

Новые факторы риска ишемической болезни сердца у женщин

И.И. Чукаева¹, М.В. Клепикова¹, Н.В. Орлова¹, А.С. Никонова², Н.Н. Денисова³

¹ Кафедра поликлинической терапии Московского факультета
Российского государственного медицинского университета им. Н.И. Пирогова

² Кафедра иммунологии Медико-биологического факультета
Российского государственного медицинского университета им. Н.И. Пирогова

³ Городская клиническая больница № 13, г. Москва

Обсуждается взаимосвязь повышения уровня маркеров воспаления и развития ишемической болезни сердца, прогностическая ценность этих маркеров и обычных факторов риска, выраженность маркеров воспаления (интерлейкины — ИЛ-8, ИЛ-10, ферритин) и аполипопротеидов А1 и В у женщин с артериальной гипертензией и ожирением.

Ключевые слова: факторы риска, маркеры воспаления, артериальная гипертензия, ожирение.

По многочисленным данным эпидемиологических исследований, развитие коронарных событий у женщин происходит без наличия традиционных факторов риска. В шкале SCORE учитываются все варианты фатальных атеросклеротических конечных точек, т.е. фатальных сердечно-сосудистых событий в течение 10 лет, использованы такие факторы риска, как пол, возраст, курение, уровень систолического артериального давления, уровень общего холестерина (ХС) либо соотношение уровней общего ХС и ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП). Согласно рекомендациям NCEP-ATP III (National Cholesterol Education Program — Adult Treatment Panel III) была разработана концепция “метаболического синдрома” — комплекс взаимосвязанных метаболических нарушений, предрасполагающих к развитию ишемической болезни сердца (ИБС) и сахарного диабета 2-го типа.

Контактная информация: Клепикова Мария Викторовна, pelageam@yandex.ru

NCEP-ATP III включает: абдоминальное ожирение, высокие уровни триглицеридов (ТГ), низкие уровни ЛПВП, высокое артериальное давление, высокие уровни гликемии натощак и др. До 20% всех коронарных событий развиваются у женщин без этих факторов риска, в то время как у многих женщин с такими факторами сердечно-сосудистые осложнения, напротив, не встречаются.

Коллектив ученых из Brigham and Women's Hospital (Бостон, США) разработал новую прогностическую шкалу оценки глобального сердечно-сосудистого риска у практически здоровых женщин — Reynolds Risk Score. При разработке новой шкалы были использованы 35 параметров: возраст, систолическое артериальное давление, статус курения, уровни аполипопротеидов В и А1 (АпоВ, АпоА1), С-реактивного белка (СРБ), гемоглобина А_{1с} (для диабетиков) и липопротеида (а) (если содержание АпоВ было ≥ 100 мг/дл), а также семейный анамнез инфаркта миокарда у лиц моложе 60 лет, уровни гомоцистеина, sICAM-1, фибрино-

гена, креатинина, индекс массы тела, потребление алкоголя, частота физических нагрузок, менопаузальный статус и заместительная гормонотерапия и др. Практическое применение получила только модель В. Шкала риска Reynolds модель В основывается на таких факторах, как возраст, статус курения, систолическое артериальное давление, общий ХС, ЛПВП, СРБ, инфаркт миокарда в семейном анамнезе. При анализе факторов риска по шкале Reynolds 40–50% женщин были отнесены к категории среднего риска, тогда как по шкале NCEP–АТР III они входили в группы низкого или среднего риска. Наиболее информативными оказались такие факторы риска, как СРБ, АпоВ и АпоА1.

Прогностическое значение СРБ было упомянуто во многих исследованиях. Так, de Winter et al. проследили динамику уровня СРБ в крови у больных с нестабильной стенокардией в течение 6 мес. Было выявлено, что уровень СРБ выше 5 мг/л чаще отмечался у больных с тяжелым течением нестабильной стенокардии. P.M. Ridker et al. у пациентов в возрасте 43–55 лет установили отчетливую зависимость между толщиной стенки сонной артерии и содержанием в плазме крови СРБ. По данным T. Sano et al., у значительного количества больных инфаркт миокарда развивается при уровне коронарного стеноза 50% и менее, но на фоне максимальных показателей СРБ. В исследовании NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) больные с метаболическим синдромом или сахарным диабетом 2-го типа были разделены на категории в зависимости от уровня СРБ: низкого (<1 мг/л), среднего (1–3 мг/л), высокого (>3 мг/л). Результаты показали, что риск сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) повышается по мере увеличения уровня СРБ.

В исследовании WOSCOPS показано, что высокий уровень СРБ является предиктором 5-летнего риска развития ИБС.

