

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2018

УДК 616.132.2-089.86-037-074

Петелина Т.И., Мусихина Н.А., Гапон Л.И., Горбатенко Е.А., Дьячков С.М., Шароян Ю.А., Зуева Е.В.

ПРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ ПАРАМЕТРОВ ЛИПИДНОГО СПЕКТРА И МАРКЁРОВ СОСУДИСТОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА С ПРОГНОЗОМ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ КОРОНАРНЫХ СОБЫТИЙ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА ПОСЛЕ АНГИОПЛАСТИКИ СО СТЕНТИРОВАНИЕМ

Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, 625026, Томск, Россия

Исследование причин развития сосудистых коронарных осложнений после ангиопластики со стентированием с использованием оценки биохимических параметров при динамическом наблюдении за больными ишемической болезнью сердца (ИБС) со значимым коронарным стенозом определяет актуальность исследования. Проводился анализ параметров липидного спектра и маркёров сосудистой воспалительной реакции у пациентов с ИБС, в группах со стабильной стенокардией и эпизодом нестабильной стенокардии после ангиопластики со стентированием, чтобы проследить динамику биохимических параметров и выявить предикторы нежелательных коронарных событий. Больные ИБС с выявленным значимым коронарным стенозом артерий (n = 95) после проведённой коронароангиографии в точке максимального повышения уровня маркёров воспалительной реакции (3 мес после ангиопластики) разделены на две группы – пациенты с сохраняющейся стабильной стенокардией (n = 77) до конца исследования и пациенты с развившимся постреструктуризационным эпизодом нестабильной стенокардии (n = 18) после ангиопластики со стентированием. Зарегистрировано отсутствие нормализации атерогенного спектра липидного профиля и пролонгированный характер сосудистого воспалительного ответа до конечной точки наблюдения после ангиопластики. Методом бинарной логистической регрессии выявлено, что в общей группе пациентов с ИБС повышение уровня холестерина липопротеинов низкой плотности на 1 ммоль/л достоверно увеличивает вероятность развития значимого коронарного стеноза у мужчин и повышает риск возникновения нестабильной стенокардии после ангиопластики в 7,387 раза. Установлено, что пациенты с нестабильной стенокардией на исходном этапе имеют достоверно более высокий риск развития нестабильности коронарного кровотока в постреструктуризационном периоде за счёт повышенного уровня гомоцистеина. Выявлена совокупность биохимических маркёров для прогнозирования значимости коронарного стеноза и развития нежелательных сосудистых коронарных событий после ангиопластики у больных ИБС – это мужской пол, повышенный уровень холестерина липопротеинов низкой плотности и гипергомоцистеинемия.

Ключевые слова: стенокардия напряжения; ангиопластика со стентированием; липидный спектр; маркёры воспаления.

Для цитирования: Петелина Т.И., Мусихина Н.А., Гапон Л.И., Горбатенко Е.А., Дьячков С.М., Шароян Ю.А., Зуева Е.В. Проспективный анализ параметров липидного профиля и маркёров сосудистого воспалительного ответа с прогнозом нежелательных коронарных событий у больных ишемической болезнью сердца после ангиопластики со стентированием. Клиническая лабораторная диагностика. 2018; 63 (8): 471-477. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2018-63-8-471-477>

Petelina T.I., Musikhina N.A., Gapon L.I., Gorbatenko E.A., Dyachkov S.M., Sharoyan Yu.A., Zueva E.V.

PROSPECTIVE ANALYSIS OF PARAMETERS OF LIPID SPECTRUM AND MARKERS OF INFLAMMATORY VASCULAR RESPONSE WITH PROGNOSIS OF UNDESIRABLE CORONARY EVENTS IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE AFTER ANGIOPLASTY WITH STENTING

Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, 625026, Tomsk, Russia

The study of the causes of the development of vascular coronary complications after angioplasty with stenting using the evaluation of biochemical parameters in the dynamic observation of patients with IHD with significant coronary stenosis determines the relevance of the study.

To analyze the parameters of lipid spectrum and markers of vascular inflammatory reaction in patients with IHD, in groups with stable angina and episode of unstable angina after angioplasty with stenting, to trace the dynamics of biochemical parameters and to reveal the predictors of undesirable coronary events.

Patients with IHD with significant coronary stenosis of the arteries (SCS, n = 95) after coronary angiography at the point of maximum increase in the level of markers of the inflammatory reaction (3 months after angioplasty) are divided into 2 groups - patients with persistent stable angina pectoris (SA, n = 77) until the end of the study and patients with developed postvascularization episode of unstable angina (UA, n = 18).

The dynamics of observation of biochemical parameters recorded the absence of normalization of the atherogenic spectrum of the lipid profile and the prolonged nature of the vascular inflammatory response to the end point of observation after angioplasty. The method of binary logistic regression revealed that in the general group of patients with IHD, an increase in the level of low density lipoprotein cholesterol by 1 mmol / L significantly increases the probability of significant coronary stenosis in men and raises the risk of UA after angioplasty by 7.38 times. It was found that patients with UA at the initial stage have a significantly higher risk of coronary blood flow instability in the post-vascularization period due to an elevated level of homocysteine.

Для корреспонденции: Петелина Татьяна Ивановна, д-р мед.наук, ст. науч. сотр. отд-ния артериальной гипертензии и коронарной недостаточности научного отдела клинической кардиологии; e-mail: petelina@cardio.tmn.ru

A set of biochemical markers for predicting the significance of coronary stenosis and development of undesirable vascular coronary events after angioplasty in patients with IHD has been identified: male sex, elevated LDL cholesterol and hyperhomocysteinemia.

