

Взаимосвязь основных показателей кальциевого и липидного обмена с атеросклерозом коронарных артерий

Я.В. Полонская¹, Е.В. Каштанова¹, И.С. Мурашев², А.В. Кургузов², А.М. Волков², О.В. Каменская², А.М. Чернявский², Ю.И. Рагино¹

¹ФГБУ Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины Сибирского отделения РАМН, Новосибирск

²ФГБУ Новосибирский научно-исследовательский институт патологии кровообращения имени академика Е.Н. Мешалкина МЗ РФ, Новосибирск

Абстракт

Цель. Изучить взаимосвязь показателей кальциевого и липидного обмена и оценить влияние этих маркеров на нестабильность атеросклеротических очагов в коронарных артериях.

Материалы и методы. В исследование были включены 106 мужчин 46–79 лет, которые были разделены на контрольную (без ишемической болезни сердца (ИБС)) и основную группу с ангиографически верифицированным коронарным атеросклерозом. Основная группа была разделена на две подгруппы. В первую были включены 36 мужчин, у которых обнаружены только стабильные, во вторую – 40 мужчин, у которых были нестабильные атеросклеротические бляшки в коронарных артериях. В сыворотке крови определяли кальцитонин, общий холестерин (ХС), холестерин липопротеинов высокой плотности (ХСЛВП), холестерин липопротеинов низкой плотности (ХСЛНП), триглицериды (ТГ), щелочную фосфатазу, кальций, магний и фосфор. Статистическую обработку результатов проводили в лицензионной версии программы SPSS (13.0).

Результаты. У мужчин основной группы оказались выше уровни кальция ($2,4 \pm 0,0$ ммоль/л), магния ($0,8 \pm 0,0$ ммоль/л), кальцитонина ($2,2 \pm 0,7$ пг/мл), щелочной фосфатазы ($165,9 \pm 4,5$ Ед/л) и ТГ ($177,6 \pm 15,0$ мг/дл), ниже уровень ХСЛВП ($34,5 \pm 1,2$ мг/дл). При этом изменения уровней ХСЛНП и кальцитонина ассоциированы с наличием нестабильных атеросклеротических бляшек в коронарных артериях. Изучение содержания общего ХС в сыворотке крови не дало статистически значимых отличий между исследуемыми группами. Корреляционный анализ выявил связь общего ХС с кальцием ($r=0,402$, $p=0,004$), ХСЛНП ($r=0,771$, $p=0,001$) и ТГ ($r=0,262$, $p=0,02$); кальция с ХСЛНП ($r=0,380$, $p=0,004$). Выявлена связь уровня фосфора с ТГ ($r=0,436$, $p=0,001$) и с ХСЛВП ($r=-0,280$, $p=0,03$); щелочной фосфатазы с магнием ($r=0,331$, $p=0,006$). Уровень кальцитонина зависел от ТГ ($r=0,433$, $p=0,02$) и ХСЛНП ($r=0,442$, $p=0,02$); выявлена зависимость ($r=-0,682$, $p=0,001$) кальцитонина от ХСЛВП.

Заключение. Полученные данные указывают на связь показателей липидного и кальциевого обмена с развитием коронарного атеросклероза и возможностью дестабилизации атеросклеротических очагов.

Ключевые слова: атеросклероз, биомаркеры, липиды, кальциевый метаболизм, кальцитонин.

The interrelation of the basic parameters of calcium and lipid metabolism with atherosclerosis of the coronary arteries

Ya. V. Polonskaya¹, E. V. Kashtanova¹, I. S. Murashov², A. V. Kurguzov², A. M. Volkov², O. V. Kamenskaya², A. M. Chernjavski², Yu. I. Ragino¹

¹Institute of Internal and Preventive Medicine SB RAMS, Novosibirsk, Russia

²E. N. Meshalkin Institute of Circulatory Diseases, Ministry of Health of the Russian Federation, Novosibirsk, Russia

Abstract

Aim. To examine the relationship between indicators of calcium and lipid metabolism and to assess the impact of these markers on the instability of atherosclerotic lesions in coronary arteries.

