

УДК 616.12-008

Биохимические маркеры вероятных осложнений сердечно-сосудистых заболеваний у жителей Алтайского края

Воробьев Р.И.¹, Шарлаева Е.А.², Воробьева Е.Н.³, Макаренкова А.И.²
Краевая клиническая больница скорой медицинской помощи, г. Барнаул¹
Алтайский государственный университет²
Алтайский государственный медицинский университет³
sharlaeva1@mail.ru, elenavorobyova@yandex.ru

Аннотация

Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в России и в настоящее время остается на высоком уровне. Целью работы явилось исследование новых биохимических маркеров вероятных осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (аполипопротеина А1 (АпоА1), аполипопротеина В (АпоВ), отношения АпоВ/АпоА1), а также десятилетнего фатального риска SCORE у жителей Алтайского края. Показано, что содержание АпоВ, коэффициент АпоВ/АпоА1 у мужчин значительно выше, а содержание АпоА1 – достоверно ниже, чем у женщин. Содержание маркеров возможных сердечно-сосудистых осложнений у мужчин и женщин с разным уровнем риска SCORE достоверно различается. Наибольшее значение коэффициента у мужчин наблюдается в группе лиц с низким риском сердечно-сосудистых осложнений SCORE, а у женщин – со средним риском.

Введение. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются ведущей причиной смертности населения во многих странах мира. В России, начиная с 2003 года, наблюдается снижение смертности от болезней системы кровообращения, но, не смотря на это, смертность от них в стране остается на высоком уровне [1]. Высокая смертность от ССЗ – главный виновник российского отставания от других стран по продолжительности жизни. Она на 45-55% обуславливает это отставание у мужчин и еще больше – у женщин [2, 3].

Научной основой профилактики ССЗ, связанных с атеросклерозом является концепция факторов риска, которые можно разделить на немодифицируемые (возраст, пол, семейный анамнез) и модифицируемые (курение, питание, гиподинамия, нарушения липидного метаболизма, артериальная гипертензия, сахарный диабет, ожирение) [4, 5, 6].

В последнее время выделяют новые маркеры вероятности сердечно-сосудистых осложнений (ССО), такие как фибриноген, С-реактивный белок [7], аполипопротеин А1 (АпоА1), аполипопротеин В (АпоВ), коэффициент аполипопротеин В/аполипопротеин А1 (АпоВ/АпоА1).

Отношение АпоВ/АпоА1 представляет собой баланс между АпоВ – атерогенными частицами и АпоА1 – антиатерогенными частицами, и это соотношение считается маркером сердечно-сосудистого риска [8]. Пороговые значения соотношения АпоВ/АпоА1, которые определяют риск развития осложнений ССЗ (инфаркт миокарда (ИМ)), составляют 0,9 у мужчин и 0,8 у женщин. При этом, у лиц с неблагоприятным соотношением АпоВ/АпоА1, несмотря на нормальную липидемию были обнаружены более высокие показатели индекса атерогенности (ИА) плазмы [9]. Важность факторов сердечно-сосудистого риска была убедительно продемонстрирована в исследовании INTERHEART (исследование «случай-контроль», которое проводилось в 52 странах у 15152 больных и 14820 относительно здоровых лиц из группы контроля), показавшем, что оптимизация 9-ти легко измеряемых и потенциально модифицируемых факторов риска может привести к 90% снижению первоначального риска ИМ [10]. При этом повышенное отношение АпоВ/АпоА1 является наиболее сильным фактором риска и было значительно эффективнее в прогнозировании основных атеросклеротических событий, чем любые традиционные показатели общего холестерина, липопротеиды и индексы, рассчитанные на определении липопротеидов.

Известно, что оценка индивидуального сердечно-сосудистого риска может быть полезна для целенаправленного выбора профилактического лечения пациентов, у которых нет симптомов ССЗ, но достаточно высок их риск [11].

