Показатели окислительного стресса, воспаления и эндотелиальной дисфункции у больных с коронарным атеросклерозом на фоне приема статинов

Ю. А. Котова, к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии лечебного факультета
А. А. Зуйкова, д.м.н., проф., зав. кафедрой поликлинической терапии лечебного факультета
А. Н. Пашков, д.м.н., проф. зав. кафедрой биологии
Н. В. Страхова, к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии лечебного факультета
О. Н. Красноруцкая, к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии лечебного факультета

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко»
 Минздрава России, г. Воронеж

Indicators of oxidative stress, inflammation, and endothelial dysfunction in patients with coronary atherosclerosis while taking statins

Yu. A. Kotova, A. A. Zuykova, A. N. Pashkov, N. V. Strakhova, O. N. Krasnorutskaya
 Voronezh State Medical University n.a. N.N. Burdenko, Voronezh, Russia

Резюме

Целью исследования стало изучение изменения клинко-биохимических показателей у пациентов с различной выраженностью коронарного атеросклероза в зависимости от приема липидоснижающей терапии. Исследование включало 354 больных с ишемической болезнью сердца. Всем пациентам была проведена коронароангиография с расчетом индекса Gensini. Больным проводилось определение уровня окислительной модификации белков, вЧС-реактивного белка, гомоцистеина и активности супероксиддисмутазы в зависимости от приема липидоснижающей терапии (статинов). Выявлена статистическая взаимосвязь между группой больных, разделенных по индексу Gensini, и приемом статинов. При оценке клинко-антропометрических показателей установлены достоверные различия по ИМТ, окружности талии, уровню систолического АД. При оценке показателей липидного профиля выявлены достоверные различия между исследуемыми группами по уровню ОХС и уровню ХС ЛПВП. Заключение. Отмечена низкая приверженность к липидоснижающей терапии у пациентов с гемодинамически значимым коронарным атеросклерозом. В связи с этим сохраняется необходимость поиска маркеров остаточного риска, принимая во внимание значимость нелипидных факторов риска

Ключевые слова: коронарный атеросклероз, окислительная модификация белков, супероксиддисмутаза, ИБС, статины, эндотелиальная дисфункция, воспаление.

Summary

The aim of the study was to study the changes in clinical and biochemical parameters in patients with different severity of coronary atherosclerosis, depending on the administration of lipid-lowering therapy. The study included 354 patients with coronary heart disease. All patients underwent coronary angiography with the calculation of the Gensini index. Patients were determined the level of oxidative modification of proteins, RF-reactive protein, homocysteine and superoxide dismutase activity depending on the administration of lipid-lowering therapy (statins). A statistical relationship between the group of patients divided by the Gensini index and statin intake was revealed. In the assessment of clinical and anthropometric indicators, significant differences in BMI, waist circumference, systolic blood pressure level were established. In assessing the lipid profile revealed significant differences between the study groups in the level of total cholesterol and the level of HDL-cholesterol. Low adherence to lipid-lowering therapy was noted in patients with hemodynamically significant coronary atherosclerosis. In this regard, it remains necessary to search for residual risk markers, taking into account the importance of non-lipid risk factors.

Key words: coronary atherosclerosis, oxidative modification of proteins, superoxide dismutase, coronary heart disease, statins, endothelial dysfunction, inflammation.

Ключевым звеном в развитии ишемической болезни сердца является коронарный атеросклероз. [1]. В последние годы во многих зарубежных и российских публикациях подчеркивается комплексный характер развития атеросклероза [2, 3, 4].

В настоящее время медикаментозной основой первичной и вторичной профилактики коронарного атеросклероза являются статины. Помимо того что статины снижают уровень ОХС и ХС ЛПНП, способствуют регрессии атеросклеротических бляшек, они ассоциированы с доказанной эффективностью в отношении главных

сердечно-сосудистых событий. Однако развитие сердечно-сосудистых осложнений на фоне липидоснижающей терапии с достижением целевых значений ХС ЛПНП можно рассматривать в рамках остаточного риска [5].

Остаточный сердечно-сосудистый риск определяется как риск сердечно-сосудистых событий, присутствующих у больных независимо от достижения целевых уровней ХС ЛПНП, глюкозы и АД на фоне стандартной терапии [6, 7, 8]. Даже на фоне интенсивной липидоснижающей терапии у 70 % пациентов сохраняется высокий остаточный риск [9, 10].

Поэтому на современном этапе представляет интерес поиск маркеров и объединение их в алгоритмы определения риска для создания новых шкал стратификации сердечно-сосудистого риска с последующей разработкой профилактических мер [11].