Materials and methods. 106 men (46–79 years) were divided into control (without coronary heart disease) and main group with angiographically verified coronary atherosclerosis. The main group was divided into 2 subgroups. In the first subgroup were included 36 men with stable coronary plaques, in the second group – 40 men with unstable atherosclerotic plaques in the coronary arteries. Serum calcitonin, total cholesterol (TC), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), triglycerides (TG), alkaline phosphatase, calcium, magnesium and phosphorus were determined. Statistical analysis was performed using the licensed version of the SPSS program (13.0).

Results. Patients of the main group had higher levels of calcium (2.4 ± 0.0 mmol/l), magnesium (0.8 ± 0.0 mmol/l), calcitonin (2.2 ± 0.7 pg/ml), alkaline phosphatase (165.9 ± 4.5 U/l) and triglycerides (177.6 ± 15.0 mg/dl), and lower HDL-C levels (34.5 ± 1.2 mg/dl). In our study changes of LDL-C and calcitonin levels were associated with the presence of unstable atherosclerotic plaques in coronary arteries. TC levels did not differ significantly between groups. There were correlations between TC and calcium levels ($r=0.402$, $p=0.004$), TC and LDL-C levels ($r=0.771$, $p=0.001$) and TC and TG levels ($r=0.262$, $p=0.02$); a correlation between calcium and LDL-C levels ($r=0.380$, $p=0.004$). We found also a relation between phosphorus and TG levels ($r=0.436$, $p=0.001$) and phosphorus and HDL-C levels ($r=-0.280$, $p=0.03$); a relation between alkaline phosphatase and magnesium levels ($r=0.331$, $p=0.006$). The calcitonin level depended on TG ($r=0.433$, $p=0.02$) and LDL-C ($r=0.442$, $p=0.02$) levels; there was a connection between calcitonin and HDL-C levels also ($r=-0.682$, $p=0.01$).

Conclusion. Our data suggest that there is a link between lipid and calcium metabolism and the development of coronary atherosclerosis and possibility of atherosclerotic lesions destabilization.

Keywords: atherosclerosis, biomarkers, lipids, calcium metabolism, calcitonin.

Введение

В последние годы большое внимание уделяется изучению роли нарушений кальциевого гомеостаза в развитии сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза. Исследования показывают, что атеросклероз и кальцификация коронарных артерий – это взаимосвязанные патологические процессы, сопряженные с нарушением кальциевого гомеостаза [1, 2]. Атеросклеротическое поражение сосудов нередко осложняется кальцификацией атеросклеротической бляшки [3]. А это увеличивает риск сосудистых осложнений (инфаркт миокарда, инсульт), ухудшает исходы сосудистых операций. Ретроспективные и проспективные исследования поддерживают предположения о том, что наличие коронарных кальцинатов ассоциируется с возрастающим риском развития коронарных событий и риск возрастает прямо пропорционально увеличению количества коронарного кальция [4–7]. Патогенетические механизмы, участвующие в кальцификации сосудов, до конца не ясны. Имеющиеся сведения о регуляции фосфорно-кальциевого обмена при атеросклерозе носят противоречивый характер и при этом весьма немногочисленны [8–11].

Актуальной представляется оценка взаимосвязи основных показателей кальциевого обмена

с кальцинозом коронарных артерий у пациентов с различными вариантами атеросклеротических бляшек и показателями липидного профиля. Изучение этих вопросов поможет повысить точность ранней диагностики кальциноза коронарных артерий и проводить мероприятия по снижению риска развития сердечно-сосудистой патологии. Целью нашего исследования являлось изучение взаимосвязи показателей кальциевого и липидного обмена и оценка влияния этих маркеров на нестабильность атеросклеротического очага коронарных артерий.