Для того чтобы облегчить индивидуальную оценку риска у пациентов, было предложено несколько алгоритмов – шкал оценки риска, которые включали возраст, пол, уровень артериального давления (АД), курение, сахарный диабет и показатели уровня липидов и липопротеидов. Так в 2003 году была разработана таблица Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE) [12]. Десятилетний риск фатального случая сердечно-сосудистых осложнений (ССО) в SCORE был рассчитан, используя Weibull модель, в которой возраст использовался, как мера времени выдержки экспозиции, а не как фактор риска. Прогнозирующая ценность таблиц риска была исследована среди людей в возрасте 45–64 лет [12].

Система SCORE объединила данные исследований, проведенных в 12 Европейских странах, в которые вошли 205 178 человек (88 080 женщин и 117 098 мужчин) без ИБС и сахарного диабета в анамнезе и позволила оценить риск развития фатального случая. Диаграммы представлены в виде таблицы и включают такие факторы риска, как пол, курение, систолическое артериальное давление, общий холестерин (ОХС) или отношение ОХС/ХС ЛПВП, возраст (40, 50, 55, 60 и 65 лет). Риск оценивается путем сопоставления округленных значений возраста, уровня ОХС, артериального давления конкретного пациента с близким значением. Показатели проецируются на таблицу, и результат выражается в процентах. Величина выше 5% расценивается, как высокий риск и требует медикаментозного вмешательства.

Система SCORE вошла в версию Европейских руководящих принципов профилактики ССЗ, выпущенную Third Joint Task Force of European and других Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice в 2003 году. Лица с очень высоким, высоким и умеренным риском по таблице SCORE нуждаются в проведении активных профилактических и лечебных мероприятий. При этом прогнозирование развития ССЗ и их осложнений – первый этап профилактики этой патологии, позволяющий выработать индивидуальную тактику ведения пациента по коррекции факторов риска, при этом таблица предназначена для оценки риска у лиц без клинических проявлений ИБС и других ССЗ [13].

С учетом результатов исследования INTERHEART, свидетельствующих о значимости в оценке риска развития ИМ отношения АпоВ/АпоА1, **целью настоящей работы** явилось исследование современных биохимических маркеров вероятных осложнений ССЗ и риска SCORE у жителей Алтайского края.

Материалы и методы исследования. На базе КГБУЗ Диагностический центр Алтайского края были обследованы 131 мужчина и 115 женщин – жителей Алтайского края в возрасте от 32 до 73 лет. Обследованные были разделены на возрастные группы: 30–39 лет, 40–49 лет, 50–59 лет, 60 лет и старше.

Для выявления места жительства, пола, возраста, роста, веса и статуса курения пациентов проводили их анкетирование. Кроме того определяли АД, уровни ОХС и биохимических маркеров ССО – АпоА1 и АпоВ с расчетом их соотношения.

Аполипопротеин А1 и Аполипопротеин В определяли иммунотурбидиметрическим методом наборами реагентов Roshe ферментативным колориметрическим методом на аналитической биохимической платформе Modular SWA (Roshe). Референтные значения АпоА1: мужчины – 104–202 мг/л, женщины – 108–225 мг/л. Референтные значения АпоВ: мужчины – 66–133 мг/л, женщины – 60–117 мг/л. Используя специально разработанную компьютерную программу, рассчитывали риск инфаркта миокарда (ИМ) в зависимости от соотношения АпоВ/АпоА1 (таблица 1).

В связи с тем, что необходим скрининг по факторам риска значительных групп населения было разработано несколько компьютерных программ, которые являясь аналогом табличного варианта SCORE, позволяют точнее и быстрее определять уровень риска, хранить данные в базе, повысить приверженность пациентов к профилактическим

вмешательствам и др. Так для ускорения определения риска, хранения результатов в общей базе данных была разработана компьютерная программа «SCORE_Altay» – «Определение коронарного риска рискометром SCORE_Altay» (2007, свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2007610057). В дальнейшем была подготовлена версия программы для Диагностического центра Алтайского края с целью определения риска во время дополнительной диспансеризации населения: «Программа расчета риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (RISK DCAK)» (2010, №2010616406).