Целью исследования стало изучение изменения клинко-биохимических показателей у пациентов с различной выраженностью коронарного атеросклероза в зависимости от приема липидоснижающей терапии.

Материалы и методы

Материалом для исследования стало обследование 354 пациентов с диагнозом «ишемическая болезнь сердца», верифицированным стандартизированными валидизированными критериями и клинико-функциональными методами, в том числе 175 женщин и 179 мужчин в возрасте от 47 до 75 лет (средний возраст $61,8 \pm 8,1$ года), находившихся на лечении в кардиологическом отделении № 2 БУЗ ВО «ВГКБ СМП № 1».

Всем пациентам в стационаре проводился полный спектр обследования с определением показателей липидного профиля: общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицеридов (ТГ). Наличие коронарного атеросклероза у пациентов подтверждалось проведением коронароангиографии по методике Judkins (1967). Исследование проводилось при помощи ангиографической системы General Electric Innova 3100 (GE Healthcare, США). Доступ осуществлялся правым трансфеморальным доступом по Seldinger. Тяжесть коронарного атеросклероза определяли на основании индекса Gensini. Индекс Gensini определяется как сумма произведений индекса тяжести каждого стеноза и индекса функционального значения, рассчитанного для каждого сегмента коронарных артерий [10, 11]. Выборка носила сплошной характер. По индексу Gensini пациенты были разделены на три группы: GS0 (0 баллов по индексу Gensini) – 152 пациента без признаков коронарного атеросклероза, GS1 (1–15 баллов) – 124 пациента с гемодинамически незначимым коронарным атеросклерозом; GS2 (более 15 баллов) – 78 пациентов с гемодинамически значимым коронарным атеросклерозом.

В зависимости от приема липидснижающей терапии пациенты были разделены на две группы: не получавшие статины в течение 6 месяцев до начала исследования (185 человек); получавшие липидснижающую терапию в течение 6 месяцев до начала исследования (169 человек).

Определение окислительной модификации белков в сыворотке крови проводили по методике Дубининой [12]. Оптическую плотность 2,4-динитрофенилгидразонов регистрировали на спектрофотометре СФ-36: при длине волны 356 и 370 нм определялось содержание альдегидо- и кетонпроизводных динитрофенилгидразонов нейтрального характера (АДФГн и КДФГн), при длине волны 430 и 530 нм – альдегидо- и кетонпроизводных основного характера (АДФГо и КДФГо).

Активность СОД определяли спектрофотометрическим методом.

Для определения уровня гомоцистеина использовали тест-систему для количественного определения общего L-гомоцистеина в человеческой сыворотке или плазме (производитель – Axis-Shield; поставщик – «БиоХимМак», Россия).

Уровень вЧСРБ определялся с помощью набора High sensitive Elisa Kit for C-reactive protein (производитель – Cloud-Clone Corp.).

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью пакетов программ SPSS Statistics 20.

Различия между группами определялись с помощью критерия Манна-Уитни (достоверные различия при $p < 0,05$). Описание признаков с распределением, отличным от нормального, представлено в виде $Me [Q_{25}; Q_{75}]$, где Me – медиана, Q_{25} и Q_{75} – 25-й и 75-й квартили. Для сравнения качественных признаков использовался χ^2 -критерий Пирсона. Для оценки корреляционных связей между параметрами использовался критерий Спирмена. Коэффициент корреляции считался значимым при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Все пациенты были сопоставимы по возрасту ($p = 0,320$). В группе получавших липидснижающую терапию 52% больных оказалось с индексом Gensini, равным 0; 20% – с индексом от 0 до 15; 28% – с индексом больше 15. В группе не получавших статины 35% больных были с индек-

сом Gensini, равным 0; 49% – с индексом от 0 до 15; 16% – с индексом Gensini больше 15.

Выявлена статистическая взаимосвязь между группой больных, разделенных по индексу Gensini, и приемом статинов ($\chi^2 (df = 2) = 13,432$; $\phi = 0,283$; $p = 0,0012$). Пациентов со значением индекса Gensini, равным 0–15, и принимавших статины, оказалось в 2,6 раза больше, чем не принимавших статины. Обратная тенденция выявлена в группе GS2: не принимавших статины оказалось 1,8 раза больше, чем принимавших. В группе GS0 в 58% случаев пациенты не принимали статины, в 42% – принимали.

