

Является ли уровень холестерина в крови независимым фактором сердечно-сосудистого риска?

В.В. Братусь, Т.В. Талаева, В.А. Шумаков

ГУ «Национальный научный центр "Институт кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеско" НАМН Украины», Киев

Идентификация факторов риска, позволяющих наиболее адекватно оценить угрозу развития патологических состояний, является одной из важнейших задач профилактической медицины. Это позволяет проводить своевременную диагностику, определять характер и объем необходимых корригирующих вмешательств, оценивать эффективность их применения. Особое значение имеет верификация факторов сердечно-сосудистого риска, так как среди более 200 факторов, описанных к настоящему времени, пока не выделены наиболее информативные и достоверные. Показано, что даже гиперхолестеринемия, которую многие исследователи рассматривали и продолжают рассматривать как причину развития ишемической болезни сердца и основную мишень для терапевтических и фармакологических вмешательств, отмечается у больных, перенесших инфаркт миокарда, не более чем в 50 % случаев.

Цель работы – определить роль важнейших факторов атерогенеза в развитии сосудистого поражения и возможность их использования в качестве факторов риска у больных остеоартрозом.

Материал и методы. Исследование проведено с участием лиц с остеоартрозом, для которых характерно ускоренное развитие сердечно-сосудистой патологии, повышенная тяжесть течения и частота развития конечных точек. Факторы риска идентифицировали относительно наличия и выраженности сосудистого структурно-функционального ремоделирования с помощью парного и многофакторного корреляционного анализа.

Результаты. Установлено, что наиболее сильная и прямая зависимость с сосудистым поражением была характерна для системного воспаления и активности ренин-ангиотензиновой системы, в сильной корреляционной связи с ремоделированием сосудов были также показатели изменений профиля липопротеинов крови (отношение триглицериды/холестерин липопротеинов высокой плотности и апоВ/апоА-1), показатели изменений их качественных характеристик (атерогенной и иммуногенной модификации) и изменений метаболизма глюкозы. Однако связь сосудистого поражения с этими показателями значительно ослаблялась или утрачивалась после учета выраженности системного воспаления, что свидетельствовало о ее опосредованном характере. В то же время, такой традиционно используемый показатель, как содержание холестерина липопротеинов низкой плотности, не коррелировал с выраженностью сосудистого поражения, а его связь с содержанием общего холестерина обнаруживалась только при высокой интенсивности воспаления.

Выводы. Данные свидетельствуют о том, что основой для определения уровня сердечно-сосудистого риска может стать только углубленный многогранный анализ биохимических изменений крови.

Ключевые слова: атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, патогенез, факторы риска, системный метаболизм, воспаление.

Представление о гиперхолестеринемии (ГХЕ) как ведущем механизме патогенеза атеросклероза существенно утвердилось после появления и широкого внедрения в клиническую кардиологическую практику статинов, когда сложилось мнение о том, что «война с ишемической болезнью сердца (ИБС) уже выиграна». Установлена выраженная кардиопротекторная эффективность статинов, которая определялась

их холестерин-корригирующим действием, и риск развития конечных точек уменьшался в течение 5 лет наблюдения примерно на 20 % на каждый 1 ммоль/л (38 мг/дл) снижения уровня холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) [4].

Однако результаты ряда последующих исследований свидетельствуют о том, что, несмотря на высокую холестеринснижающую

эффективность статинов, примерно в 70 % случаев сохранялся высокий риск развития конечных кардиальных точек [20, 24]. В популяции Лондона при 7-летнем наблюдении применение статинов сочеталось со снижением смертности от ИБС примерно на 1/3, но в остальных 2/3 случаев риск развития сердечно-сосудистой летальности оставался высоким [7]. Помимо этого, в исследовании JUPITER (Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin), включавшем более чем 17 000 лиц без клинических признаков ИБС, содержанием С-реактивного протеина (С-РП) более 2 мг/л и уровнем ХС ЛПНП ниже 130 мг/дл, риск развития первого сердечно-сосудистого явления после применения статинов уменьшился более чем на 40 %, однако главным образом – за счет противовоспалительного эффекта [17, 18].