Таблица 1 – Риск инфаркта миокарда в зависимости от величины соотношения АпоА1/АпоВ [8]

Риск инфаркта миокарда	Величина соотношения АпоА1/АпоВ	
	Мужчины	Женщины
Низкий	<0,7	<0,6
Средний	0,7–0,9	0,6–0,8
Высокий	>0,9	>0,8

Полученные данные статистически обработали с использованием пакета программ Microsoft Office Excel. Определяли средние значения и ошибки средних значений исследуемых переменных ($M \pm m$). Для выявления достоверных различий между средними значениями показателей использовали t-критерий Стьюдента, достоверность различий оценивали при $p < 0,05$.

Результаты. Анализ уровня АпоА1 у мужчин разных возрастных групп не выявил статистически значимых изменений данного показателя с возрастом (рис. 1). Уровень АпоА1 у мужчин в возрасте 30–39 лет составляет $199,71 \pm 6,07$ мг/дл, а в возрасте старше 70 лет он равен $204,33 \pm 4,00$ мг/дл. У женщин возрастные изменения также оказались статистически незначимы. Наибольший уровень АпоА1 у женщин отмечен в возрасте 60–69 лет – $234,09 \pm 3,73$ мг/дл.

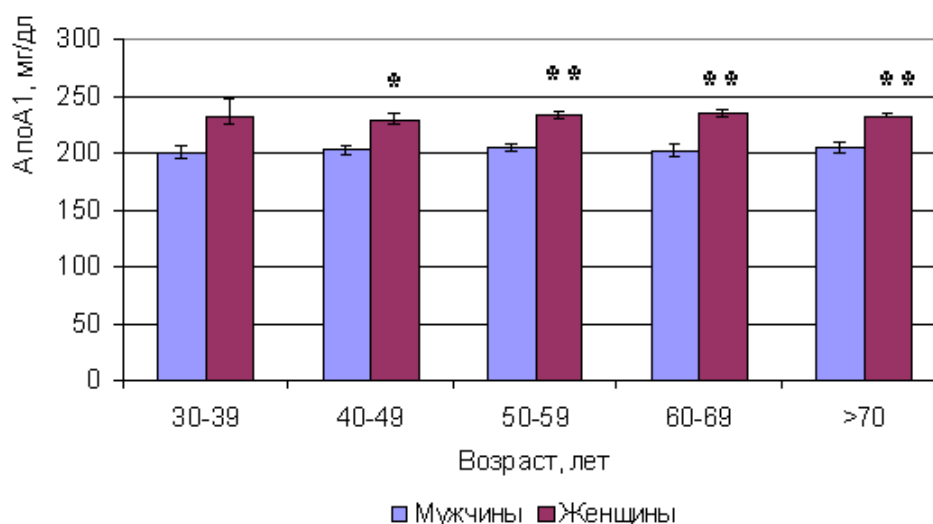


Рисунок 1. Содержание аполипопротеина А1 у обследованных мужчин и женщин (различия достоверны между мужчинами и женщинами одной возрастной группы: * – при $p < 0,01$; ** – при $p < 0,001$)

Содержание АпоА1 практически во всех группах женщин было достоверно выше, чем у мужчин ($p < 0,01$; $p < 0,001$). Только в возрастной группе 30–39 лет различия оказались не достоверны, уровень АпоА1 у мужчин составил $199,71 \pm 6,07$ мг/дл, у женщин – $230,67 \pm 15,03$ мг/дл ($p > 0,05$).

При анализе уровня АпоВ четкой закономерности возрастных изменений ни у мужчин, ни у женщин выявлено не было (таблица 2). Оказалось, что у мужчин в возрасте 50–59 лет уровень АпоВ был достоверно ниже ($p < 0,001$), чем в возрасте 40–49 лет. А в возрастной группе 60–69 лет содержание АпоВ достоверно выше ($p < 0,001$), чем в возрасте 50–59 лет ($139,44 \pm 3,71$ и $107,92 \pm 2,62$ мг/дл, соответственно).