Key words: *angina pectoris; angioplasty; stenting; lipid spectrum; markers of inflammation.*

For citation: *Petelina T.I., Musikhina N.A., Gapon L.I., Gorbatenko E.A., Dyachkov S.M., Sharoyan Yu.A., Zueva E.V. Prospective analysis of lipid profile parameters and markers of vascular inflammatory response with prognosis of undesirable coronary events in patients with coronary heart disease after angioplasty with stenting. Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics). 2018; 63 (8): 471-477 (in Russ.) DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2018-63-8-471-477>*

For correspondence: *Petelina T.I., MD, senior research fellow of the Department of Arterial Hypertension and Coronary Insufficiency; e-mail: petelina@cardio.tmn.ru*

Information about the authors:

Petelina T.I., <http://orcid.org/0000-0001-6251-4179>

Musikhina N.A., <http://orcid.org/0000-0001-9607-7245>

Gapon L.I., <http://orcid.org/0000-0002-3620-0659>

Gorbatenko E.A., <http://orcid.org/0000-0003-0858-2933>

Dyachkov S.M., <http://orcid.org/0000-0002-3238-3259>

Sharoyan Yu.A., <http://orcid.org/0000-0001-9998-5409>

Conflict of interests. *The authors declare the absence of conflict of interest.*

Acknowledgment. *The study had no sponsor support.*

Received 09.04.2018
Accepted 18.04.2018

Заболевания сердечно-сосудистой системы (ССЗ) остаются основной причиной инвалидизации и смертности населения развитых стран, более половины всех случаев ССЗ приходится на долю заболеваний атеротромботической природы, в частности ишемической болезни сердца (ИБС) [1]. Характерной чертой ИБС является непредсказуемость развития острых коронарных событий, основным патогенетическим фактором которых является нарушение целостности нестабильной атеросклеротической бляшки, вызывающее образование тромба в просвете коронарной артерии. В настоящее время ведётся активный поиск биохимических маркеров, являющихся предикторами развития острых атеротромботических событий. К их числу относятся параметры, характеризующие липидный спектр сыворотки крови и маркёры системной и локальной активности сосудистого воспаления, из которых наиболее изученными являются С-реактивный белок (СРБ), интерлейкины (ИЛ) 6, 8, матриксные металлопротеиназы (ММП 2 и 9), система сигнальных молекул рецептор CD40 - лиганд CD40 и другие [2-4].

Метод коронарного стентирования является одним из наиболее распространённых способов лечения пациентов с различными формами ИБС, характеризуясь эффективным восстановлением коронарного кровотока и стабилизацией состояния пациентов. Прогноз у больных после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) определяется рядом факторов. В качестве предикторов неблагоприятного прогноза у данной категории больных в первую очередь изучались клинические прогностические признаки, такие как пол, возраст, наличие сахарного диабета (СД). [5-7] Однако, если клинические и ангиографические параметры коронарных осложнений ангиопластики достаточно хорошо известны, то изменения лабораторных показателей, способствующие их развитию, представлены недостаточно. Так, опубликованы данные, свидетельствующие о том, что СРБ, уровень ингибитора активатора плазминогена-1, активность фактора фон Виллебранда, скорость оседания эритроцитов, уровень эозинофилов и миелопероксидазы являются предикторами неблагоприятных прогнозов после ЧКВ со стентированием и имплантацией стентов с лекарственным покрытием, однако результаты подчас противоречивы. [8-12] Неоднозначная роль биохимических медиаторов в развитии осложнений после ангиопластики со стентированием и отсутствие единого мнения о сроках определения побуждают конкретизировать их значимость в характере течения постриваскуляризацион-

ной ИБС и развитии возможных нежелательных коронарных событий.

Цель исследования - провести анализ параметров липидного спектра и маркёров сосудистой воспалительной реакции у пациентов с ИБС, в группах со стабильной стенокардией (СС) и эпизодом нестабильной стенокардии (НС) после ангиопластики со стентированием, проследить динамику биохимических параметров и выявить предикторы нежелательных коронарных событий.

Материал и методы. Проанализированы результаты обследования 143 пациентов с ИБС, проходивших стационарное лечение на базе отделения неотложной кардиологии «Тюменского кардиологического научного центра», Томского национального исследовательского медицинского центра РАН. Распределение общего количества пациентов проводилось по параметру значимости коронарного стеноза, определённому как сужение $\geq 75\%$ диаметра просвета артерии. После селективной коронарной ангиографии (КАГ) была выделена группа пациентов с наличием значимого коронарного стеноза (ЗКС; $n = 95$), которая по клиническим данным была подразделена на группу пациентов со СС ($n = 53$) и НС ($n = 42$).

Исследование изучаемых параметров проводилось при поступлении пациента в стационар перед КАГ и через 3, 6 и 12 мес после выполнения ангиопластики с установкой стента с лекарственным покрытием на фоне приёма стандартной терапии (ингибиторы АПФ, β -адреноблокаторы, дезагреганты – клопидогрел и/или ацетилсалициловая кислота, статины). Средний срок наблюдения составил $12 \pm 1,4$ мес.

Протокол исследования одобрен Этическим комитетом учреждения. Перед включением в исследование от каждого из его участников было получено письменное информированное согласие на использование результатов исследования в научных целях.

Диагноз ИБС, критерии СС и НС, дислипидемии, степень тяжести артериальной гипертензии, хронической сердечной недостаточности (ХСН), ожирения верифицированы, а плановая терапия подобрана в стационаре на основании действующих современных национальных и международных клинических рекомендаций по диагностике и лечению, разработанных комитетом экспертов Российского общества кардиологов, Всемирной организации здравоохранения, Американской ассоциации сердца и Европейского общества кардиологов соответственно.

Натощак 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 -70°C).

На биохимическом автоматическом анализаторе Cobas Integra 400 plus (Швейцария) исследовали параметры липидного обмена. Определение общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеинов высокой и низкой плотности (ЛПВП и ЛПНП) проводили прямым энзиматическим колориметрическим методом; концентрации апоА-I, апоВ, липопротеинов а (Лп-а) проводили методом иммунотурбидиметрии при использовании аналитических наборов и контрольных материалов Roche Diagnostics GmbH (Германия).

