

Ассоциация классических факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний со степенью выраженности коронарного атеросклероза

Ю. А. Шувалова, В. И. Каминная, С. А. Москаленко, А. И. Каминный

ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» МЗ РФ, г. Москва

Абстракт

Цель: изучить ассоциации максимального количества значимых факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, липидных показателей и параметров воспаления со степенью поражения коронарного русла.

Методы: в исследование были включены 314 пациентов, которым была проведена диагностическая коронарная ангиография. Степень поражения коронарного русла оценивалась по количеству пораженных артерий и индексу Gensini score. Определение уровней биохимических показателей проводилось с помощью методики ELISA.

Результаты: были выявлены прямые ассоциации между количеством пораженных артерий и полом ($r^2 = 0,32$; $p = 0,0000001$), курением ($r^2 = 0,19$; $p = 0,00007$), уровнем глюкозы ($r^2 = 0,12$; $p = 0,04$) и обратная корреляция с уровнем холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП) ($r^2 = -0,27$; $p = 0,00006$). Эти же параметры продемонстрировали ассоциацию с индексом Gensini score: пол ($r^2 = 0,34$; $p = 0,0000001$), курение ($r^2 = 0,20$; $p = 0,00007$), уровень глюкозы ($r^2 = 0,13$; $p = 0,03$), уровень ХС-ЛПВП ($r^2 = -0,31$; $p = 0,000004$). Также были выявлены прямые корреляции индекса Gensini score с возрастом ($r^2 = 0,15$; $p = 0,01$) иотягощенным семейным анамнезом ($r^2 = 0,12$; $p = 0,047$).

Заключение: выявлена ассоциация между полом, возрастом, курением, отягощенным анамнезом, уровнем ХС-ЛПВП, глюкозы и степенью выраженности коронарного атеросклероза. При этом роль липопротеина (а) представляется менее значимой в степени выраженности коронарного атеросклероза, но тем не менее это требует дальнейшего уточнения.

Ключевые слова: Gensini score, An(a), факторы риска, тяжесть поражения коронарного русла.

Association of classic risk factors for cardiovascular disease with the severity of coronary atherosclerosis

Yu. A. Shuvalova, V. I. Kaminnaya, S. A. Moskalenko, A. I. Kaminniyi

Russian Cardiology Research Complex, Moscow, Russia

Abstract

Objective: our aim was to investigate the association of the maximum number of significant risk factors for cardiovascular disease, lipid parameters and inflammatory parameters with the severity of coronary atherosclerosis.

Methods: a total of 314 patients were included, which diagnostic coronary angiography was performed. The severity of coronary lesions was assessed by the number of affected arteries and the index of Gensini score. Determination of the levels of biochemical parameters was carried out by ELISA method.

Results: direct association was identified between the number of affected arteries and the gender ($r^2 = 0.32$; $p = 0.0000001$), smoking ($r^2 = 0.19$; $p = 0.00007$), glucose levels ($r^2 = 0.12$; $p = 0.04$) and inverse correlation with HDL cholesterol levels (HDL-C) ($r^2 = -0.27$; $p = 0.00006$). These parameters have shown an association

with the index of Gensini score: gender ($r^2 = 0.34$; $p = 0.0000001$), smoking ($r^2 = 0.20$; $p = 0.0007$), glucose levels ($r^2 = 0.13$, $p = 0.03$), the level of HDL-C ($r^2 = -0.31$, $p = 0.000004$). Also direct correlation was found of Gensini score index with age ($r^2 = 0.15$, $p = 0.01$) and family history ($r^2 = 0.12$, $p = 0.047$).

Conclusion: the association between the gender, age, smoking, family history, level of HDL-C, glucose levels, and the severity of coronary atherosclerosis was detected. The role of lipoprotein (a) is less significant in the severity of coronary atherosclerosis, but, nevertheless, it needs further refinement.

Keywords: Gensini score, Lp (a), risk factors, severity of coronary lesions.