Материал и методы

Исследование проведено в рамках Программы совместных научно-исследовательских работ ФГБУ Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины Сибирского отделения РАМН (ФГБУ НИИТПМ СО РАМН) и ФГБУ Новосибирский научно-исследовательский институт патологии кровообращения им. академика Е. Н. Мешалкина Министерства здравоохранения РФ (ФГБУ ННИИПК им. акад. Е. Н. Мешалкина Минздрава) на 2011–2016 гг. Проведение исследования было одобрено этическими комитетами учреждений. В исследование были включены 106 мужчин в возрасте 46–79 лет. Критериями исключения пациентов из исследования были инфаркт миокарда (ИМ) давностью менее 6 месяцев, острые хрони-

ческие инфекционно-воспалительные заболевания и их обострение, почечная недостаточность, активные заболевания печени, онкологические заболевания, гиперпаратиреоз. Всеми пациентами заполнялась форма информированного согласия на участие в исследовании. В основную группу были включены 76 больных со стабильной стенокардией напряжения и многососудистым поражением коронарного русла по данным коронарографии (КАГ), поступивших в клинику ФГБУ НИИИПК им. акад. Е. Н. Мешалкина Минздрава на операцию коронарного шунтирования (КШ). В ходе операции у них была проведена эндартерэктомии, из коронарной(-ых) артерии(-й). Каждый материал эндартериаэктомии, содержащий интиму и медиа коронарной артерии, был продольно и поперечно симметрично разделен на несколько фрагментов для проведения гистологических и биохимических исследований. Гистологический анализ фрагментов интимы и медиа коронарных артерий после макроскопического описания образцов (распространенность бляшки, степень стенозирования просвета артерии, кровоизлияния в структуры бляшки, участки обызвествления, тромбы) и стандартной окраски гематоксилин-эозином и Ван Гизон проводился на бинокулярном микроскопе Axiostar Plus (C. Zeiss, Германия) с цифровым фотовыходом. Все пациенты, согласно результатам гистологических исследований, были разделены на две подгруппы. В первую были включены 36 мужчин, у которых во фрагментах интимы и медиа коронарной артерии были обнаружены только стабильные, во вторую – 40 мужчин, у которых были обнаружены нестабильные атеросклеротические бляшки. Нестабильная атеросклеротическая бляшка определялась как поврежденная бляшка с толщиной фиброзной покрышки менее 65 мкм, инфильтрированная макрофагами и Т-лимфоцитами (более 25 клеток в поле зрения диаметром 0,3 мм), с крупным липидным ядром (> 40 %) [12–14]. В контрольную группу были включены 30 мужчин, проходившие скрининговое обследование в клинике ФГБУ «НИИТПМ» СО РАМН без ишемической болезни сердца, по клинико-функциональным (запись ЭКГ с расшифровкой по Миннесотскому коду) и валидизированным эпидемиологическим (в том числе кардиологический опросник Роуз) критериям.

У всех мужчин однократно утром натощак проводился забор крови из вены для получения сыворотки. В сыворотке крови методом иммуноферментного анализа определяли кальцитонин (Biomerica, Германия). Во всех образцах сыворотки определяли общий холестерин (ОХ), холестерин липопротеинов высокой плотности (ХСЛВП), холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП), триглицериды (ТГ) энзиматическим методом с использованием стандартных реактивов Biocon Fluitest (Германия). Также определяли

щелочную фосфатазу (Analyticon, Германия), кальций, магний и фосфор с использованием стандартных наборов «Вектор-Бест» Labsistem FP-901 (Финляндия). Статистическую обработку результатов проводили в лицензионной версии программы SPSS 13,0. Значения в таблицах представлены как $M \pm m$, где M – среднее арифметическое значение, m – ошибка среднего. Для оценки формы распределения признаков использовали тест Колмогорова-Смирнова. Достоверность различий между средними значениями оценивали с использованием t-критерия Стьюдента (для признаков с нормальным распределением) или критерия Манна-Уитни (для признаков с ненормальным распределением). Множественное сравнение между группами проводили методом дисперсионного анализа (One-Way-ANOVA) с использованием критерия Bonferroni для нормального распределения и методом Краскела-Уоллиса для ненормального. Корреляционные связи оценивали с помощью критериев Спирмена. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Данные показателей липидного и кальциевого обмена в сыворотке крови у мужчин с коронарным атеросклерозом и у мужчин контрольной группы представлены в таблице 1.

