$	$41,87 \pm 38,1$ *	$5,11 \pm 3,89$
2 группа с ГЗКС через год после ТБКА n 40	$4,97 \pm 1,15$ ^	$1,27 \pm 0,43$ ^	$2,94 \pm 1,03$	$0,62 \pm 0,34$ ^^	$1,36 \pm 0,75$ ^^	$3,40 \pm 1,78$ ^^	$157,59 \pm 29,42$ ^	$85,39 \pm 21,83$	$0,50 \pm 0,12$	$39,92 \pm 35,8$	$14,8 \pm 10,19$ ^^
	$p = 0,043$	$p = 0,017$		$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p = 0,039$				$p < 0,001$

Примечание: \* - достоверность различий между 1 и 2 группами

^ - достоверность различий во 2 группе пациентов до и через год после ТБКА со стентированием

ной оценке провоспалительного маркера hs-CРБ отмечено достоверное увеличение его концентрации через год после инвазивного вмешательства, что соответствовало следующим значениям:  $5,11 \pm 3,89$  мг/л и  $14,8 \pm 10,19$  мг/л,  $p < 0,001$ , соответственно.

Согласно данным литературных источников, повышение концентрации hs-CРБ связано с повышенным риском сердечно-сосудистых катастроф и не всегда согласуется с данными липидного профиля. Полученный результат hs-CРБ во второй группе несёт самостоятельную информацию, как показателя воспалительного ответа после ТБКА и доказывает своё прогностическое значение в оценке сердечно-сосудистых событий, в частности возможных коронарных рестенозов у больных с ИБС после проведения инвазивного вмешательства [6,7].

## Выводы

Таким образом, сравнительная оценка параметров липидного обмена и концентрации hs-CРБ у пациентов с хронической формой ИБС в зависимости от степени коронарного стеноза выявила достоверное превышение таких параметров как ОХС, ЛПНП, ИА, ЛП(а) у пациентов с наличием ГЗКС, что свидетельствует о наличии более выраженной степени процесса атерогенеза у пациентов в данной группе. Оценка исследуемых параметров до и через год после проведения транслюминальной баллонной ангиопластики со стентированием во второй группе больных, выявила достоверное снижение параметров липидного обмена: ОХС, ЛПНП, ТГ, ИА и повышение уровней холестерина ЛПВП и АпоА1, отметив положительный эффект терапии. Однако, зарегистрированное значимое повышение концентрации hs-CРБ и выявленная положительная корреляция hs-CРБ и АпоВ/АпоА1, в ответ на хирургическое вмешательство, свидетельствует о воспалительном ответе пролонгированного действия и требует более тщательного исследования состояния системы, как общего, так и локального воспалительного ответа во взаимосвязи с процессами патологического модифицирования липидов, дисфункции эндотелия и др.

Поддерживая мнение Гуревич В.С., что связанная с атеросклерозом сердечно-сосудистая патология с середины XX века стала одной из ведущих причин забо-

леваемости и смертности населения, приобретает характер эпидемии [2], полученные нами данные в исследовании свидетельствуют о том, что для корректной оценки сердечно-сосудистых рисков и борьбы с ними необходимо не только традиционное исследование показателей липидного обмена (ОХС, ЛПВП, ЛПНП, ЛПНП, ИА, ТГ), но и количественное измерение уровней АпоА1, АпоВ, ЛП(а), соотношения АпоВ/АпоА1, а также концентрации hs-CРБ, которые должны стать рутинной практикой современной клинической лабораторной диагностики и значительно расширить возможности комплексного использования в прогнозировании как первичных, так и вторичных сердечно-сосудистых событий у больных с хронической формой ишемической болезни сердца с целью разработки новых подходов к эффективной антиатерогенной и противовоспалительной терапии. ■

*Лыцова Н.Л., врач клинической лабораторной диагностики КДЛ Филиала НИИ кардиологии СО РАМН «Тюменский кардиологический центр», г. Тюмень; Петелина Т.И., д.м.н., с.н.с. отделения артериальной гипертензии Филиала НИИ кардиологии СО РАМН «Тюменский кардиологический центр», г. Тюмень; Мусихина Н.А., к.м.н., научный руководитель отделения неотложной кардиологии Филиала НИИ кардиологии СО РАМН «Тюменский кардиологический центр», г. Тюмень; Дементьева Н.В., аспирант, врач кардиолог Филиала НИИ кардиологии СО РАМН «Тюменский кардиологический центр», г. Тюмень; Валеева Л.Л., врач клинической лабораторной диагностики КДЛ Филиала НИИ кардиологии СО РАМН «Тюменский кардиологический центр», г. Тюмень; Жевагина И.А., к.м.н., врач кардиолог-липидолог Филиала НИИ кардиологии СО РАМН «Тюменский кардиологический центр», г. Тюмень; Горбунова Т.Ю., к.м.н. заведующая отделением хронической коронарной недостаточности Филиала НИИ кардиологии СО РАМН «Тюменский кардиологический центр», г. Тюмень; Автор, ответственный за ведение переписки - Петелина Татьяна Ивановна. 625026, г. Тюмень, ул. Мельникайте, 111, Тел. сот. 8-922-263-33-62 e-mail: petelina@cardio.tmn.ru*

## Литература:

1. Лабораторная диагностика нарушений обмена липидов. Пособие для врачей. ФСВОК. 2008; 55 С.;
2. Гуревич В.С. Современные представления о патогенезе атеросклероза. Болезни сердца и сосудов. 2006; Том 1; 4: 1-7;
3. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации (IV пересмотр). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2009; 8(6), приложение 3;
4. Творогова М.Г. Липиды и липопротеины. Лабораторная диагностика нарушений липидтранспортной системы. Клиническая лабораторная диагностика. 2008; 10: 23-32;
5. Творогова М.Г. Аполипопротеины – свойства, методы определения, клиническая значимость. Лабораторная медицина. 2005; 5: 29-37;
6. Вельков В.В. С-реактивный белок: новые возможности для лабораторной диагностики. Лаборатория. Журнал для врачей. 2006; 3: 8-10.;
7. Вельков В.В. Предикторы: инфаркты и инсульты можно предотвратить, если вовремя оценить их риск. Лаборатория. Журнал для врачей. 2007; 6: 8-9.