В качестве биохимических маркёров воспаления определяли: высокочувствительный С-реактивный белок (вч-СРБ, референсные значения 0,0-3 мг/л) – иммунотурбидиметрическим методом, используя аналитический набор «С-reactive protein hs» (BioSystem, Испания), на полуавтоматическом анализаторе открытого типа Clima MC-15 (Испания); ИЛ-1 β (референсные значения 0,0-5,0 пг/мл), ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО α (референсные значения 0,00–8,11 пг/мл) - «сэндвич» и гомоцистеин (НУС, референсные значения 5,0-15,0 мкмоль/л) - конкурентным методом (твердофазный хемилюминесцентный иммуноферментный анализ) на анализаторе IMMULITE 1000 (Siemens Diagnostics, США); растворимый CD40-лиганд (sCD40 L, референсные значения 0,03-3,98 нг/мл) - методом «иммуноферментного сэндвича» с использованием наборов Human sCD40L Elisa на анализаторе Bender MedSystems, Австрия; рецептор CD40 (референсные значения 53,3-156,8 нг/мл) и матриксную металлопротеиназу-9 (ММП-9, референсные значения 20,3-77,2 нг/мл) - Bender MedSystems an eBioscience company, Австрия; тканевой ингибитор металлопротеиназы -1 (TIMP-1, референсные значения 92-116 нг/мл) - Human TIMP-1 Elisa K.t Invitrogen, США, на анализаторе Personal Lab, Италия.

Показатели функциональной активности эндотелия в сыворотке крови: уровень нитритов (референсное значение 3,77 \pm 0,87 нмоль/л) определяли на биохимическом анализаторе Humalyzer 2000 Human (Германия, 1995) и эндотелина-1-21 (референсные значения 0,2-0,7 фмоль/л) - на иммуноферментном полуавтоматическом анализаторе «Dynatech» (Германия, 1989 г).

Комплексную оценку состояния сосудистого русла проводили высокотехнологичным методом исследования – селективной КАГ с помощью ангиографических комплексов «Diagnost ARC A», « Poly diagnost C», «Integris Allura» (Philips, Голландия) по стандартной методике Judkins из феморального доступа. ЧКВ выполняли методом транслюминальной баллонной ангиопластики со стентированием. В обеих группах были имплантированы однотипные стенты с лекарственным покрытием (Taxis, Promus Element, Nobori).

Статистические методы исследования. Статистическая обработка данных проведена с помощью пакета прикладных программ Statistica (SPSS Inc, ver 11.5). Для оценки нормальности распределения применялся критерий Колмогорова – Смирнова. Для обнаружения различий между группами в количественных переменных нормального распределения использовался t-критерий Стьюдента, для сравнения качественных и количественных величин, не являющихся нормальными, – непараметрический критерий Манна–Уитни. Сравнение групп между собой проводили с помощью критерия Вилкоксона для парных измерений. Данные представлены в виде средних значений с указанием стандартного отклонения ($M \pm SD$). Достоверность различий выявляли при $p < 0,05$. Оценка взаимосвязи признаков проводилась с ис-

пользованием коэффициентов ранговой корреляции Пирсона и Спирмена для количественных и качественных величин соответственно. Для выявления предикторов среди общего числа изучаемых параметров использовали метод бинарной логистической регрессии.

Результаты. По полученным нами ранее результатам проспективного наблюдения пациентов в общих группах, поступивших со СС и НС и перенёсших ангиопластику со стентированием, отмечено, что в течение 12 мес регистрировались признаки коррекции исходно повышенных уровней атерогенных фракций липидов, параметров воспалительной сосудистой реакции и эндотелиальной дисфункции. При этом отмечено, что достоверное ($p < 0,05$) снижение уровня атерогенных фракций ОХС, ЛПНП и липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), ТГ наблюдалось спустя 6 мес в группе со СС и через 12 мес - в группе с НС. Выявлен пролонгированный ответ системного вч-СРБ и локальных воспалительных реакций (ФНО α , гомоцистеина, ИЛ-1 β , ММП-9) с максимумом значений спустя 3 мес и снижением показателей с тенденцией к целевому уровню спустя 6 мес при СС и через 12 мес при НС после ангиопластики со стентированием.

Параллельный однонаправленный рост уровня параметров сосудистой воспалительной реакции к точке 3 мес после ангиопластики на фоне сохраняющейся гиперхолестеринемии определил пациентов со ЗКС независимо от клинического проявления ИБС как пациентов, имеющих повышенный риск развития ранних рестенозов, а сохраняющийся процесс пролонгированного вялотекущего течения воспалительной реакции до конечной точки наблюдения не исключал развития поздних атеротромботических осложнений.

В последние годы, по мере увеличения частоты ЧКВ со стентированием, всё больше внимания уделяется решению проблем, связанных с атеротромбозом и рестенозом внутри стентов, которые выявляются приблизительно в 10-40 и 0,87-2,2% случаев в течение первого года после постановки стента соответственно [13, 14].

В качестве пускового момента в развитии рестенозов рассматривается комбинированное поражение - механическое повреждение интимы и медиа артерий с усугублением местной воспалительной реакции, а также гиперчувствительность к материалам стента с вовлечением в процесс реакции эозинофильных гранулоцитов [15].

Принимая во внимание пик активации воспалительной реакции через 3 мес наблюдения, мы проанализировали динамику маркёров липидного профиля и сосудистой воспалительной реакции у пациентов с сохраняющейся СС и пациентов с вновь возникшим эпизодом НС в пострестенозном периоде. Установлено, что у пациентов со ЗКС после ангиопластики со стентированием ($n = 95$) стабильность состояния пациентов из исходных групп сохранялась на протяжении дальнейшего анализируемого срока наблюдения в 81,1% случаев ($n=77$), развитие эпизода пострестенозирования НС зарегистрировано в 18,9% случаев ($n=18$). Выявлено, что пострестенозирования эпизод НС в 72,2% случаев ($n = 13$) достоверно ($p = 0,02$) чаще отмечен у пациентов с исходной нестабильностью коронарного кровотока на начальном этапе исследования и лишь в 27,8% случаев ($n = 5$) - у пациентов с исходной СС. Среди пациентов с пострестенозирования эпизодом НС после проведенной диагностической КАГ у 4 (1,3%) выявлен рестеноз стентированного коронарного сосуда.