У женщин 40–49 и 50–59 лет значения АпоВ достоверно выше, чем в других возрастных группах ($p < 0,001$). В возрасте 40–49 лет уровень данного аполипопротеина равен $113,44 \pm 5,36$ мг/дл, а в возрастной группе 50–59 лет – $138,19 \pm 2,06$ мг/дл. У лиц старше 59 лет содержание АпоВ достоверно снижалось. Так у женщин 60–69 лет оно составило $105,03 \pm 2,77$ мг/дл, а в группе лиц старше 70 лет – $99,30 \pm 5,36$ мг/дл (таблица 2).

Таблица 2 – Содержание аполипопротеина В у мужчин и женщин разных возрастных групп

Группа	Возраст	Средние значения АпоВ, мг/дл	
		Мужчины, n=131 всего	Женщины, n=115 всего
1	30–39 лет, n=10	$137,43 \pm 8,82^{###}$	$95,00 \pm 5,57$
2	40–49 лет, n=51	$141,86 \pm 2,88^{###}$	$113,44 \pm 5,36^{**}$
3	50–59 лет, n=111	$107,92 \pm 2,62^{fff}$	$138,19 \pm 2,06^{***, \text{£££}}$
4	60–69 лет, n=58	$139,44 \pm 3,71^{***, ###}$	$105,03 \pm 2,77^{fff}$
5	>70 лет, n=16	$132,67 \pm 9,14^{\#}$	$99,30 \pm 5,36$

Примечание:

fff – достоверно ниже, чем в предыдущей группе ($p < 0,001$)

** – достоверно выше, чем в предыдущей группе ($p < 0,05$)

*** – достоверно выше, чем в предыдущей группе ($p < 0,001$)

– различия достоверны между женщинами и мужчинами одной возрастной группы ($p < 0,01$)

– различия достоверны между женщинами и мужчинами одной возрастной группы ($p < 0,001$)

£££ – достоверно выше, чем у мужчин этой же возрастной группы ($p < 0,001$)

Сравнительный анализ содержания АпоВ у мужчин и женщин разных возрастов показал, что у мужчин уровень АпоВ достоверно выше ($p < 0,01$; $p < 0,001$), чем у женщин во всех возрастных группах за исключением возраста 50–59 лет (таблица 2). Так, например, в группе мужчин 30–39 лет уровень АпоВ составлял $137,43 \pm 8,82$ мг/дл, а у женщин этого же возраста – $95,00 \pm 5,57$ мг/дл ($p < 0,001$). В группе старше 70 лет уровень АпоВ у мужчин равен $132,67 \pm 9,14$, а у женщин – $99,30 \pm 5,36$ мг/дл, различия между этими значениями достоверны при $p < 0,01$. В возрастной группе 50–59 лет содержание АпоВ достоверно выше у женщин, чем у мужчин ($p < 0,001$).

Анализ значений коэффициента АпоВ/АпоА1 у мужчин достоверных возрастных изменений не выявил (рис. 2). Значения коэффициента АпоВ/АпоА1 у мужчин колебались в пределах $0,65 \pm 0,05$ – $0,71 \pm 0,03$ единиц. Анализ коэффициента АпоВ/АпоА1 у женщин выявил статистически значимое его увеличение только в возрастной группе 40–49 лет. Так в возрасте 30–39 лет соотношение АпоВ/АпоА1 равно $0,41 \pm 0,01$, а в возрасте 40–49 лет – $0,51 \pm 0,04$ ($p < 0,05$). Между другими возрастными группами различия оказались статистически не значимы.