Введение

В настоящее время известна роль отдельных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в патогенезе атеросклероза. Вместе с тем был проведен ряд исследований по изучению ассоциации показателей липидного профиля, а также других факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний со степенью выраженности коронарного атеросклероза. В данных исследованиях изучалась корреляция показателей липидного обмена [1], глюкозы и количества лейкоцитов [2] с выраженностью коронарного атеросклероза. Также изучалась связь пола и возраста со степенью атеросклеротического поражения коронарного русла [2]. Кроме этого, в ряде исследований оценивалось влияние уровня липопротеина (а) (ЛП(а)) на степень выраженности коронарного атеросклероза [3–5]. Кроме этого, в ряде исследований оценивалось влияние уровня липопротеина (а) (ЛП(а)) на степень выраженности коронарного атеросклероза, при этом результаты этих работ носили противоречивый характер [3–5]. В дополнение к этому следует отметить, что в некоторых исследованиях степень поражения коронарного русла определялась по количеству пораженных артерий, а не с использованием общепризнанных современных методов. В нашей работе мы постарались учесть недостатки ранее проведенных исследований и выполнили ее с использованием максимального количества значимых факторов риска с изучением их ассоциации со степенью поражения коронарного русла.

Материалы и методы

Пациенты и протокол исследования

В исследование включались пациенты мужского и женского пола, имеющие показания для проведения рентгеноконтрастной коронарной ангиографии. В исследование не включались пациенты, перенесшие острый коронарный синдром менее чем за 6 месяцев до начала исследования, эндоваскулярную или хирургическую реваскуляризацию коронарных артерий в анамнезе, подвергшиеся другому оперативному вмешательству в сроки менее чем за 6 месяцев до начала исследования, пациенты с хронической сердечной недостаточностью II–IV функционального класса (NYHA), тяжелыми нарушениями ритма и проводимости сердца, признаками почечной

и печеночной недостаточности, заболеваниями воспалительного характера (тяжелыми хроническими процессами или острыми на момент включения), онкологическими заболеваниями, пациенты с семейной гиперхолестеринемией.

Ангиографический анализ

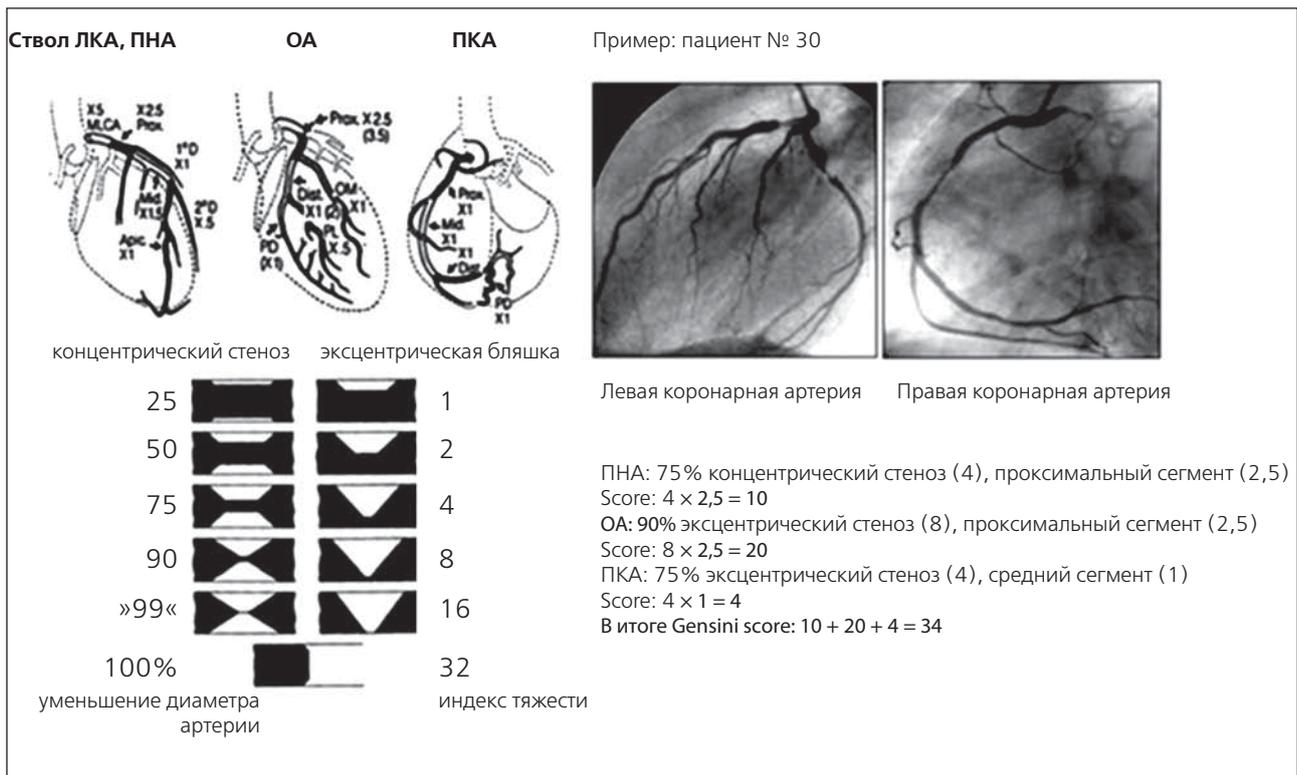
Рентгеноконтрастную коронарную ангиографию (КАГ) проводили по стандартной методике с использованием аппаратуры Axiom Artis фирмы Siemens (Германия). При проведении коронарной ангиографии каждому пациенту внутриаартериально вводилось 70 Ед/кг гепарина. Анализ полученных ангиограмм проводился двумя независимыми операторами во время исследования и после него с помощью системы количественного компьютерного анализа Axiom Artis (Siemens, Германия). При анализе ангиографических данных использовались следующие параметры: локализация сужения в коронарных артериях, степень сужения артерии (процент стеноза), количество сужений в коронарных артериях. Степень выраженности коронарного атеросклероза определялась также двумя независимыми операторами по количеству пораженных артерий и по индексу Gensini score с использованием стандартной методики [6]. Различия в результатах ангиографического анализа и расчетах операторов составили менее 5%. Пример подсчета индекса Gensini score приведен на рис. 1.