В последние годы установлено, что предназначение липопротеинов крови не ограничивается их транспортной функцией и включает участие в ряде общих реакций организма. Так, липопротеины являются частью антиоксидантной системы, что обусловлено наличием в фосфолипидном слое их оболочки ненасыщенных жирных кислот, выполняющих роль ловушки свободных радикалов. По способности оказывать антиоксидантное действие доминируют липопротеины высокой плотности (ЛПВП), но это свойство характерно также для ЛПНП и для липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП). Однако в процессе этой реакции липопротеины модифицируются, приобретают свойства инородных тел и захватываются макрофагами как через скавенджер-рецепторы (SRA, CD36), так и в составе иммунных комплексов [9]. В макрофагах липопротеины подвергаются процессированию с высвобождением свободного ХС, который переносится на ЛПВП или апоА-1 с помощью АТФ-зависимых переносчиков (соответственно ABCA-1 и ABCG-1) [23]. Благодаря существованию этого пути оттока ХС от макрофагов они способны выполнять скавенджерную функцию по отношению к модифицированным липопротеинам и предупреждать их атерогенное действие.

Однако в процессе реализации этих эффектов липопротеины модифицируются и теряют сродство с соответствующими рецепторами, через которые осуществляется их удаление из крови с последующей утилизацией. Посред-

ством связывания со специфическими скавенджер-рецепторами на эндотелиоцитах (LOX-1) и макрофагах (SR-A) модифицированные липопротеины активируют эти клетки и стимулируют усиленную продукцию ими провоспалительных цитокинов, приводят к развитию как локального, так и системного воспаления [14, 21]. Помимо этого, модифицированные липопротеины приобретают свойства инородных тел, которые захватываются клетками макрофагального ряда и накапливаются в субэндотелиальном пространстве как внутриклеточно в макрофагах, так и в непосредственной связи с внеклеточным матриксом, к которому обладают значительным сродством, вызывая развитие аутоиммунного ответа [10, 11]. Этот процесс длительное время имеет обратимый характер, и ХС, накопившийся в сосудистой стенке, удаляется из нее с помощью механизмов обратного транспорта [12]. При активации клетки эндотелия и воспалительные клетки крови экспрессируют молекулы адгезии с последующей адгезией и миграцией этих клеток, прежде всего моноцитов, в сосудистую стенку с развитием в ней воспаления. Это объясняет, почему при низкой интенсивности воспаления повышение уровня ХС в крови может оказывать даже защитное действие, тогда как при воспалении высокой градации система обратного транспорта ХС от макрофагов оказывается несостоятельной, модифицированные липопротеины накапливаются в макрофагах, приводя к образованию пенистых клеток, усиливая воспаление в сосудистой стенке и ее повреждение.

Помимо этого, ХС является одним из наиболее мощных активаторов клеток иммунной системы, особенно макрофагов. Предполагают, что перенаправление обратного транспорта ХС при воспалении к иммунокомпетентным клеткам способствует выживаемости организма. Так, мыши с генетическим дефицитом рецепторов ЛПНП и выраженной ГХЕ характеризуются высокой резистентностью к фатальной инфекции, а у лиц пожилого возраста с уровнем общего ХС выше 6,5 ммоль/л риск летального исхода при инфекциях снижен на 50 %. Установлено, что при застойной сердечной недостаточности, независимо от ее этиологии, возраста больного, фракции выброса левого желудочка и толерантности к физической нагрузке, основным предиктором выживаемости является содержание общего ХС в сыворотке. Его уровень ниже

5,2 ммоль/л сочетался с резким увеличением летальности на протяжении 12 мес; выживаемость возрастала на 25 % на каждый 1 ммоль/л повышения уровня общего ХС и составляла 92 % на протяжении 1 года наблюдения при уровне ХС выше 5,2 ммоль/л и 75 % – ниже этого значения; после 3 лет – соответственно 72 и 50 %. Наличие избыточной массы тела и увеличенное содержание липидов в крови также способствовали возрастанию выживаемости. Аналогичная зависимость отмечена у больных с острым инфарктом миокарда (ИМ) [13].

Помимо этого, продолжающееся прогрессирование атеросклероза даже при достижении нормального уровня ХС свидетельствует о том, что атерогенез определяется не только ГХЕ, но и другими факторами, обладающими проатерогенным действием [19]. Это означает, что более целесообразно дополнительно воздействовать на другие сопутствующие механизмы атерогенеза, чем только сохранять гипохолестеринемическую направленность терапии и придавать ей агрессивный характер.