Анализ коэффициента АпоВ/АпоА1 у мужчин и женщин разных возрастных групп выявил, что у мужчин значения данного показателя выше, чем у женщин во всех рассмотренных группах, причем в возрасте старше 70 лет при 1% уровне значимости ($p < 0,01$), а в остальных возрастных группах при $p < 0,001$. Так, в возрасте 30–39 лет коэффициент АпоВ/АпоА1 у мужчин составлял $0,70 \pm 0,05$ единиц, у женщин – $0,41 \pm 0,01$ ($p < 0,001$). В возрастной группе 60–69 лет получены следующие значения коэффициентов АпоВ/АпоА1: у мужчин – $0,71 \pm 0,03$; у женщин – $0,46 \pm 0,02$ ($p < 0,001$).

Сильная положительная корреляционная связь обнаружена между значениями АпоВ и коэффициента АпоВ/АпоА1 ($r=0,9$). Между значениями АпоА1 и АпоВ выявлена средняя

отрицательная корреляционная связь ($r=-0,6$). Сильные отрицательные корреляционные связи обнаружены между значениями АпоА1 и коэффициента АпоВ/АпоА1 ($r=-0,8$).

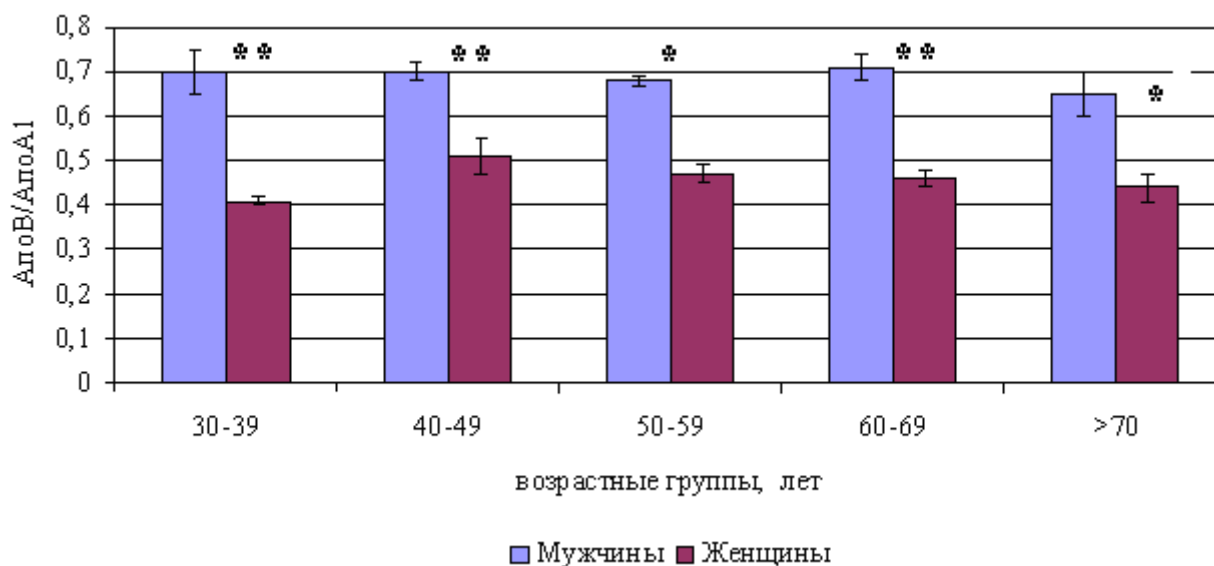


Рисунок 2. Коэффициент АпоВ/АпоА1 у мужчин и женщин разного возраста

Анализ уровня аполипопротеина А1 (АпоА1) у мужчин в зависимости от риска ССО SCORE достоверных различий не выявил (таблица 3). Но, есть тенденция к тому, что с увеличением риска ССО SCORE уровень АпоА1 у них возрастает. Так, у мужчин с низким риском ССО SCORE уровень АпоА1 равен $198,00 \pm 6,66$ мг/дл, с высоким – $204,44 \pm 3,09$ мг/дл. Анализ уровня АпоА1 у женщин также не выявил статистически достоверных изменений данного показателя в зависимости от величины риска SCORE.