Биохимические методы исследования

Образцы венозной крови были получены утром натощак после 12-часового голодания за 1 день до проведения КАГ – сыворотка (3 мл), плазма крови (3 мл). Образцы хранились в замороженном состоянии при температуре -70°C .

Уровень общего холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) в сыворотке крови определяли общепринятым методом на биохимическом анализаторе Architect С 8000 (Abbott, США) с использованием реактивов этой фирмы. Результаты выражали в ммоль/л. Содержание ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) рассчитывали по формуле Фридвальда: $\text{ХС ЛПНП} = \text{общий ХС} - (\text{ТГ}/2,2 + \text{ХС-ЛВП})$ при условии, что уровень ТГ составлял менее 4,0 ммоль/л.

Биохимический анализ крови также включал определение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), креатинфосфокиназы

Рис. 1. Алгоритм подсчета индекса Gensini score

Примечание: ЛКА – левая коронарная артерия; ПНА – правая коронарная артерия; OA – огибающая артерия; PKA – правая коронарная артерия.

(КФК), глюкозы, липопротеина (а) (Лп(а)), интерлейкина-6 (ИЛ-6) и высокочувствительного С-реактивного белка (СРБ вч). Определение данных показателей также выполняли общепринятым методом на биохимическом анализаторе Architect С 8000 (Abbott, США) с помощью методики ELISA.

Статистический анализ

Статистическую обработку результатов исследований проводили с использованием пакета статистических программ STATISTICA 6.0. При сравнении групп по количественному признаку использовались параметрический (t-критерий Стьюдента) и непараметрический (критерий Манна – Уитни) методы. При сравнении групп по качественному признаку использовался критерий χ^2 и точный критерий Фишера (для бинарных признаков). Для выявления взаимосвязи между показателями применяли непараметрический метод корреляционного анализа по Спирману. Параметры представлены в виде медианы, нижнего и верхнего квартилей (Med (LQ; HQ)). Статистически достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты исследования

В исследование были включены 314 пациентов – мужчины и женщины (20%) в возрасте 59 (53; 65) лет, которым была проведена диагностическая КАГ. Из них 254 (81%) страдали артериальной

гипертонией (АГ), 44 (14%) пациента страдали сахарным диабетом (СД) 2 типа, у 22 (7%) отмечалось нарушение толерантности к глюкозе или гипергликемия натощак (НТГ), 137 (44%) пациентов были курящие, 77 (25%) имели отягощенный семейный анамнез по сердечно-сосудистым заболеваниям, индекс массы тела (ИМТ) составил 28 (26; 31) кг/м², 12 (4%) человек перенесли острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе. 266 (85%) пациентов, включенных в исследование, получали статины. У всех пациентов были определены показатели липидного профиля (общий ХС, ТГ, ХС ЛПНП и ХС-ЛПВП, Лп(а)), глюкоза, а также показатели безопасности (АЛТ, АСТ, КФК) и воспаления (лейкоциты, СОЭ, СРБ вч, ИЛ-6).