С-реактивный белок играет немаловажную роль в патогенезе атеросклеротических повреждений: принимает участие в активации комплемента и моноцитов, стимулировании экспрессии цитокинов и молекул адгезии (sICAM-1, sVCAM-1, Е-селектина) на поверхности эндотелия, снижении секреции интерлейкина-10 (ИЛ-10), повышении секреции ИЛ-6, ИЛ-8 и фактора некроза опухоли α (ФНО- α), связывании и модификации липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), связывании бактериального эндотоксина и других реакциях. Учитывая наличие взаимосвязи СРБ с цитокинами, можно предположить, что изучение ИЛ-8 и ИЛ-10 позволит оценить степень выраженности воспалительного процесса в сосудистой стенке на начальных этапах атеросклеротического поражения.

Шкала риска Reynolds позволила по-новому взглянуть на такие факторы риска, как уровни АпоВ и АпоА1, и их участие в развитии атеросклеротического процесса в сосудистой стенке, однако противоречивые данные модели А указывают на необходимость дальнейшего изучения маркеров коронарного риска и их взаимосвязей.

В последние годы появились новые данные о связи выявляемых в крови маркеров вялотекущего воспалительного процесса с риском возникновения осложнений атеросклероза. У здоровых лиц и у пациентов с ССЗ установлена достоверная взаимосвязь между неблагоприятным прогнозом ССЗ и лабораторными признаками активной воспалительной реакции. Большое количество медиаторов воспаления было изучено в качестве индикаторов атеросклероза или предикторов его осложнений. Клинические исследования показали, что понижение в плазме крови уровня противовоспалительных цитокинов (ИЛ-10) и повышенное содержание провоспалительных цитокинов (ИЛ-8) и белков острой фазы (ферритина), а также увеличение содержания липопротеида (а), АпоВ свидетельствуют о более высоком риске и неблагоприятном прогно-

зе ССЗ. Однако динамика данных показателей у женщин до конца не изучена и представляет научный интерес.

Цель исследования — определение уровня АпоА1, АпоВ, отношения АпоВ/АпоА1, ИЛ-8, ИЛ-10, ферритина у женщин с артериальной гипертензией и ожирением.

Материал и методы

На базе городской клинической больницы № 13 было обследовано 46 пациенток в возрасте от 35 до 60 лет с абдоминальным ожирением (объем талии >80 см) и артериальной гипертензией I–II степени.

В исследование не включались пациентки с диагностируемой ИБС и сопутствующими заболеваниями, которые могли повлиять на изучаемые показатели (злокачественные новообразования, заболевания желудочно-кишечного тракта, легких и почек в стадии обострения).

Все пациентки не получали постоянную гипотензивную терапию.

Все пациентки прошли стандартное обследование: общий анализ крови, биохимические показатели крови (креатинин, мочевины, АСТ, АЛТ, мочевины, глюкоза, К, Na, Ca, ХС, ТГ, ЛПНП, липопротеиды очень низкой плотности, ЛПВП, индекс атерогенности, АпоА1, АпоВ, АпоВ/АпоА1), им была выполнена коагулограмма, тест на толерантность к глюкозе, проводилась регистрация ЭКГ, а также определялись ИЛ-8, ИЛ-10, ферритин. Определение АпоА1, АпоВ проводилось методом иммунологической турбидиметрии. Определение ферритина проводилось методом радиальной иммунодиффузии по Манчини. Для определения ИЛ-8, ИЛ-10 использовали иммуноферментный набор для количественного определения человеческого ИЛ-8, ИЛ-10; анализ проводился твердофазным иммуноферментным методом с применением пероксидазы хрена в качестве индикаторного фермента.

По результатам липидного профиля все пациенты были разделены на 2 группы: в 1-ю группу вошли больные с изолированной гиперхолестеринемией, во 2-ю — с дислипидемией II–IV типа. Пациенты обеих групп не имели достоверных различий по массе тела, объему талии, возрасту.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica (версия 7.0). Различия считались достоверными при $p < 0,05$. Статистический анализ проведен методами параметрической и непараметрической статистики.

Результаты и обсуждение

При сравнении двух групп выявлены статистически значимые различия между показателями АпоВ, АпоВ/АпоА1, ХС, ТГ. Во 2-й группе был достоверно выше уровень АпоВ (1,21 (1,07–1,45) по сравнению с 0,93 (0,80–1,06) в 1-й группе), что указывает на выраженные нарушения липидного обмена. Уровень АпоВ/АпоА1 во 2-й группе превышал 0,7, что также свидетельствует о серьезной поломке в метаболизме липидов (0,89 (0,77–1,11) по сравнению с 0,66 (0,52–0,80) в 1-й группе), при этом уровень ХС составил 5,43 (4,65–6,04) и 7,2 (6,10–8,14) в 1-й и 2-й группах соответственно. У большинства пациентов 2-й группы выявлены высокие уровни ТГ (2,09 (1,5–2,7) по сравнению с 1,23 (1,05–1,44) в 1-й группе), т.е. у них имел место повышенный суммарный риск ССЗ (метаболический синдром). Таким образом, приведенные данные свидетельствуют о более выраженном атеросклеротическом процессе у пациентов 2-й группы (таблица).