Тем не менее, сторонники традиционных взглядов и в настоящее время отстаивают необходимость ориентироваться на холестериноснижающую терапию, но в более агрессивной форме, и максимально возможное снижение уровня ХС в крови рассматривается как единственно возможный принцип повышения эффективности лечения больных с ИБС.

В последние годы значимость ГХЕ как ведущего фактора атерогенеза и фактора высокого риска ИБС неоднократно ставилась под сомнение. В ряде крупных клинических и эпидемиологических исследований показано, что выраженные клинические проявления атеросклероза и даже развитие острого коронарного синдрома более чем в 50 % случаев отмечаются на фоне нормального или незначительно увеличенного содержания ХС в крови [16, 22], а проведение липидокорректирующей терапии статинами оказывает кардиопротекторное действие вне влияния на уровень ХС [3]. В ряде исследований показано также, что патогенез атеросклероза нельзя свести только к действию ГХЕ без учета ряда сопутствующих изменений метаболизма липидов и липопротеинов крови, которые оказывают независимое атерогенное действие. В одном из крупных метаанализов показано, что кардиопротекторный эффект снижения уровня ХС ЛПНП и повышения – ХС ЛПВП имеет стати-

стически независимый характер, и возрастание содержания ХС ЛПВП на 30 % в сочетании с уменьшением содержания ХС ЛПНП на 40 % приводит к уменьшению риска развития сердечно-сосудистых проявлений на 70 % [6].

В исследовании Treating to New Targets (TNT) установлено также существенное влияние уровня ХС ЛПВП на риск развития основных кардиальных явлений (кардиальная смерть, нефатальный ИМ, остановка сердца, инсульт) у лиц с ИБС, принимающих статины. Показано, что у пациентов с уровнем ХС ЛПНП ниже 1,8 ммоль/л (70 мг/дл), пациенты в верхнем квинтиле содержания ХС ЛПВП характеризовались статистически значимо меньшим уровнем риска, чем в нижнем [5]. В другом исследовании показано, что высокое содержание ХС ЛПВП сочеталось со снижением на 10 % риска отрицательных кардиальных явлений [8] и на 15 % – инсульта [2], независимо от наличия ГХЕ или применения статинов. Эффект повышения уровня ХС ЛПВП установлен и в недавно проведенном проспективном исследовании, в котором возрастание содержания в крови ХС ЛПВП на протяжении 7 лет наблюдения сочеталось с уменьшением смертности от ИБС на 40 % в общей когорте и на 31 % – у лиц без предшествовавшей ИБС [7].

Неоднократно показано, что снижение уровня триглицеридов (ТГ) у пациентов с ИБС также сочетается со значительным уменьшением риска развития конечных точек. В недавно проведенном исследовании у 4162 пациентов с ИБС отмечено уменьшение комбинированной конечной точки (кардиальная смерть, ИМ, острый коронарный синдром) на 1,5 % на каждые 10 мг/дл (0,11 ммоль/л) уменьшения содержания ТГ в крови после учета изменений содержания ХС ЛПНП [15].

Особое внимание в патогенезе атеросклероза в последнее время уделяется системному воспалению, которое способно инициировать развитие практически всех проатерогенных метаболических нарушений, включая появление модифицированных форм липопротеинов, а также инсулинорезистентность с последующими изменениями обмена липидов и углеводов. Поэтому как первичная, так и вторичная профилактика атеросклероза возможна только при адекватной коррекции всех или хотя бы большинства его патогенетических факторов, а не только ГХЕ. Попытка оказать влияние на атерогенез только путем терапии, направленной на

максимально возможное снижение уровня ХС в крови без учета других патогенетических факторов едва ли может рассматриваться как достаточно патогенетически обоснованная и перспективная. Все это обуславливает необходимость определения патогенетической значимости различных факторов, лежащих в основе атерогенеза, и возможности их использования в роли факторов сердечно-сосудистого риска с целью ранней доклинической диагностики ИБС и своевременного проведения адекватных корректирующих вмешательств.

Актуальность данного исследования обусловлена значимостью системного воспаления в патогенезе атеросклероза и высокой распространенностью сердечно-сосудистой патологии у больных с системными ревматическими заболеваниями.

Цель работы – определить роль важнейших факторов атерогенеза в развитии сосудистого поражения и возможность их использования в качестве факторов риска у больных остеоартрозом.