Сравнительная характеристика клинико-anamnestических параметров у пациентов, перенёсших ангиопластику со стентированием, в зависимости от клинического варианта течения ИБС, зарегистрированного в ходе наблюдения, представлена в табл. 1 и 2.

Согласно данным табл. 1, пациенты со СС и пострестено-

Таблица 1

Характеристика факторов риска у пациентов со стабильной стенокардией и постриваскуляризационным эпизодом нестабильной стенокардии (M±SD)

Показатель	Пациенты СС (n = 77)	Пациенты с эпизодом НС (n = 18)
Табакокурение	29,9% (n = 23)	22,2% (n = 4)
Отягощённая наследственность по ИБС	24,4% (n = 19)	11,1% (n = 2)
ИБС без АГ	10,4% (n = 8)	27,8% (n = 5)
Перенесённый ИМ	44,2% (n = 34)	44,4% (n = 8)
Дислипидемия	94,8% (n = 73)	94,4% (n = 17)
СД 2-го типа	33,8% (n = 26)	27,8% (n = 5)
Стаж ИБС, годы	6,95 ± 5,87	9,26 ± 7,43
Стаж табакокурения, годы	10,43 ± 1,19	9,75 ± 2,3
Стаж СД 2-го типа, годы	4,67 ± 2,46	5,44 ± 2,61

Примечание. Здесь и в табл.2: n - количество пациентов, % - процент от общего числа обследуемых в группе; ИМ – инфаркт миокарда.

скуляризационным эпизодом НС оказались сопоставимы по частоте распространения факта и стажу табакокурения, отягощенной наследственности по ИБС, перенесённого ИМ, наличию и стажу ИБС, СД 2-го типа.

В соответствии с данными, представленными в табл. 2, пациенты обеих групп достоверно не различались по ряду параметров, рассмотренных как возможные факторы риска неблагоприятных коронарных событий. Основную часть пациентов составили лица мужского пола с однососудистым ЗКС, ИБС преимущественно в рамках стенокардии напряжения (СН) II ФК в сочетании с АГ III степени, ХСН II ФК (NYHA) и ожирением I степени тяжести.

Сравнительная характеристика параметров липидного спектра пациентов со СС и с постриваскуляризационным эпизодом НС представлена в табл. 3. Представлена точка максимального повышения изучаемых параметров и конечная точка исследования.

Как видно из табл. 3, в ходе проспективного анализа параметров липидного спектра у пациентов со СС выявлено достоверное снижение значений ОХС и ЛПНП при сохранении уровня показателей выше референсных значений. Выявлено постоянство высоких значений уровня ТГ и ЛП-а. Зарегистрировано достоверное снижение параметров ЛПОНП и апоВ/апоА-I с достижением целевых уровней к конечной точке наблюдения. Статистически значимое увеличение апоА-I прослеживается в рамках референсных значений. Проспективный анализ параметров липидного спектра у пациентов с постриваскуляризационным эпизодом НС не выявил достоверного снижения повышенного уровня ОХС, ЛПНП, ТГ и ЛП-а. Значимое снижение уровня ЛПОНП достигает границ нормативного интервала через 12 мес. Значимого изменения содержания антиатерогенной фракции, представленной ЛПВП и апоА-I на исходном и проспективном этапах, не выявлено. Согласно представленным в табл. 4 данным, проспективный анализ воспалительных маркёров у пациентов со СС выявил достоверное снижение повышенного уровня вч-СРБ, ФНОα и гомоцистеина с достижением нормативного интервала значений спустя 12 мес после ангиопластики со стентированием. Несмотря на достоверное снижение

Таблица 2

Характеристика клинико-anamnestических показателей пациентов со стабильной стенокардией и постриваскуляризационным эпизодом нестабильной стенокардии (M ± SD)

Показатель	Пациенты СС (n = 77)	Пациенты с эпизодом НС (n = 18)
Мужской пол	68,8% (n = 53)	83,3% (n = 15)
Однососудистый ЗКС	57,1% (n = 44)	61,1% (n = 11)
Многососудистый ЗКС (≥2 КА)	42,9% (n = 33)	38,9% (n = 7)
Стенокардия напряжения, ФК		
I	6,5% (n = 5)	5,6% (n = 1)
II	62,3% (n = 48)	72,2% (n = 13)
III	31,2% (n = 24)	22,2% (n = 4)
АГ, степень		
1	6,5% (n = 5)	11,1% (n = 2)
2	14,3% (n = 11)	16,7% (n = 3)
3	68,8% (n = 53)	44,4% (n = 8)
ХСН ФК (NYHA)		
I	5,2% (n = 4)	5,6% (n = 1)
II	79,2% (n = 61)	66,7% (n = 12)
III	15,6% (n = 12)	27,8% (n = 5)
Дислипидемия	94,8% (n = 73)	94,4% (n = 17)
Ожирение		
0	32,5% (n = 25)	16,7% (n = 3)
I	46,8% (n = 36)	50,0% (n = 9)
II	15,6% (n = 12)	22,2% (n = 4)
III	5,2% (n = 4)	11,1% (n = 2)
Возраст, годы	60,47 ± 9,54	57,17 ± 10,11

концентрации ММР-9 спустя 12 мес после ангиопластики, не отмечено достижения целевого уровня маркёра. В пределах нормативного диапазона выявлено статистически значимое снижение значений цитокинового каскада (ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-8, CD 40, sCD 40L) и повышение уровня TIMP-1. Динамика параметров эндотелиальной дисфункции проявилась сохранившимся повышенным уровнем эндотелина-1 и достоверным увеличением содержанием нитритов спустя 12 мес после ангиопластики. В ходе проспективного анализа воспалительных маркёров у пациентов в группе с постриваскуляризационным эпизодом НС выявлено повышенное содержание вч-СРБ, ФНОα и гомоцистеина спустя 3 мес и достоверное снижение значений вышеуказанных показателей до нормативного диапазона спустя 12 мес после ангиопластики со стентированием. Несмотря на достоверное сни-