Далее проводилось сравнение показателей у пациентов только с признаками поражения коронарного русла (табл. 1). Пациенты данной группы были разделены на две группы: группа 1 – получавшие липидснижающую терапию, группа 2 – не получавшие липидснижающую терапию. Среди пациентов, получавших статины, среднее значение индекса Gensini составило 10,5 [8; 23,6] баллов; среди пациентов, не принимавших статины, – 26 [14; 31] баллов.

При оценке клинико-антропометрических показателей установлены достоверные различия по ИМТ, окружности талии, уровню систолического АД. При оценке показателей липидного профиля выявлены достоверные различия между исследуемыми группами по уровню ОХС ($p = 0,001$) и уровню ХС ЛПВП ($p = 0,021$). По уровню показателей ТГ и ХС ЛПНП достоверных различий получено не было ($p = 0,735$ и $p = 0,212$) (табл. 1).

При оценке уровня показателей окислительного стресса, гомоцистеина и вЧСРБ была установлена достоверная разница по всем изучаемым показателям (табл. 2).

Среди пациентов без признаков коронарного атеросклероза такой тенденции отмечено не было: были выявлены достоверные различия только лишь по уровню гомоцистеина и СОД.

При проведении корреляционного анализа у пациентов с коронарным атеросклерозом были выявлены достоверные взаимосвязи между прие-

мом статинов и значениями гомоцистеина ($r = -0,502$; $p = 0,000$), вчСРБ ($r = -0,329$; $p = 0,002$), СОД ($r = 0,228$; $p = 0,033$), АДФГн ($r = -0,307$; $p = 0,004$), КДФГн ($r = -0,243$; $p = 0,023$), АДФГо ($r = -0,394$; $p = 0,000$), КДФГо ($r = -0,237$; $p = 0,027$), ОХС ($r = -0,344$; $p = 0,001$), ХС ЛПВП ($r = 0,249$; $p = 0,020$).

У пациентов без коронарного атеросклероза были выявлены достоверные корреляционные связи между приемом статинов и значениями гомоцистеина ($r = -0,361$; $p = 0,001$), СОД ($r = 0,286$; $p = 0,010$), что объясняется изначально отсутствием приверженности к гиполипидемической терапии.

Дальше оценивалось достижение целевых значений наиболее значимых показателей липидного профиля (ОХС и ХСЛПНП) у пациентов с признаками коронарного атеросклероза. Выявлена статистическая взаимосвязь между достижением целевого уровня ОХС и приемом статинов (χ^2 ($df = 2$) = 5,649; $\phi = 0,255$; $p = 0,017$); достижением целевого уровня ХС ЛПНП и приемом статинов (χ^2 ($df = 2$) = 7,853; $\phi = 0,300$; $p = 0,005$). В группе принимавших статины 69,6 % пациентов достигли уровня ОХС менее 5 ммоль/л, уровня ХСЛПНП ниже 1,8 ммоль/л достигли 82,6 % пациентов.

При сравнении изучаемых маркеров, в зависимости от достижения целевого значения ОХС, установлены достоверные различия по всем показателям ($p < 0,050$). А вот в зависимости от достижения целевого уровня ХС ЛПНП достоверно отреагировали гомоцистеин ($p = 0,006$) и ранний маркер окислительного стресса КДФГн ($p = 0,050$).

Заключение

Таким образом, в реальной клинической практике терапия атерогенных дислипидотерпий остается на субоптимальном уровне и значительная часть пациентов не достигают целевых значений ОХС и ХС ЛПНП. Отмечена низкая приверженность к липид-

Таблица 1
Клинико-антропометрические показатели у пациентов с коронарным атеросклерозом в зависимости от терапии статинами

Параметр	Группа 1	Группа 2
ИМТ, кг/м ²	23,6 [25,7; 27,8]	29,6 [26,65; 30,90]*
Окружность талии, см	82 [78,0; 91,5]	97 [90; 110]*
АД систолическое, мм рт. ст.	140 [140; 170]	160 [145; 180]*
АД диастолическое, мм рт. ст.	90 [90; 100]	90 [90; 100]
ОХС, ммоль/л	5,5 [4,7; 6,3]	6,9 [5,9; 7,1]*
ХС ЛПВП, ммоль/л	1 [0,9; 1,2]	0,9 [0,8; 1,1]*
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,86 [2,4; 3,2]	3,1 [2,4; 3,9]
ТГ, ммоль/л	1,26 [1,1; 1,8]	1,4 [1,0; 1,6]

Примечание: * – $p < 0,05$.