Сравнивая мужчин и женщин с разным уровнем риска, можно сказать, что уровень АпоА1 у мужчин существенно ниже, чем у женщин ($p < 0,001$). Так, если у мужчин с низким риском ССО SCORE уровень АпоА1 равен $198,00 \pm 6,66$ мг/дл, у женщин он составляет $237,36 \pm 5,53$ мг/дл ($p < 0,001$). У мужчин, имеющих средний риск ССО SCORE уровень АпоА1 равен $201,88 \pm 1,95$ мг/дл, у женщин – $230,53 \pm 2,35$ мг/дл ($p < 0,001$). В группе с высоким риском ССО SCORE мужчины имеют уровень АпоА1, равный $204,44 \pm 3,09$ мг/дл, у женщин он достигает $237,19 \pm 4,68$ мг/дл ($p < 0,001$).

Таблица 3 – Содержание аполипопротеинов А1 и В у мужчин и женщин с разным риском сердечно-сосудистых осложнений SCORE

№	Риск ССО SCORE	АпоА1, мг/дл		АпоВ, мг/дл	
		Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины
1	Низкий риск, n=14	$198,00 \pm 6,66^{###}$	$237,36 \pm 5,53$	$142,00 \pm 9,07^{\#}$	$103,55 \pm 5,30$
2	Средний риск, n=150	$201,88 \pm 1,95^{###}$	$230,53 \pm 2,35$	$139,73 \pm 2,14^{###}$	$108,11 \pm 2,01$
3	Высокий риск, n=82	$204,44 \pm 3,09^{###}$	$237,19 \pm 4,68$	$138,30 \pm 2,20^{###}$	$103,19 \pm 4,21$

Примечание: ### – различия достоверны между мужчинами и женщинами одной группы ($p < 0,001$)

Примечание: Различия достоверны между мужчинами и женщинами одной группы: # – $p < 0,01$; ### – $p < 0,001$.

По содержанию АпоВ у мужчин и женщин с разным риском ССО SCORE достоверных различий также не выявлено. Однако существенные различия все же были обнаружены между мужчинами и женщинами в каждой группе риска ($p < 0,01$; $p < 0,001$). Оказалось, что у мужчин уровень АпоВ выше, чем у женщин (таблица 3).

Достоверных различий по значению коэффициента АпоВ/АпоА1 в зависимости от величины риска ССО SCORE не наблюдалось ни у женщин, ни у мужчин. Хотя у мужчин есть тенденция к снижению коэффициента АпоВ/АпоА1, в то время как у женщин никакой закономерности в изменении данного показателя не выявлено (таблица 4).

Таблица 4 - Значения коэффициента АпоВ/АпоА1 у мужчин и женщин с разным риском сердечно-сосудистых осложнений SCORE

№	Риск ССО SCORE	АпоВ/АпоА1	
		Мужчины	Женщины
1	Низкий риск, n=14	0,72±0,07 [#]	0,44±0,02
2	Средний риск, n=150	0,70±0,01 ^{###}	0,48±0,01
3	Высокий риск, n=82	0,69±0,02 ^{###}	0,44±0,03

Примечание: Различия достоверны между мужчинами и женщинами одной группы: # – $p < 0,01$; ### – $p < 0,001$.

Сравнительный анализ значений коэффициента АпоВ/АпоА1 у мужчин и женщин из групп с разным риском ССО SCORE показал, что у мужчин величина анализируемого соотношения во всех группах достоверно выше, чем у женщин. Так, например, у мужчин с низким риском ССО SCORE коэффициент АпоВ/АпоА1 равен 0,72±0,07, а у женщин с таким же риском SCORE – 0,44±0,02 ($p < 0,01$). Значение коэффициента АпоВ/АпоА1 в группе мужчин со средним риском ССО SCORE – 0,70±0,01, у женщин – 0,48±0,01 ($p < 0,001$). В группе с высоким риском ССО SCORE значения коэффициентов АпоВ/АпоА1 следующие: 0,69±0,02 у мужчин и 0,44±0,03 у женщин ($p < 0,001$). Между риском ССО SCORE и уровнем АпоА1 были выявлены слабые отрицательные корреляционные связи ($r = -0,2$), а между риском ССО и значениями АпоВ слабые положительные связи ($r = 0,2$).