Таблица 3

Сравнительная характеристика параметров липидного спектра пациентов со стабильной стенокардией и с постриваскуляризационным эпизодом нестабильной стенокардии (M±SD)

Показатель	Пациенты со СС (n = 77)		Пациенты с эпизодом НС (n = 18)	
	3 мес	12 мес	3 мес	12 мес
ОХС, ммоль/л	4,91 ± 0,88	4,64 ± 0,85*	4,71 ± 1,22	4,70 ± 1,15
ЛПВП, ммоль/л	1,13 ± 0,26	1,18 ± 0,28	1,03 ± 0,2	1,08 ± 0,21
ЛПНП, ммоль/л	2,82 ± 0,78	2,46 ± 0,81*	2,77 ± 1,02	2,62 ± 0,96
ЛПОНП, ммоль/л	0,69 ± 0,23	0,63 ± 0,25*	0,77 ± 0,19	0,55 ± 0,23*
ТГ, ммоль/л	1,87 ± 0,65	1,74 ± 0,45	1,95 ± 0,54	1,76 ± 0,5
Апо В, мг/дл	102,94 ± 27,72	94,23 ± 24,6*	95,52 ± 18,8	97,73 ± 22,9
Апо А-I, мг/дл	142,15 ± 30,32	151,47 ± 26,5*	135,67 ± 31,92	147,08 ± 16,9
Апо В/Апо А-I	0,74 ± 0,3	0,66 ± 0,32*	0,72 ± 0,2	0,65 ± 0,19
ЛП (а), мг/дл	35,33 ± 22,01	27,01 ± 10,61	25,58 ± 20,6	24,46 ± 17,55

Примечание. n - количество пациентов; достоверность различий в группе пациентов со стабильной стенокардией и эпизодом нестабильной стенокардии в точках 3 и 12 мес после ангиопластики со стентированием; * - p < 0,05.

Таблица 4

Сравнительная характеристика воспалительных маркеров и параметров дисфункции эндотелия пациентов со стабильной стенокардией и постстрессовым эпизодом нестабильной стенокардии (M ± SD)

Показатель	Пациенты со СС (n = 77)		Пациенты с эпизодом НС (n = 18)	
	3 мес	12 мес	3 мес	12 мес
CD 40, нг/мл	104,42 ± 38,2	90,81 ± 28,42*	86,53 ± 21,9	77,98 ± 21,65
sCD40L, нг/мл	3,64 ± 0,83	3,24 ± 0,72	3,35 ± 0,72	2,99 ± 0,91
CD 40/sCD 40L	29,25 ± 8,76	29,15 ± 8,73	24,85 ± 7,06	26,53 ± 9,11
ТИМР-1, нг/мл	96,59 ± 19,98	106,44 ± 28,0*	97,88 ± 23,3	105,48 ± 23,5
ММР-9, нг/мл	115,68 ± 29,0	88,19 ± 31,12*	129,8 ± 16,6	85,72 ± 28,0*
ИЛ-1β, пг/мл	5,07 ± 1,77	4,47 ± 1,85*	4,43 ± 1,74	4,1 ± 1,2
ИЛ-6, пг/мл	3,89 ± 2,32	3,18 ± 1,50*	4,27 ± 2,95	3,40 ± 1,89
ИЛ-8, пг/мл	23,52 ± 20,48	17,92 ± 14,64*	19,65 ± 13,00	15,32 ± 9,45
ФНОα, пг/мл	11,26 ± 4,81	6,99 ± 3,19*	11,41 ± 4,69	7,02 ± 2,67*
вч-СРБ, мг/л	3,47 ± 0,81	2,78 ± 0,94*	3,40 ± 0,94	2,52 ± 0,93*
Гомоцистеин, мкмоль/л	17,94 ± 5,99	10,77 ± 5,44*	16,72 ± 4,95	10,42 ± 3,60*
Нитриты, нмоль/мл	2,59 ± 1,06	3,29 ± 0,98*	2,67 ± 1,12	3,07 ± 0,91
Эндотелин-1, фмоль/л	1,07 ± 0,50	1,05 ± 0,55	0,95 ± 0,51	1,05 ± 0,41

Примечание. n – количество пациентов; достоверность различий в группах пациентов со стабильной стенокардией и эпизодом нестабильной стенокардии в точках 3 и 12 мес после ангиопластики со стентированием: * – $p < 0,05$.

жение уровня ММР-9, отмечена повышенная концентрация маркера спустя 12 мес. Сохранилось постоянство гиперпродукции эндотелина-1 при параллельной тенденции к увеличению уровня нитритов к конечной точке наблюдения после ангиопластики со стентированием.

Характерными в ходе анализируемого срока наблюдения явились прямые корреляционные взаимосвязи пролонгированной активации маркеров сосудистого воспалительного ответа и эндотелиальной дисфункции с клинико-анамнестическими показателями. Так, в группе пациентов со СС уровень ЛПОНП и ЛП-а положительно взаимосвязаны с уровнем гомоцистеина ($p = 0,02$, $r = 0,3$; $p = 0,01$, $r = 0,4$ соответственно), уровень гомоцистеина с табакокурением и функциональным классом СН ($p = 0,01$, $r = 0,4$; $p = 0,01$, $r = 0,4$ соответственно), уровень вч-СРБ с функциональным классом СН и комплаентностью к терапии ($p = 0,02$, $r = 0,4$; $p = 0,001$, $r = 0,8$ соответственно), уровень ФНОα с функциональным классом СН ($p = 0,03$, $r = 0,4$), а уровень эндотелина-1 со степенью АГ ($p = 0,02$, $r = 0,4$).