В то же время отношение АпоВ/АпоА1 в 1-й группе превышало 0,6, что свидетельствует о том, что эти пациенты относятся к группе среднего риска развития ССЗ, т.е. развитие ИБС вероятно в течение 10 лет. На основании полученных данных можно сделать вывод о том, что недостаточно оце-

Уровни липидов и маркеров воспаления у пациентов 1-й и 2-й групп

Показатели	1-я группа (n = 23)	2-я группа (n = 23)
ИЛ-8	13,0 (3,4–21,8)*	22,0 (12,7–37,0)*
ИЛ-10	11,85 (10,4–14,7)	11,14 (9,70–13,29)
АпоВ	0,93 (0,80–1,06)*	1,21 (1,07–1,45)*
АпоВ/АпоА1	0,66 (0,52–0,80)*	0,89 (0,77–1,11)*
ХС	5,43 (4,65–6,04)*	7,2 (6,10–8,14)*
ТГ	1,23 (1,05–1,44)*	2,09 (1,5–2,7)*
Ферритин	99,8 (34,7–150,0)	51,2 (30,0–119,6)

* Достоверные различия, $p < 0,05$.

Примечание. Данные представлены в виде медианы, в скобках – 25-й и 75-й процентиля.

нивать только “традиционные” показатели липидного профиля. Так, по результатам исследования INTERHEART было показано, что дислипидемия (определяемая как отношение АпоВ/АпоА1, т.е. отношение атерогенных и атеропротективных липопротеидов), артериальная гипертензия, абдоминальное ожирение и сахарный диабет среди 9 наиболее значимых факторов риска вместе обуславливают 90% популяционно-го атрибутивного риска развития инфаркта миокарда.

По данным последних исследований, повышение уровня ТГ в плазме является независимым фактором риска ИБС, и это приобретает значение в профилактике ИБС. Были предложены потенциальные механизмы, объясняющие повышение уровня ТГ и развитие атеросклероза, например, повышение оксидативного стресса, уменьшение уровня ЛПВП, воздействие на распределенные ЛПНП вызывают индукцию экспрессии молекул клеточной адгезии. Липопротеиды, богатые ТГ, главным образом действуют на сосудистую стенку, а именно на эндотелий.

При оценке показателей ИЛ-8 выявлены статистически значимые различия между двумя группами. Во 2-й группе уровни ИЛ-8 были достоверно выше (22,0 (12,7–37,0) по сравнению с 13,0 (3,4–21,8) в 1-й группе). Выявлена прямая корреляционная связь между уровнями ИЛ-8 и от-

ношением АпоВ/АпоА1 во 2-й группе ($r = 0,66$, $p < 0,05$). Возможно, подобная корреляция является новым доказательством развития воспалительного процесса в атеросклеротически измененной сосудистой стенке еще на этапе изменения апобелков. Нами впервые проведена оценка уровней ИЛ-8 у пациентов без ИБС с низким и средним риском ССЗ по SCORE. Может быть, отношение АпоВ/АпоА1 при достижении уровня высокого риска (от 0,8 у женщин) стимулирует запуск каскада воспалительных реакций, одним из инициаторов которых является ИЛ-8.

Так, по мнению авторов клинических исследований, ИЛ-8 является единственным провоспалительным цитокином, имеющим взаимосвязь с сердечно-сосудистыми событиями независимо от других цитокинов (относительный риск 2,98; 95% доверительный интервал 1,64–7,24, $p = 0,0001$). Поскольку ИЛ-8 стимулирует направленную миграцию нейтрофилов, эти результаты свидетельствуют о том, что активация нейтрофилов может быть связана с возникновением сердечно-сосудистых событий.

При оценке показателей ферритина достоверных различий между группами не выявлено, однако установлена прямая корреляционная связь между показателями ферритина и АпоВ (в 1-й группе $r = 0,66$, $p < 0,05$, во 2-й группе $r = 0,76$, $p < 0,05$). Средние значения ферритина составили в

1-й группе 99,8 (34,7–150), во 2-й – 51,2 (30–119,6). Данная взаимосвязь, возможно, указывает на участие ферритина в воспалительном процессе в сосудистой стенке при повышении уровня АпоВ. Известно, что ферритин – белок, являющийся основным депо железа у большинства живых организмов, – может проявлять как антиоксидантные, так и прооксидантные свойства. В опытах *in vitro* показано, что окисление ЛПНП нейтрофилами потенцируется ферритином. По-видимому, супероксид-анион, продуцируемый нейтрофилами, способен высвобождать ион железа из ферритина, присутствующего в плазме и выделяемого клетками, что способствует генерированию оксидантов, инициирующих окисление липопротеидов. Так, по результатам исследования, проведенного в Китае, повышенные концентрации ферритина были связаны с увеличенным риском диабета 2-го типа и метаболического синдрома у взрослого и пожилого населения независимо от ожирения, воспаления, дислипидемии и других факторов риска.