Степень выраженности коронарного атеросклероза определяли двумя методами: по количеству пораженных артерий и индексу Gensini score. У 89 (28%) пациентов не было выявлено атеросклеротического поражения коронарных артерий. Поражение в бассейне одной коронарной артерии было выявлено у 59 пациентов (19%), в бассейне двух артерий – у 65 пациентов (21%), в бассейне трех артерий – у 101 пациента (32%). Индекс Gensini score варьировал от 0 до 200 баллов.

Мы выявили, что у мужчин индекс Gensini score был выше, чем у женщин ($r^2 = 0,34$; $p = 0,0000001$), у курящих индекс Gensini score также был выше, чем у некурящих пациентов ($r^2 = 0,20$; $p = 0,0007$).

Таблица 1. Биохимические показатели

Показатель	Медиана	Нижний квартиль	Верхний квартиль
ХС общий (ммоль/л)	4,87	4,2	5,87
ТГ (ммоль/л)	1,47	1,07	2,08
ХС ЛПНП (ммоль/л)	3,022	2,44	4,01
ХС ЛПВП (ммоль/л)	1,1	0,94	1,32
Лп(а) (мг/дл)	10,7	4,4	27,0
АЛТ (Ед/л)	22	16	33
АСТ (Ед/л)	21	17	25,5
КФК (Ед/л)	92	67	120
Глюкоза (ммоль/л)	5,29	4,82	5,8
Лейкоциты	6,8	5,9	8,1
СОЭ (мм/час)	8,5	4,5	15
СРБ вч (мг/л)	1,57	0,85	3,46
ИЛ-6 (пг/мл)	1,26	0,9	3,74

Примечание: АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза; ИЛ-6 – интерлейкин-6; КФК – креатинфосфокиназа; Лп(а) – липопротеин (а); СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ вч – С-реактивный белок высокочувствительный; ТГ – триглицериды; ХС – холестерин; ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности.

Кроме того, была выявлена достоверная положительная корреляция между индексом Gensini score и уровнем глюкозы крови ($r^2=0,13$; $p=0,03$), а также возрастом ($r^2=0,15$; $p=0,01$) и достоверная отрицательная корреляция между индексом Gensini score и уровнем ХС ЛПВП ($r^2=-0,31$; $p=0,000004$). В то же время индекс Gensini score был положительно ассоциирован с наличием у пациента отягощенного семейного анамнеза ($r^2=0,12$; $p=0,047$).

При анализе корреляций клинических и биохимических показателей с тяжестью коронарного атеросклероза была выявлена прямая ассоциация между количеством пораженных артерий и мужским полом ($r^2=0,32$; $p=0,0000001$), курением ($r^2=0,19$; $p=0,0007$), а также прямые корреляции количества пораженных артерий с уровнем глюкозы ($r^2=0,12$; $p=0,04$) и обратная корреляция с уровнем общего ХС ($r^2=-0,13$; $p=0,03$) и ХС ЛПВП ($r^2=-0,27$; $p=0,00006$).

В то же время мы не нашли достоверных ассоциаций между степенью стенозирования коронарных артерий по обоим методикам и такими факторами риска, как АГ, СД 2 типа, НТГ, а также с ИМТ и показателями воспаления: СРБ вч и ИЛ-6.

Обсуждение

Одним из наиболее точных методов определения степени выраженности коронарного атеросклероза является расчет индекса Gensini score [6], так как подсчет индекса Gensini score производится с учетом процента сужения сосуда, локализации бляшек в коронарных артериях, а также количества бляшек. Тем не менее в связи с тем, что в ряде работ используется более простой метод, основанный на подсчете количества стенозированных артерий, мы в нашей работе проанализировали влияние традиционных факторов риска развития атеросклероза на степень поражения коронарного русла с использованием обеих методик.