В группе пациентов с постстрессовым эпизодом НС уровень ФНОα положительно взаимосвязан с индексом массы тела, ХСН ФК (NYHA), отягощённой наследственностью по ИБС ($p = 0,02$, $r = 0,4$; $p = 0,02$, $r = 0,4$; $p = 0,01$, $r = 0,8$ соответственно), уровень вч-СРБ с ХСН ФК (NYHA), многососудистым характером значимого поражения коронарного русла, числом ангинозных приступов ($p = 0,01$, $r = 0,3$; $p = 0,03$, $r = 0,4$; $p = 0,03$, $r = 0,4$ соответственно), уровень гомоцистеина с наличием СД 2-го типа ($p = 0,03$, $r = 0,4$), уровень эндотелина-1 с наличием ИМ в анамнезе ($p = 0,01$, $r = 0,6$).

Выявленные корреляционные взаимосвязи перекликаются с данными исследований, указывающих на тесную взаимосвязь клинических и лабораторных показателей. [11-14]

Согласно цели проводимой нами работы, для выявления основных предикторов, максимально определяющих развитие НС в постстрессовом периоде у пациентов со ЗКС после стентирования, был использован мультивариантный анализ – бинарная логистическая регрессия. В исходную совокупность переменных были включены: параметры липидного профиля и маркеры сосудистого воспаления. В предварительную модель вошли следующие признаки: ЛПНП, ТГ, ОХС и эндотелин-1. В результате анализа переменных были отобра-

ны самые существенные признаки и создана окончательная модель с тремя переменными – ЛПНП, ТГ и ОХС.

Технический результат был выражен формулой уравнения полученной линейной функции:

$$F = 0,927 + 2,000 \times \text{ЛПНП} + 1,355 \times \text{ТГ} - 2,288 \times \text{ОХС}.$$

Для возможности классификации всей совокупности на подгруппы, используя полученную линейную функцию, применено логит - преобразование с расчётом точки разделения:

$$P = 1/(1+e^{-F}),$$

где P – вероятность того, что произойдет интересующее событие – нестабильная стенокардия; e – математическая константа, равная 2,718; F – значение уравнения регрессии.

Показатель Exp (B) для коэффициентов логистической регрессии уточняет степень изменения относительного риска возникновения интересующего события для конкретной переменной B. Так, увеличение значения холестерина ЛПНП повышает вероятность возникновения интересующего события в 7,387 раза относительно базового риска (относительный риск исхода).

Специфичность данной модели составила 70,1%, чувствительность – 75%; в среднем классифицирован правильно 71,1% исходных сгруппированных наблюдений. Индикатором точности прогноза развития эпизода постстрессовым эпизодом НС является площадь под кривой ROC, которая для нашей модели составила 0,715 ($p < 0,001$), что соответствует хорошему качеству модели (см. рисунок).

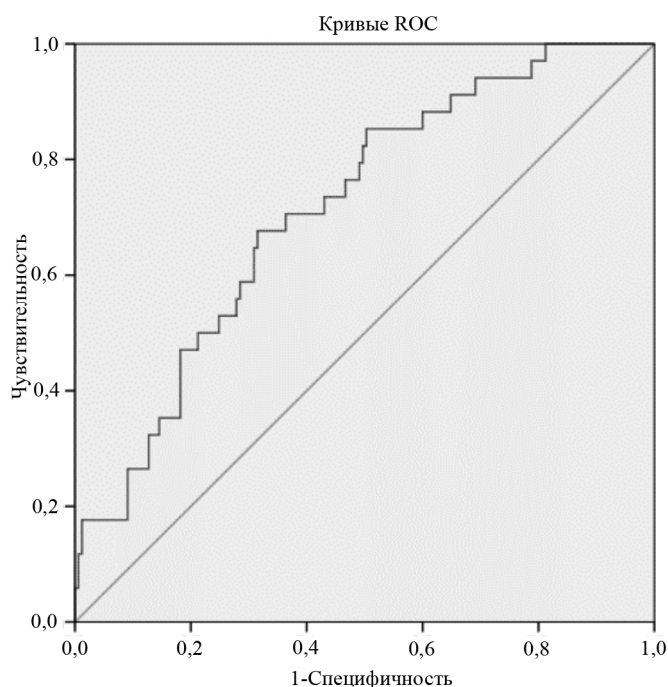
Таким образом, в общей группе пациентов с ЗКС увеличение значения холестерина ЛПНП на 1 ммоль/л повышает вероятность возникновения постстрессовым эпизодом НС в 7,387 раза относительно базового риска (ОШ = 1,76; 95% ДИ 1,95 - 27,8353; $p = 0,027$). Наши данные косвенно согласуются с данными В.Михайлова и соавт., которые показали, что снижение уровня холестерина ЛПНП на 1 ммоль/л уменьшает риск развития сердечно-сосудистых осложнений на 20% [16].

Надо отметить, что на основании клинико-анамнестических данных методом бинарной логистической регрессии установлено, что в общей группе пациентов с ИБС у мужчин риск возникновения ЗКС увеличивается в 2,8 раза (ОШ = 2,761; 95% ДИ: 1,41 - 5,39; $p = 0,003$); при росте у мужчин уровня холестерина ЛПНП на 1 ммоль/л риск ЗКС увеличивается дополнительно в 1,8 раза (ОШ = 1,76; 95% ДИ 1,23 - 2,53; $p = 0,002$).

Кроме того, этим же методом было установлено, что у пациентов с эпизодом НС на исходном этапе исследования вероятность развития нестабильности коронарного кровотока в постстрессовом периоде увеличивается в 4,1 раза (ОШ = 4,07; 95% ДИ 1,32 - 12,59; $p = 0,02$).

Все случаи повторных эпизодов НС ($n = 13$) в группе с исходной НС зарегистрированы при гипергомоцистеинемии (>15 мкмоль/л), выявленной на начальном этапе исследования, при среднем значении гомоцистеина, равном 16,52 мкмоль/л, или на 10,1% превышающем верхнюю границу нормативного интервала.

Гипергомоцистеинемия коррелировала одновременно с повторным эпизодом НС ($p = 0,04$ и $r = 0,4$) и гиперпродукцией вч-СРБ ($p = 0,02$ и $r = 0,5$), что свидетельствует о порочном круге взаимодействия между локальным воспалением в атеросклеротической бляшке, повторным неблагоприятным



ROC-кривая.