Материал и методы

В исследование были включены 83 больных остеоартрозом (ОА) в состоянии ремиссии, на ранних стадиях развития и без клинических признаков сердечно-сосудистой патологии. Все больные находились на лечении в отделении некоронарных заболеваний сердца и ревматологии ННЦ «Институт кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеско НАМН Украины» в период 2011–2014 гг.

У всех больных определяли активность воспаления по содержанию в крови С-РП. С помощью доплер-эхокардиографии исследовали характер функционального и структурного ремоделирования как магистральных, так и периферических сосудов (выраженность эндотелийзависимого расслабления (ЭЗР), реактивной гиперемии (РГ) и систолического кровотока в плечевой артерии при проведении манжеточной пробы, толщина комплекса интима – медиа сонной артерии (КИМ СА), лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ)).

Для определения характера нарушений системного метаболизма исследовали содержание и спектр липидов и липопротеинов крови. О выраженности проатерогенного потенциала крови судили по индексу атерогенности (ИА – отношение ТГ/ХС ЛПВП), содержанию в плазме

крови модифицированных ЛПНП и ЛПОНП, которое определяли посредством биотестирования с применением мышинных макрофагов, отношения апоВ/апоА-1. Содержание ХС и ТГ в циркулирующих иммунных комплексах (ЦИК) использовали как показатель иммуногенной модификации соответственно ЛПНП и ЛПОНП и их включения в ЦИК в качестве аутоантигенов. О характере нарушений обмена углеводов судили по содержанию в плазме крови глюкозы и гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}). Активность ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) в плазме крови рассматривали как показатель активности ренин-ангиотензиновой системы.

Проведена обзорная статистическая обработка полученных данных, а также парный и многофакторный корреляционные анализы с использованием пакетов анализа Excel (2003) и Statistica (2005). Детально использованные методические подходы описаны в ранее опубликованной работе [1].

Результаты и их обсуждение

Полученные данные свидетельствуют о закономерном наличии у обследованных больных ОА признаков структурного и функционального ремоделирования артериальных сосудов. Эти изменения развивались уже на ранних стадиях формирования основного процесса, протекали бессимптомно. Основной особенностью отмеченных изменений был генерализованный характер поражения с вовлечением как центральных, так и периферических артериальных сосудов и сосудов системы микроциркуляции. Так, показатель толщины КИМ СА был увеличен на 15 % (до 0,95 мм при норме 0,82 мм, $P < 0,05$), величина ЭЗР плечевой артерии при манжеточной пробе уменьшилась практически вдвое (до 6,39 % при норме 12,18 %, $P < 0,001$), отражая наличие выраженной дисфункции эндотелия. Пиковая скорость систолического кровотока ($V_{ps} 0$) в плечевой артерии была меньше нормальной на 13 % ($P < 0,05$), что свидетельствовало о возрастании сопротивления в дистальных отделах артериальной сети верхних конечностей. Это сочеталось с частичным исчерпанием ее расширительного резерва, что проявлялось уменьшением на 18 % (от 243 % до 200 %, $P < 0,05$) величины прироста скорости кровотока при РГ после проведения манжеточной пробы. На 18 % ($P < 0,05$), хотя и в пределах нормального

диапазона, уменьшилось значение ЛПИ, что свидетельствовало о возрастании жесткости стенки артериальных сосудов в этом отделе. В то же время, наличие атеросклеротических бляшек в сонной артерии отмечено только в единичных случаях.

Как и в ряде опубликованных ранее работ, ремоделирование артериальных сосудов у лиц с ОА сочеталось с наличием закономерных и достаточно выраженных нарушений обмена липидов и липопротеинов крови. Отмечено отчетливое (на 25 %, $P < 0,01$) повышение уровня в плазме крови общего ХС, на 27 % увеличилось содержание в крови ХС ЛПНП ($P < 0,02$), еще более отчетливо – на 86 % ($P < 0,001$) – повысился уровень ХС ЛПОНП в сочетании со снижением уровня ХС ЛПВП на 30 % ($P < 0,01$). Эти изменения имели выраженный проатерогенный характер, что подтверждалось возрастанием ИА (отношения ТГ/ХС ЛПВП) в 2,1 раза ($P < 0,001$), увеличением отношения апоВ/апоА-1 более чем в 2 раза ($P < 0,0001$).