Заключение. Таким образом, анализ современных биохимических маркеров вероятных осложнений сердечно-сосудистых заболеваний показал, что между мужчинами и женщинами достоверные различия существуют по всем анализируемым показателям: содержание АпоВ, коэффициент АпоВ/АпоА1 у мужчин значительно выше, а содержание АпоА1 – достоверно ниже, чем у женщин. Содержание маркеров возможных ССО у мужчин и женщин с разным уровнем риска SCORE достоверно различается. Наибольшее значение коэффициента АпоВ/АпоА1 у мужчин наблюдается в группе лиц с низким риском ССО SCORE, а у женщин – со средним риском.

Библиографический список

1. Чазова И.Е., Ощепкова Е.В. Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями: проблемы и пути их решения на современном этапе // Вестник Росздравнадзора. – 2015. – №5. – С. 7–11.
2. Бойцов С.А., Самородская И.В. Факторы, влияющие на показатели смертности и ожидаемую продолжительность жизни // Аналитический вестник. – 2015. –

- №44(597). – С. 19–42.
3. Вишневецкий А.Г., Андреев Е.М., Тимонин С.А.. Смертность от болезней системы кровообращения и продолжительность жизни в России // Демографическое обозрение. – 2016. – №3(1). – С. 6–34.
 4. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Проблемы сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации и возможности их решения // Российский кардиологический журнал. – 2000. – №4. – С. 7–11.
 5. Тожиев М.С., Шестов Д.Б., Воробьев А.М. и др. Распространенность сердечно-сосудистых заболеваний, факторы риска, эффективность многофакторной профилактики // Здравоохранение Российской Федерации. – 2000. – №3. – С. 6–9.
 6. Павликова Е.П. Роль модифицируемых факторов риска в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний // Аналитический вестник. – 2015. – №44(597). – С. 56–59.
 7. Корякин А.М., Дадыка И.В., Епифанцева Н.Н., Горбатовский Я.А., Харингсон Л.Г., Ятманова Л.М. и др. С-реактивный белок и другие белки острой фазы воспаления у больных хроническим алкоголизмом // Сибирский медицинский журнал. – 2007. – №22(2). – С. 38–39.
 8. Sung K.C., Ryu S, Wild S.H. et al. An increased high-density lipoprotein cholesterol/apolipoprotein A-I ratio is associated with increased cardiovascular and all-cause mortality // Heart. – 2015. – Vol.101. – P. 553–558.
 9. Kaneva A.M., Potolitsyna N.N., Bojko E.R., Odland J.Ø. The Apolipoprotein B/Apolipoprotein A-I Ratio as a Potential Marker of Plasma Atherogenicity // Disease Markers. – 2015. – Vol.1. – P. 13.
 10. Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S., Dans T., Avezum A., Lanas F., et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study // Lancet. – 2004. – №364(9438). – P.937–52.
 11. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III) // JAMA. – 2001. – №285(19). – P.2486–97.
 12. Conroy R.M., Pyorala K., Fitzgerald A.P., Sans S., Menotti A., De backer G. et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project // Eur Heart J. – 2003. – №24(11). – P. 987–1003.
 13. Бойцов С.А., Карпов Ю.А., Кухарчук В.В., Рогоза А.Н., Балахонова Т.В., Уразалина С.Ж. и др. Проблемы выявления лиц с высоким сердечно-сосудистым риском и возможные пути их решения (часть 1) // Атеросклероз и дислипидемии. – 2010. – №1. – С.8–15.