При сравнительном изучении показателей липидного профиля были выявлены статистически значимые различия. Так, уровень ТГ у мужчин с коронарным атеросклерозом составил $177,6 \pm 15,0$ мг/дл ($2,0 \pm 0,2$ ммоль/л) и был выше в 1,8 раза по сравнению с контрольной группой мужчин ($p = 0,001$). Уровень ХС ЛНП также был выше у мужчин с коронарным атеросклерозом. При этом отличие вызвано наличием именно нестабильных атеросклеротических очагов (табл. 2), так как уровень ХС ЛНП был достоверно выше ($p = 0,02$) только в этой группе, по сравнению с мужчинами контрольной группы.

Уровень ХС ЛВП у мужчин контрольной группы составил $54,1 \pm 2,8$ мг/дл ($1,4 \pm 0,1$ ммоль/л) и был статистически значимо выше ($p = 0,001$) по сравнению с группой мужчин с коронарным атеросклерозом. Изучение содержания общего ХС в сыворотке крови не дало статистически значимых отличий ($p = 0,94$) между исследуемыми группами. Эти данные совпадают с ранее полученными результатами, в которых показано, что характерными потенциально атерогенными показателями липидного профиля крови являются не столько повышенные уровни ОХ, сколько повышенный уровень ТГ и сниженный уровень холестерина ЛВП [15].

При сравнительном изучении показателей фосфорно-кальциевого обмена нами были выявлены определенные закономерности. Несмотря на то что изучаемые показатели у мужчин всех исследуемых групп не выходили за рамки референсных

Таблица 1. Содержание маркеров липидного и кальциевого обмена в сыворотке крови у мужчин основной и контрольной группы

Исследуемые показатели	Основная группа	Контрольная группа
Кальцитонин, пг/мл	2,2 ± 0,7*	0,5 ± 0,2
ОХ, мг/дл (ммоль/л)	209,0 ± 6,3 (5,4 ± 0,2)	208,2 ± 4,7 (5,4 ± 0,1)
ХС ЛВП, мг/дл (ммоль/л)	34,5 ± 1,2** (0,9 ± 0,0)	54,1 ± 2,8 (1,4 ± 0,7)
ХС ЛНП, мг/дл (ммоль/л)	132,6 ± 5,9* (3,4 ± 0,2)	107,9 ± 5,1 (2,8 ± 0,1)
ТГ, мг/дл (моль/л)	177,6 ± 15,0** (2,0 ± 0,2)	99,2 ± 4,5 (1,1 ± 0,1)
Щелочная фосфатаза, Ед/л	165,9 ± 4,5**	99,1 ± 10,2
Кальций, ммоль/л	2,4 ± 0,0*	2,1 ± 0,2
Фосфор, ммоль/л	1,3 ± 0,0	1,2 ± 0,1
Магний, ммоль/л	0,8 ± 0,0**	0,7 ± 0,0

Примечание: * – при $p < 0,05$, ** – при $p < 0,01$.

ОХ – общий холестерин; ХС ЛВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; ХС ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; ТГ – триглицериды.

Таблица 2. Характеристика показателей фосфорно-кальциевого и липидного обмена в подгруппах мужчин основной группы

Показатель	Основная группа	
	Наличие нестабильных бляшек n = 40	Только стабильные бляшки n = 36
Кальцитонин (пг/мл)	2,6 ± 0,9*	2,0 ± 0,8
ХС (мг/дл)	204,5 ± 7,9	206,8 ± 12,4
ХС ЛВП (мг/дл)	33,1 ± 1,9*	31,2 ± 2,1*
ХС ЛНП (мг/дл)	133,3 ± 7,1*	116,4 ± 10,9
ТГ (мг/дл)	176,9 ± 31,2*	198,7 ± 30,3*
Щелочная фосфатаза (Ед/л)	165,0 ± 7,9*	166,4 ± 7,9*
Кальций (ммоль/л)	2,5 ± 0,1*	2,3 ± 0,0*
Фосфор (ммоль/л)	1,2 ± 0,1	1,29 ± 0,1
Магний (ммоль/л)	0,8 ± 0,0*	0,8 ± 0,0*

Примечание: * – $p < 0,05$, сравнение с контрольной группой.