Отмечено также значительное возрастание интенсивности модификации липопротеинов и увеличение содержания в плазме крови их продуктов, которые являются прямым фактором атерогенеза. Прирост концентрации в крови атерогенно модифицированных ЛПНП составил 107 % ($P < 0,001$), содержание модифицированных ЛПОНП возросло в 5,4 раза ($P < 0,05$). В еще большей степени была увеличена иммуногенная модификация этих классов липопротеинов с возрастанием содержания ЛПНП в ЦИК практически в 5 раз, ЛПОНП – в 5,5 раза.

При проведении парного корреляционно-анализа содержание в крови общего ХС имело сильную отрицательную корреляционную связь с показателями функционального сосудистого ремоделирования (скоростью кровотока в плечевой артерии, выраженностью ЭЗР плечевой артерии, РГ), положительную связь – с показателями модификации липопротеинов и интенсивностью воспаления и в меньшей степени коррелировало с показателями структурного сосудистого ремоделирования (толщиной стенки сонной артерии, ЛПИ). При этом содержание в крови ХС ЛПНП практически не коррелировало с активностью воспаления, показателями нарушений структуры и функции сосудистой стенки и с выраженностью модификации ЛПНП и ЛПОНП. В то же время, все исследованные показатели

сосудистого поражения, модификации липопротеинов, активности воспаления находились в сильной связи с содержанием в крови ХС ЛПОНП. Эти данные позволяют предположить, что связь между изменениями содержания в плазме крови общего ХС, нарушениями структурных и функциональных свойств сосудистой стенки и модификацией липопротеинов в значительно большей степени определяется увеличением содержания в крови ЛПОНП, чем ЛПНП.

Это положение подтверждается также данными многофакторного анализа, в котором зависимость между содержанием в плазме крови ЛПОНП и показателями структурно-функционального ремоделирования сосудистой стенки сохранялась при учете уровня общего ХС, что свидетельствовало о самостоятельном действии ЛПОНП, не определяющимся влиянием общего ХС. Помимо этого, зависимость между содержанием ЛПОНП и структурно-функциональными нарушениями сосудистой стенки сохранялась, хотя и в значительно ослабленном виде, после учета концентрации С-РП. Эти данные свидетельствуют о том, что возрастание содержания ЛПОНП в крови оказывает влияние на сосудистую стенку как непосредственно, так и через активацию сосудистого воспаления.

Отмеченные сосудистые нарушения, изменения содержания в крови липопротеинов и уровня их модификации у обследованных больных отмечались на фоне выраженного системного воспаления и повышения уровня С-РП в плазме крови в среднем в 4,7 раза (до 6,3 от 1,35 мг/л в норме, $P < 0,001$). Однако данные свидетельствуют, что эти изменения не просто сочетались, но были взаимосвязаны, и при распределении больных на две подгруппы с различной интенсивностью воспаления и средним содержанием С-РП в плазме крови на уровне 4,08 и 11,9 мг/л в подгруппе больных с более выраженным воспалением отмечены пропорционально более выраженные изменения исследованных показателей (*рисунок*).

Это положение подтверждается результатами парного корреляционно-анализа, которые свидетельствуют о существовании тесной связи между содержанием в крови С-РП и исследованными показателями структурных и функциональных изменений сосудистой стенки, модификации липопротеинов крови.

Характерно, что в подгруппе больных с менее выраженной активацией системного воспаления при проведении парного корреляционного анализа отсутствовала зависимость между содержанием ХС в плазме крови, показателями сосудистых нарушений и модификации липопротеинов, несмотря на повышение уровня ХС в среднем до 5,5 ммоль/л. В то же время, в подгруппе с выраженной активацией воспаления и более значимым повышением уровня ХС в плазме крови (в среднем до 7,1 ммоль/л), как и в целом в исследованном массиве больных, зависимость между содержанием ХС в крови, показателями структурных и функциональных сосудистых нарушений и модификации липопротеинов была сильной и статистически значимой.

Наличие выраженного системного воспаления у больных ОА сочеталось с нарушениями метаболизма не только липидов и липопротеинов, но и глюкозы. Ее содержание в крови было увеличено в среднем на 52 % (до 6,6 ммоль/л, $P < 0,01$), содержание HbA_{1c} – на 45 % (до 5,8 %,

$P < 0,01$). Выраженность прироста этих показателей также была значительно большей в подгруппе больных с высокой активностью системного воспаления.