При анализе корреляций клинических и биохимических показателей с тяжестью коронарного атеросклероза, определяемого двумя различными способами, наличие мужского пола, курение, уровень глюкозы крови и ХС-ЛПВП были ассоциированы как с количеством пораженных коронарных артерий, так и с индексом Gensini score. Кроме того, возраст и наличие отягощенного семейного анамнеза также достоверно коррелировали с индексом Gensini score, в то время как количество пораженных артерий было ассоциировано с уровнем общего ХС. Данные нашего исследования совпадают

Таблица 2. Анализ корреляций количества пораженных артерий и индекса Gensini score с клиническими и биохимическими факторами риска

Показатель	Количество артерий		Gensini score	
	R2	p-уровень	R2	p-уровень
Пол (м-1; ж-0)	0,32	0,0000001	0,34	0,0000001
Возраст	0,1	0,064	0,15	0,01
ИМТ	-0,01	0,83	-0,02	0,81
Курение	0,19	0,0007	0,20	0,0007
АГ	-0,02	0,78	-0,03	0,55
СД 2 типа	0,02	0,69	0,01	0,89
НТГ	-0,03	0,65	-0,01	0,81
Отягощенный анамнез	0,04	0,61	0,12	0,047
ХС общий	-0,13	0,03	-0,1	0,08
ТГ	0,07	0,25	0,05	0,43
ХС ЛПВП	-0,27	0,00006	-0,31	0,000004
ХС ЛПНП	-0,06	0,4	-0,02	0,75
Лп(а)	0,09	0,27	0,11	0,16
Глюкоза	0,12	0,04	0,13	0,03
СРБ вч	-0,04	0,67	-0,1	0,27
ИЛ-6	0,02	0,82	0,06	0,55

Примечание: АГ – артериальная гипертензия; ИЛ-6 – интерлейкин-6; ИМТ – индекс массы тела; Лп(а) – липопротеин (а); НТГ – нарушение толерантности к глюкозе; СД – сахарный диабет; СРБ вч – С-реактивный белок высокочувствительный; ТГ – триглицериды; ХС – холестерин; ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности.

с результатами ранее проведенных исследований, в которых также была выявлена положительная корреляция степени выраженности коронарного атеросклероза, определенная с использованием индекса Gensini score, с возрастом ($p=0,001$), уровнем глюкозы ($p=0,0001$), полом (у мужчин индекс Gensini score был выше, чем у женщин, $p=0,012$) [2] и отрицательная корреляция с ХС-ЛПВП ($r=-0,396$; $p<0,001$) [1]. Исследование Tarchalski и соавт. [1] также, как и наше исследование, продемонстрировало отрицательную корреляцию между Gensini score и ХС-ЛПВП ($r=-0,396$; $p<0,001$) у 141 пациента с впервые диагностированной ИБС, не принимавшего статины. Вместе с тем в нашем исследовании не было получено корреляций с уровнем ХС ЛПНП и ТГ и не было выявлено положительной корреляции с уровнем общего ХС, в отличие от указанного исследования, в котором индекс Gensini score положительно коррелировал с уровнем общего ХС ($r=0,404$; $p<0,001$), ХС ЛПНП ($r=0,484$; $p<0,001$) и ТГ ($r=0,235$; $p=0,005$). Отсутствие корреляции

между индексом Gensini score и уровнем ХС-ЛПНП и ТГ и обратная корреляция с уровнем общего ХС в нашей работе объясняется тем фактом, что, в отличие от исследования Tarchalski, в нашем исследовании пациенты получали гиполипидемическую терапию – статины, а также тем, что исходно уровни ТГ не превышали нормальных значений.

Следует отметить, что несмотря на достаточно подробное изучение роли ЛП(а) как фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений [7, 8], в литературе встречается довольно ограниченное количество работ, посвященных изучению связи ЛП(а) с тяжестью коронарного атеросклероза, при этом они имеют ряд методических недостатков. Так, например, в исследовании Bogoumand M. A. et al., 2008 [5], в котором участвовало 826 пациентов, степень выраженности коронарного атеросклероза также определяли по индексу Gensini score. При этом пациенты были разделены на 2 группы – с малоизмененными коронарными артериями, у которых индекс Gensini score

был менее 6, и на пациентов с индексом Gensini score более 6. Повышенным уровнем ЛП(а) считали уровень более 40 мг/дл. При этом по результатам работы была выявлена связь между индексом Gensini score и уровнем ЛП(а), но данные результаты были получены у группы из 77 пациентов с повышенным уровнем ЛП(а), что значительно снижает ценность результатов. В работе Nicholls S. J. с соавт. [3] также была найдена связь ЛП(а) с тяжестью коронарного атеросклероза, определенной по количеству коронарных артерий, стенозированных более 50% от их должного диаметра. Отсутствие данных об индексе Gensini score также значительно снижает ценность этих результатов. Таким образом, вопрос о влиянии уровня ЛП(а) на выраженность атеросклероза остается неясным, может зависеть от исходного уровня ЛП(а) в изучаемой выборке больных, а отсутствие корреляции между степенью поражения коронарного русла и уровнем ЛП(а) в нашем исследовании, вероятно, объясняется его невысоким уровнем, который в среднем составил 23 мг/дл.