Таблица 2
Уровень биохимических маркеров среди пациентов с коронарным атеросклерозом в зависимости от приема статинов

Показатель	Группа 1	Группа 2
Гомоцистеин, ммоль/л	11,34 [10,36; 11,98]	11,80 [10,84; 12,37]*
вчСРБ, мг/л	0,21 [0,12; 0,76]	0,43 [0,03; 0,85]*
СОД, %	35,21 [32,41; 37,30]	34,89 [32,05; 37,04]*
АДФГн, у. е./мг	25,37 [24,21; 27,31]	26,74 [24,21; 28,01]*
КДФГн, у. е./мг	21,43 [20,32; 22,74]	22,74 [20,65; 23,98]*
АДФГо, у. е./мг	11,03 [10,72; 11,75]	11,43 [10,98; 12,34]*
КДФГо, у. е./мг	6,98 [6,34; 8,76]	7,32 [6,72; 8,76]*

Примечание: * – $p < 0,05$.

снижающей терапии у пациентов с гемодинамически значимым коронарным атеросклерозом. В связи с этим сохраняется необходимость поиска маркеров остаточного риска, принимая во внимание значимость нелипидных факторов риска.

Список литературы

1. Рагино Ю.И., Чернявский А.М., Еременко Н.В., Шахтштейн Е.В., Полонская Я.В., Цымбал С.Ю., Иванова М.В., Воевода М.И. Ключевые лабораторно-диагностические биомаркеры коронарного атеросклероза. Кардиология. 2011; 3: 42–46.
2. Верткин А.А. Проблема гипергомоцистеинемии у кардиологических больных / А.А. Верткин, А.В. Тополянский. Фарматека. 2007; 15: 10–14.
3. Kotova Ju.A., Zuykova A.A., Pashkov A.N., Strakhova N.V., Krasnorutskaya O.N. Markers of oxidative stress in patients with coronary heart disease // International journal of biomedicine. 2018; 2: 115–117.
4. Quratu AM, Muhd Faizan ASH, Noor Akmal Shl, Azme MGH, Rosli MA, Ika Faizura M. Nor, Mohd ZD, Wan ZWN. Oxidative status and reduced glutathione levels in premature coronary artery disease and coronary artery disease. Free Radical Research. 2017; 51: 9–10, 787–798. DOI: 10.1080/10715762.2017.1379602.
5. Tian J., Gu X., Sun Y., et al. Effect of statin therapy on the progression of coronary atherosclerosis. BMC Cardiovasc Disord. 2012; 12: 70.
6. Диагностика и коррекция липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, V пересмотр. РКЖ. 2017; 4: 5–22.
7. Blankstein R., Budoff M.J., Shaw L.J., et al. Predictors of coronary heart disease events among asymptomatic persons with low low-density lipoprotein cholesterol MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). J Am Coll Cardiol. 2011; 58: 364–374.
8. Kones R. Molecular sources of residual cardiovascular risk, clinical signals, and innovative solutions: relationship with subclinical disease, undertreatment, and poor adherence: implications of new evidence upon optimizing cardiovascular patient outcomes. Vascular Health and Risk Management. 2013; 9: 617–670.
9. Fruchart J.C., Davignon J., Hermans M.P., et al. Residual macrovascular risk in 2013: what have we learned? Cardiovascular Diabetol. 2014; 13: 26–43.
10. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. Circulation. 2002; 106 (25): 3143–3421.
11. Dallmeier D., Koenig W. Strategies for vascular disease prevention: the role of lipids and related markers including apolipoproteins, low-density lipoproteins (LDL)-particle size, high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA2) and lipoprotein(a) (Lp(a)). Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2014; 28 (3): 281–294.
12. Дубинина Е.Е., Бурмистров С.О., Ходов А.А. и др. Окислительная модификация белков сыроворотки крови человека, метод ее определения. Вопросы медицинской химии. 1995; 1: 24–26.

Для цитирования: Котова Ю.А., Зуикова А.А., Пашков А.Н., Страхова Н.В., Краснорутская О.Н. Показатели окислительного стресса, воспаления и эндотелиальной дисфункции у больных с коронарным атеросклерозом на фоне приема статинов. Медицинский алфавит. 2020; (2): 29–31. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-2-29-31>

For citation: Kotova Yu. A., Zuykova A.A., Pashkov A.N., Strakhova N.V., Krasnorutskaya O.N. Indicators of oxidative stress, inflammation, and endothelial dysfunction in patients with coronary atherosclerosis while taking statins. Medical alphabet. 2020; (2): 29–31. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-2-29-31>