Данные парного корреляционного анализа свидетельствовали о тесной связи между содержанием HbA_{1c} в плазме крови, показателями структурного и функционального ремоделирования сосудистой стенки, атерогенной и иммунотенной модификацией липопротеинов. Эта связь имела сильный статистически значимый характер, однако, в отличие от связи с общим ХС, несколько ослаблялась, но сохранялась статистически значимой на фоне менее выраженного воспаления.

При проведении многофакторного анализа зависимость между уровнем HbA_{1c} в плазме крови и показателями структурно-функциональной организации артериальных сосудов несколько ослаблялась, но сохранялась после учета содержания в плазме С-РП. Эти данные означают, что гипергликемия оказывает повреж-

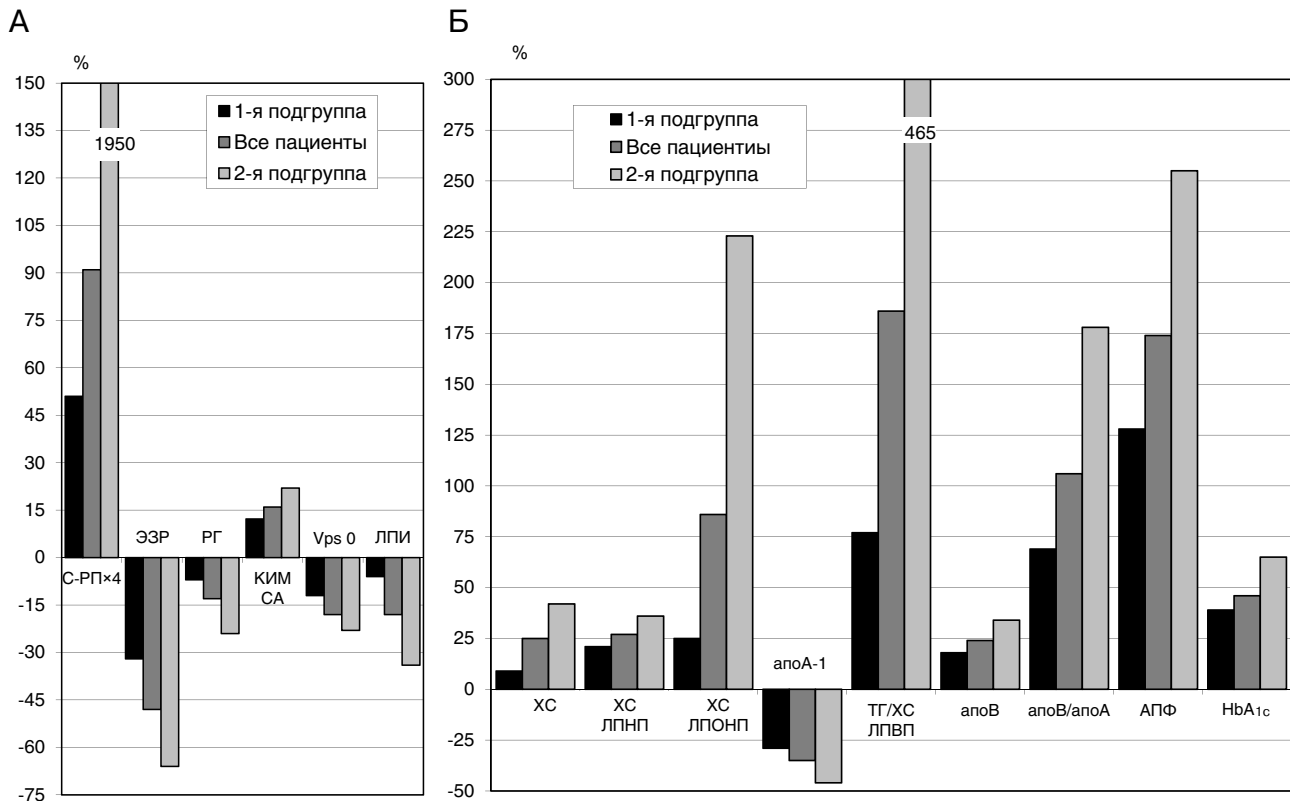


Рисунок. Сопоставление изменений исследованных показателей метаболизма липидов, липопротеинов и глюкозы (А), структурно-функционального состояния сосудистой стенки (Б) у лиц с остеоартрозом с низким (1-я подгруппа) и высоким (2-я подгруппа) уровнями воспаления (изменения выражены в процентах по отношению к нормальным значениям и статистически значимы).