ОХ – общий холестерин; ХС ЛВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; ХС ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; ТГ – триглицериды.

значений, у больных с коронарным атеросклерозом наблюдались более высокие значения кальция ($p = 0,04$), магния и щелочной фосфатазы ($p = 0,001$). Экспериментальные исследования показывают, что повышенное содержание кальция в сыворотке может играть важную роль в пато-

генезе сердечно-сосудистых заболеваний. Так, имеются данные о положительной зависимости между содержанием кальция в сыворотке крови, в пределах нормального диапазона, и атеросклерозом в сонных артериях [16, 17]. Уровень кальцитонина у мужчин с коронарным атероскле-

розо́м был статистически значимо ($p = 0,03$) выше в сравнении с мужчинами контрольной группы и составил $2,2 \pm 0,7$ пг/мл и $0,5 \pm 0,2$ пг/мл, соответственно. Достоверные различия данного показателя имеются и при разделении группы с коронарным атеросклерозом на подгруппы в зависимости от вида атеросклеротических бляшек, а именно между группой пациентов с нестабильными бляшками и контрольной группой ($p = 0,02$). При проведении корреляционного анализа были выявлены корреляционные связи между маркерами липидного и кальциевого обмена в сыворотке крови. Установлено, что с повышением ОХ наблюдается увеличение уровней ТГ ($r = 0,262$, $p = 0,02$), ХС ЛНП ($r = 0,771$, $p = 0,001$) и кальция ($r = 0,402$, $p = 0,004$), также уровень кальция коррелировал с уровнем ХС ЛНП ($r = 0,380$, $p = 0,004$). Обратная зависимость была выявлена между уровнями ТГ и ХС ЛВП ($r = -0,662$, $p = 0,001$). Выявлена прямая связь между уровнем фосфора и ТГ ($r = 0,436$, $p = 0,001$) и обратная

связь с уровнем ХС ЛВП ($r = -0,280$, $p = 0,03$). Выявлена связь между щелочной фосфатазой и магнием ($r = 0,331$, $p = 0,006$). Уровень кальцитонина напрямую коррелировал с уровнями ТГ ($r = 0,433$, $p = 0,02$) и ХС ЛНП ($r = 0,442$, $p = 0,02$), также была выявлена обратная зависимость кальцитонина от уровня ХС ЛВП ($r = -0,682$, $p = 0,001$). В целом, полученные данные указывают на связь показателей липидного и кальциевого обмена с развитием коронарного атеросклероза и возможностью дестабилизации атеросклеротических очагов. Исследования в данном направлении позволяют получить теоретические основы для разработки новых подходов к профилактике и лечению атеросклероза.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