Площадь под ROC-кривой составляет 0,715 ($p < 0,001$).

По оси абсцисс - чувствительность модели (в %); по оси ординат - специфичность модели (в %)

коронарным событием и активацией системного воспалительного ответа, согласуясь с данными литературы [9–11].

Таким образом, систематизация имеющихся данных лабораторного исследования крови может позволить уже на исходном этапе обследования, при поступлении пациентов в стационар, до проведения ангиопластики со стентированием, при различном клиническом варианте течения ИБС выделить совокупность биохимических маркеров, по которым можно достоверно прогнозировать наличие значимого коронарного стеноза и развитие нежелательных событий в постреваскуляризационном периоде – это мужской пол, повышенный уровень холестерина ЛПНП и гипергомоцистеинемия.

Обсуждение. С практической точки зрения врачу-клиницисту, работающему с пациентами, важно знать, какие сроки после перенесённого чрескожного вмешательства являются максимально опасными для развития нежелательных коронарных осложнений. Полученные нами данные свидетельствуют о том, что практически весь послеоперационный год может быть опасным в плане развития осложнений. Так, зарегистрированный максимально повышенный уровень атерогенных липидных параметров и маркеров сосудистого воспаления вч-СРБ, ФНО α , гомоцистеина, эндотелина -1 и ММР-9 к точке наблюдения «3 мес» после ангиопластики может стать провоцирующим фактором для развития ранних нежелательных коронарных явлений, таких как ранний рестеноз, а отсутствие достижения целевых уровней изучаемых параметров к конечному этапу наблюдения (эндотелин-1, нитриты, ММР-9) может свидетельствовать о сохранении у пациентов с ИБС вялотекущего сосудистого воспалительного ответа с реальной возможностью развития поздних атеротромботических осложнений. Осуществление в условиях реальной клинической практики оптимальной программы по повышению приверженности пациентов к терапии, в частности статинами и антиагрегантами, обеспечивающими поддержание целевого уровня холестерина ЛПНП и снижающими риск атеротромбо-

за, на фоне проведения динамического наблюдения за лабораторными маркерами – это два основных направления, которые позволят максимально обезопасить послеоперационный период в плане развития нежелательных коронарных событий.

Заключение. Выявлена совокупность биохимических маркеров для прогнозирования наличия значимого коронарного стеноза и развития нежелательных сосудистых коронарных событий после ангиопластики со стентированием у больных ИБС - это мужской пол, повышенный уровень холестерина ЛПНП и гипергомоцистеинемия. Однако, несмотря на большое количество уже имеющихся данных, полученных при изучении развития сосудистых коронарных осложнений после ангиопластики со стентированием, остаётся актуальным поиск новых маркеров и взаимосвязей с целью выявления других патогенетических механизмов, позволяющих существенно повлиять на решение данной проблемы.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 2,8-14 см. REFERENCES)

1. Карпов Ю.А., Самко А.Н., Буза В.В. Коронарная ангиопластика и стентирование М. : Медицинское информационное агентство; 2010.
3. Зыков К.А., Нуралиев Э.Ю., Казначеева Е.И., Кузнецова Т.В., Яровая Е.Б., Масенко В.П., Кухарчук В.В. Динамика воспалительного процесса у больных с острым коронарным синдромом и стабильной стенокардией. *Кардиологический вестник*. 2011;1: 23-33.
4. Гусев Д.Е., Потиевский Б.Г., Райчевич Н., Сыркин А.Л. Маркеры воспаления при различных формах ишемической болезни сердца. *Кардиология*. 2012;4: 4-8.
5. Голухова Е.З., Кузнецова Е.В. Реваскуляризация миокарда у больных ИБС в сочетании с сахарным диабетом 2 типа: обзор современных технологий. *Сахарный диабет*. 2016;19(5): 406-13.
6. Голухова Е.З., Григорян М.В., Рябинина М.Н., Булаева Н.И. Клинические и лабораторные предикторы неблагоприятных кардиальных событий у больных ишемической болезнью сердца после планового чрескожного коронарного вмешательства. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2016; 5:528-35.
7. Томилова Д.И., Карпов Ю.А., Лопухова В.В. Клинические исходы пациентов со стабильной стенокардией после планового чрескожного вмешательства с имплантацией стента с лекарственным покрытием. *Российский кардиологический журнал*. 2017;(8):7-12.
15. Габбасов З.А., Козлов С.Г., Сабурова О.С., Титов В.Н., Лякишев А.А. Стромальные клетки-предшественники и лейкоциты крови после имплантации стентов с лекарственным покрытием. *Кардиология*. 2010;1: 36-41.

REFERENCES

1. Karpov Yu.A., Samko A.N., Buza V.V. *Coronary angioplasty and stenting [Koronarnaya angioplastika i stentirovanie]*. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2010.
2. Kang W.C., Ahn T.H., Moon C.I., Han S.H., Shin E.K., Kim J.S., Ko Y.G., Choi D., Jang Y., Kim B.K., Oh S.J., Jeon D.W., Yang J.Y. Comparison of inflammatory markers and angiographic outcomes after implantation of sirolimus and paclitaxel-eluting stents. *Heart*. 2009;95:970 -5.
3. Zykov K.A., Nuraly E.Y., Kaznacheeva E.I., Kuznetsova T.V., Spring E.B., Masenko V.P. Dynamics of the inflammatory process in patients with acute coronary syndrome and stable angina. *Kardiologicheskij vestnik*. 2011;1: 23-33. (in Russian)
4. Gusev D.E., Potievsky B.G., Raychevin N., Sirkin A.L. Markers of inflammation in various forms of coronary heart disease. *Kardiologiya*. 2012;4: 4-8. (in Russian)
5. Golukhova E.Z., Kuznetsova E.V. Myocardial revascularization in patients with coronary heart disease combined with type 2 diabetes