Заключение

Таким образом, нами выявлена ассоциация между полом, возрастом, курением, отягощенным анамнезом, уровнем ХС-ЛПВП и глюкозой со степенью выраженности коронарного атеросклероза. При этом роль ЛП(а) представляется менее значимой в степени выраженности коронарного атеросклероза, но тем не менее это требует дальнейшего уточнения.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

Список литературы

1. Tarchalski J, Guzik P and Wysocki H. Correlation between the extent of coronary atherosclerosis and lipid profile *Molecular and Cellular Biochemistry* 2003;246:25–30.
2. Jia EZ, Yang ZJ, Yuan B, Zang XL, Wang RH, Zhu TB, Wang LS, Chen B, and Ma WZ. Relationship between leukocyte count and angiographical characteristics of coronary atherosclerosis. *Acta Pharmacologica Sinica* 2005;26(9):1057–62.
3. Nicholls SJ, Tang WHW, Scofield H, Brennan DM, Hartiala J, Allayee H, and Hazen SL. Lipoprotein(a) levels and long-term cardiovascular risk in the contemporary era of statin therapy. *J. Lipid Res.* 2010;51:3055–61.
4. Malek F, Dvorak J, Svitil J, Skalnikova V, Mates M, Kmonicek P, Formanek P, Aschermann O, Kopriva K, and Neuzil P. Correlation of lipoprotein (a) concentration with the extent of coronary artery disease in patients on lipid lowering therapy. *Neuro Endocrinol Lett* 2012;33(Suppl2):55–9.
5. Boroumand MA, Rekabi V, Davoodi G, Amirzadegan A, Saadat S, Abbasi SH, Hamidian R, and Poorgholi L. Correlation between lipoprotein(a) serum concentration and severity of coronary artery stenosis in an Iranian population according to Gensini score. *Clin Biochem* 2008;41(3):117–20.
6. Gensini GG. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease. *Am J Cardiol.* 1983;51:606.
7. Forbes CA, Quek RG, Deshpande S, Worthy G, Wolff R, Stirk L, Kleijnen J, Gandra SR, Djedjos S, Wong ND. The relationship between Lp(a) and CVD outcomes: a systematic review. *Lipids Health Dis.* 2016;15:95. doi:10.1186/s12944-016-0258-8.
8. Nestel PJJ, Barnes EH, Tonkin AM, Simes J, Fournier M, White HD, Colquhoun DM, Blankenberg S, Sullivan DR. Plasma lipoprotein(a) concentration predicts future coronary and cardiovascular events in patients with stable coronary heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2013;33(12):2902–8. doi:10.1161/ATVBAHA.113.302479.
9. Park SH, Rha SW, Choi BG, Park JY, Jeon U, Seo HS, et al. Impact of high lipoprotein(a) levels on in-stent restenosis and long-term clinical outcomes of angina pectoris patients undergoing percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents in Asian population. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2015;42(6):588–95.
10. Gurdasani D, Sjouke B, Tsimikas S, Hovingh GK, Luben RN, Wainwright NW, et al. Lipoprotein(a) and risk of coronary, cerebrovascular, and peripheral artery disease: the EPIC-Norfolk prospective population study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2012;32(12):3058–65.
11. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Extreme lipoprotein(a) levels and improved cardiovascular risk prediction. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(11):1146–56.
12. Kwon SW, Kim JY, Sung JM, Yoon YW, Rhee JH, Lee BK, Jung YH, Kim KH, Cha JJ, Park JK, Choi EY, Hong BK, Rim SJ, Kwon HM. Elevated Lipoprotein(a) has Incremental Prognostic Value in Type 2 Diabetic Patients Forbes et al. *Lipids in Health and Disease* (2016) 15:95 Page 19 of 20 with Symptomatic Coronary Artery Disease. *J Atheroscler Thromb.* 2015;22(5):527–34.