Список литературы

1. Talaeva TV, Bratus VV. Vascular calcification: reality and hypotheses. Medical newspaper Health of Ukraine of the XXI Century. 2014;1(32):56-60. Russian (Талаева ТВ, Братусь ВВ. Сосудистая кальцификация: реальность и гипотезы. Медицинская газета Здоровье Украины XXI век. 2014;1(32):56-60).
2. Shin S, Kim KJ, Chang HJ, et al. Impact of serum calcium and phosphate on coronary atherosclerosis detected by cardiac computed tomography. Eur Heart J. 2012;33(22):2873-81.
3. Pukhov DE, Vasiliev SV, Zotov AU, et al. Features of the localization and mineral deposits of atherosclerotic plaques of the coronary arteries by scanning electron microscopy and X-ray diffraction analysis. Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias (JAD). 2014;1:40-9. Russian (Пухов ДЭ, Васильев СВ, Зотов АС, с соавт. Атеросклероз и дислипидемии. 2014;1:40-9).
4. Gagarina NV. Kaltsinoz of coronary arteries: risk factor of sudden coronary death (clinical supervision). Medical visualization. 2001;2:45-7. Russian (Гагарина НВ. Кальциноз коронарных артерий: фактор риска внезапной коронарной смерти (клиническое наблюдение). Медицинская визуализация. 2001;2:45-7).
5. Arad Y, Spadaro LA, Goodman K, et al. Predictive value of electron beam CT of the coronary arteries: 19-months follow-up of 1173 asymptomatic subjects. Circulation. 1996;93:1951-3.
6. Arad Y, Spadaro LA, Goodman KJ, et al. 3,6 years follow-up of 1136 asymptomatic adults undergoing electron beam CT of the coronary arteries [abstract]. JACC. 1998;31:210A.
7. Agatston AS, Janowitz WR, Kaplan GS, et al. EBCT coronary calcium predicts future coronary events. Circulation. 1996;94:360.
8. Varegkina IA, Korolevskaya LI, Malishenko SB. Primary osteoporosis in geriatric practice. The relationship between the pathology of bone and the cardiovascular system in the elderly. Russian medical journal. 2004;24:1375-9. Russian (Варежкина ИА, Королевская ЛИ, Маличенко СБ. Первичный остеопороз в гериатрической практике. Взаимосвязь патологии костной и сердечно-сосудистой системы у пожилых. Русский медицинский журнал. 2004;24:1375-9).
9. Foley RN, Collins AJ, Ishani A, et al. Calcium-phosphate levels and cardiovascular disease in community-dwelling adults: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. Am Heart J. 2008;156(3):556-63.
10. Rosen BD, Fernandes V, McClelland RL, et al. Relationship between base-line coronary calcium score and demonstration of coronary artery stenoses during follow-up MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). JACC Cardiovasc Imaging. 2009;2(10):1175-83.



11. Gromova OA, Torsbin ИЮ, Tomilova IK, Oshchepkova EV. Is it possible to prevent calcification of blood vessels calcium and vitamin D3? *The local doctor*. 2011;3:17-24. Russian (Громова ОА, Торшин ИЮ, Томилова ИК, Ощепкова ЕВ. Возможна ли профилактика кальцификации сосудов препаратами кальция и витамина D3? *Земский врач*. 2011;3:17-24).
 12. Shab PK. Cellular and molecular mechanisms of plaque rupture. *High-risk atherosclerotic plaques: mechanisms, imaging, models, and therapy*. Edited by L.M. Khachigian. CRC Press. 2005:1-19.
 13. Waksman R, Seruys PW. *Handbook of the vulnerable plaque*. 2004:1-48.
 14. Naghavi M, Libby P, Falk E, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient. A call for new definitions and risk assessment strategies: part I. *Circulation*. 2003;108(14):1664-72.
 15. Voevoda MI, Semaeva EV, Ragino YuI, et al. Lipid and lipoprotein disorders in coronary atherosclerosis. Comparison with population data. *Russ. Cardiol. log*. 2005;4:58-63. Russian (Воевода МИ, Семаева ЕВ, Рагино ЮИ, с соавт. Липидные и липопротеиновые нарушения при коронарном атеросклерозе. Сравнение с популяционными данными. *Росс. кардиол. журнал*. 2005;4:58-63).
 16. Montalcini T, Gorgone G, Pujia A. Serum calcium level is related to both intima-media thickness and carotid atherosclerosis: a neglect risk factor in obese/overweight subjects. *J Transl Med*. 2012; 6 (10): 114.
 17. Rubin MR, Rundek T, McMahon DJ, et al. Carotid artery plaque thickness is associated with increased serum calcium levels: the Northern Manhattan study. *Atherosclerosis*. 2007;194(2):426-32.
-