- mellitus: a review of modern technologies. *Sakharnyi diabet.* 2016;19(5):406-13. (in Russian)
- Golukhova E.Z., Grigoryan M.V., Ryabinina M.N., Bulaeva N.I. Clinical and laboratory predictors of adverse cardiac events in patients with coronary heart disease after planned percutaneous coronary intervention. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii.* 2016; 5; 528-35. (in Russian)
 - Tomilova D.I., Karpov YA., Lopukhova V.V. Clinical outcomes of percutaneous coronary intervention with drug eluting stent instable angina patients. *Rossiyskiy zhurnal kardiologii.* 2017;(8):7-12. (in Russian)
 - Petelina T., Musikhina N., Gapon L., Kuznetsov V., Gorbatenko E., Emeneva I. Specific parameters of lipid spectrum and markers of vascular inflammation in patients with stable angina and significant coronary artery stenosis with or without diabetes mellitus type 2. A prospective follow-up after angioplasty. *Integrative Obesity and Diabetes.* 2017;3(2): 1-8.
 - Bibek S., Xie Y., Gao J., Wang Z., Wang J., Geng D. Role of Pre-procedural C-reactive Protein Level in the Prediction of Major Adverse Cardiac Events in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: a Meta-analysis of Longitudinal Studies. *Inflammation.* 2015;38(1):159-69.
 - Ndrepepa G., Braun S., Tada T., Guerra E., Schunkert H., Laugwitz K-L. et al. Comparative prognostic value of low-density lipoprotein cholesterol and C-reactive protein in patients with stable coronary artery disease treated with percutaneous coronary intervention and chronic statin therapy. *Cardiovasc. Revasc. Med.* 2014; 15:131-136.
 - Moon A., Choi D., Jahng S. High-sensitivity C-reactive protein and mean platelet volume as predictive values after percutaneous coronary intervention for long-term clinical outcomes: a comparable and additive study. *Blood Coagul. Fibrinolysis.* 2016; 27: 70-6.
 - Getz G.S., Reardon C.A. Myeloperoxidase-mediated dysfunctional high-density lipoprotein. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2014;34(4):695-6.
 - Cassese S., Byrne S., Tada T. et al. Incidence and predictors of restenosis after coronary stenting in 10 004 patients with surveillance angiography. *Heart.* 2014;100:153-9.
 - Chen J., Chen Y., Tian F., et al. Predictors of in-stent restenosis in coronary heart disease patients complicating with diabetes mellitus within 2 years after drug-eluting stents implantation. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi.* 2014; 42: 14-8.
 - Gabbasov Z.A., Kozlov S.G., Saburova O.S., Titov V.N., Lyakishev A.A. Stromal progenitor cells and blood leukocytes after implantation of drug-eluting stents. *Kardiologiya.* 2010; (1) :36-41. (in Russian)
 - Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Mihaylova B., Emberson J., Blackwell L., Keech A., Simes J., Barnes E., Voysey M., Gray A., Collins R., Baigent C. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet.* 2012;380:581-90.

Поступила 09.04.18
Принята к печати 18.04.18

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2018

УДК 612.313.1+612.111.1].083

Бельская Л.В.^{1,2}, Сарф Е.А.², Косенок В.К.^{2,3}

КОРРЕЛЯЦИОННЫЕ ВЗАИМОСВЯЗИ СОСТАВА СЛЮНЫ И ПЛАЗМЫ КРОВИ В НОРМЕ

¹ Омский государственный педагогический университет, 644043, Омск;

² ООО «ХимСервис», 143026, Москва;

³ Омский государственный медицинский университет, 644099, Омск, Россия

В последнее время возросло внимание исследователей к изучению свойств слюны человека как материала с уникальными свойствами и диагностическими возможностями. Цель исследования – изучение взаимосвязи биохимического состава слюны и плазмы крови в норме. В исследовании приняли участие 107 добровольцев, в том числе 46 женщин (возраст 37,2 ± 3,9 года) и 61 мужчина (возраст 36,1 ± 2,8 года). Во всех образцах слюны и плазмы крови определяли 23 биохимических параметра, включая минеральный и белковый состав, активность ферментов, а также показатели эндогенной интоксикации и перекисного окисления липидов. Для обработки полученных данных применены непараметрические методы статистики. Показано, что однозначную взаимосвязь между биохимическими параметрами слюны и плазмы крови установить сложно. Расчёт коэффициентов корреляции по Спирмену показал, что только у 7 из 23 параметров отмечается слабая корреляция между содержанием в слюне и плазме. В целом определение состава слюны может иметь самостоятельное диагностическое значение, в этом случае проведение параллели с составом сыворотки и плазмы крови нецелесообразно. Тем не менее применение слюны в клинической лабораторной диагностике сопряжено с необходимостью установления критериев нормы и патологии для каждого биохимического параметра.

Ключевые слова: слюна; плазма крови; биохимический состав; корреляции.

Для цитирования: Бельская Л.В., Сарф Е.А., Косенок В.К. Корреляционные взаимосвязи состава слюны и плазмы крови в норме. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2018;63 (8): 477-482. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2018-63-8-477-482>

Bel'skaya L.V.^{1,2}, Sarf E.A.², Kosenok V.K.^{2,3}

CORRELATION INTERRELATIONS BETWEEN THE COMPOSITION OF SALIVA AND BLOOD PLASMA IN NORM

¹ Omsk State Pedagogical University, Omsk, 644043, Russian Federation;

² LLC "ChemService", Moscow, 143026, Russian Federation;

³ Omsk State Medical University, Omsk, 644099, Russian Federation

Recently, the attention of researchers to the study of the properties of human saliva as a material with unique properties and diagnostic capabilities has increased. The purpose of the study: the study of the relationship between the biochemical composition of saliva and blood plasma is normal. 107 volunteers participated in the study, including 46 women (age 37.2 ± 3.9 years) and 61 men (age 36.1 ± 2.8 years). In all samples of saliva and blood plasma, 23 biochemical parameters were determined,

Для корреспонденции: Бельская Людмила Владимировна, канд. хим. наук, доц.; e-mail: ludab2005@mail.ru