Также выявлена обратная корреляционная связь между ИЛ-10 и ферритином в 1-й группе ($r = -0,57$, $p < 0,05$). Средние значения ИЛ-10 в 1-й группе составили 11,85 (10,4–14,7), во 2-й группе – 11,14 (9,7–13,29). Вероятно, на этапе формирования воспаления в атеросклеротически изменяющейся сосудистой стенке ферритин отражает выраженность воспаления, тогда как ИЛ-10 – резервные возможности организма. Интерлейкин-10, являясь основным противовоспалительным цитокином, выступает как фактор подавления активности макрофагов, угнетает секрецию провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12, ФНО- α), уменьшает экспрессию молекул адгезии (sICAM-1) и снижает цитотоксичность.

Таким образом, выявленные взаимосвязи могут свидетельствовать о дефиците провоспалительного цитокина ИЛ-10 и нарастании уровня ферритина на ранней ста-

дии атеросклероза на фоне повышения отношения АпоВ/АпоА1.

Заключение

При оценке факторов риска необходимо определять уровни показателя АпоВ/АпоА1, который, в свою очередь, указывает на выраженность дислипидемии и воспаления в крови. Поскольку на фоне изменения концентрации апобелков меняется концентрация про- и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-8 и ИЛ-10) и белка острой фазы (ферритина) в крови, данные исследования позволяют предположить, что воспалительный процесс в атеросклеротической бляшке запускается при нормальном уровне ХС и ТГ. Вероятно, раннее выявление повышения показателя АпоВ/АпоА1 поможет спрогнозировать развитие ССЗ.

Рекомендуемая литература

- Biasucci L.M.; CDC; AHA.* CDC/AHA Workshop on markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: clinical use of inflammatory markers in patients with cardiovascular diseases: a background paper // *Circulation*. 2004. V. 110. № 25. P. e560–567.
- Eckel R.H., Grundy S.M., Zimmet P.Z.* The metabolic syndrome // *Lancet*. 2005. V. 365. № 9468. P. 1415–1428.
- Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults // *JAMA*. 2001. V. 285. № 19. P. 2486–2497.
- Inoue T., Komoda H., Nonaka M. et al.* Interleukin-8 as an independent predictor of long-term clinical outcome in patients with coronary artery disease // *Int. J. Cardiol*. 2008. V. 124. № 3. P. 319–325.
- Malik S., Wong N.D., Franklin S. et al.* Cardiovascular disease in U.S. patients with metabolic syndrome, diabetes, and elevated C-reactive protein // *Diabetes Care*. 2005. V. 28. № 3. P. 690–693.

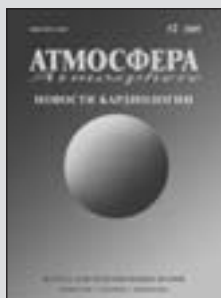
- Ridker P.M., Buring J.E., Rifai N., Cook N.R. Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women. The Reynolds Risk Score // JAMA. 2007. V. 297. P. 611–619.
- Ridker P.M., Rifai N., Clearfield M. et al. Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events // N. Engl. J. Med. 2001. V. 344. P. 1959–1965.
- Sun L., Franco O.H., Hu F.B. et al. Ferritin concentrations, metabolic syndrome, and type 2 diabetes in middle-aged and elderly chinese // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2008. V. 93. № 12. P. 4690–4696.
- Walldius G., Jungner I., Holme I. et al. High apolipoprotein B, low apolipoprotein A-I, and improvement in the prediction of fatal myocardial infarction (AMORIS study): a prospective study // Lancet. 2001. V. 358. P. 2026–2033.
- Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S. et al.; INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study // Lancet. 2004. V. 364. P. 937–952.

New Risk Factors of Coronary Heart Disease (CHD) in Women

I.I. Chukaeva, M.V. Klepikova, N.V. Orlova, A.S. Nikonova, and N.N. Denisova

Interrelation between increased inflammation markers and development of ischemic heart disease still causes discussions. We review prognostic values of traditional risk factors: apolipoproteins A1 and B, and these new inflammatory markers: interleukin-8, interleukin-10, ferritin – in hypertensive and obese females.

Key words: risk factors, inflammation markers, dyslipidemia.



Продолжается подписка на научно-практический журнал “Атмосфера. Новости кардиологии”

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ.

Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства “Роспечать” – 80 руб., на один номер – 40 руб.

Подписной индекс 37211.