дающее влияние на сосудистую стенку и способствует модификации липопротеинов как прямым путем, так и через активацию системного воспаления. В последние годы показано, что продукты гликоксидации белков крови (так называемые AGEs) ковалентно связываются с коллагеном сосудистой стенки, приводя к возрастанию ее жесткости. Помимо этого, они взаимодействуют со специфическими рецепторами (RAGE), приводя к активации ядерного фактора транскрипции κB и активации всего каскада воспалительного ответа.

Полученные данные свидетельствуют, что к числу достоверных и высокоинформативных показателей повышенного сердечно-сосудистого риска относятся ИА (отношение ТГ/ХС ЛПВП) и отношение апоВ/апоА-1, возрастание которых отражает наличие проатерогенных изменений спектра липопротеинов крови, хотя их связь со структурно-функциональным ремоделированием сосудистой стенки была резко ослабленной в подгруппе больных с низкой активностью системного воспаления.

В соответствии с полученными данными, высокодостоверным показателем повышенного сердечно-сосудистого риска у больных ОА является активация ренин-ангиотензиновой системы, о которой судили по активности АПФ. По результатам парного корреляционного анализа, активность АПФ находилась в сильной прямой связи с показателями структурного ремоделирования сосудистой стенки, обратной – с показателями ее функционального состояния, сильной прямой связи с интенсивностью атерогенной и иммуногенной модификации липопротеинов. Характерно, что эти связи отмечались как в целом массиве исследованных больных, так и в подгруппах лиц с высокой и низкой интенсивностью воспаления; они имели в значительной степени прямой независимый характер и сохранялись после учета содержания С-РП в плазме крови.

Таким образом, полученные в проведенном исследовании данные свидетельствуют о наличии у больных ОА на начальных этапах развития выраженного структурного и функционального сосудистого ремоделирования, которые можно рассматривать как свидетельство доклинического поражения сосудистой системы, в частности сосудистой системы сердца. Наиболее достоверными механизмами развития этих изменений и, таким образом, информативными

факторами повышенного сердечно-сосудистого риска в этих условиях являлись наличие и выраженность системного воспаления и связанных с ним нарушений метаболизма липидов и липопротеинов крови с повышением уровня ХС ЛПОНП в плазме крови, проатерогенными изменениями спектра липопротеинов, проявляющихся увеличением отношения ТГ/ХС ЛПВП, апоВ/апоА-1, а также изменениями метаболизма глюкозы с развитием гипергликемии и повышением уровня HbA_{1c} в плазме крови. В то же время, повышение уровня как общего ХС, так и модифицированных липопротеинов в плазме являлось индикатором повышенного риска только в сочетании со значительно повышенной активностью системного воспаления, тогда как увеличенное содержание ХС ЛПНП, которое традиционно рассматривается как ведущий патогенетический фактор атеросклероза, не коррелировало с наличием и выраженностью сосудистого поражения. Достоверным фактором риска развития сосудистых поражений у лиц с ОА являлась также повышенная активность АПФ.

Одним из механизмов, посредством которого системное воспаление действует как фактор сердечно-сосудистого риска, является способность его медиаторов, прежде всего фактора некроза опухоли α , интерлейкинов-1 и -6, вызывать инсулинорезистентность скелетных мышц, гепатоцитов и адипоцитов, способствовать повышению уровня в крови глюкозы и свободных жирных кислот, которые активируют моноциты/макрофаги посредством специфического связывания с TLR – рецепторами эндотоксина.

Показано, что одним из важнейших компонентов защитной реакции при системном воспалении является возрастание продукции ХС и ЛПОНП в печени; оно сочетается с угнетением липопротеинлипазы, уменьшением экспрессии В,Е-рецепторов гепатоцитами в результате усиленной экспрессии недавно идентифицированного ее ингибитора – протеина PCSK9. Это способствует накоплению в крови липопротеинов, прежде всего ЛПОНП, и обуславливает их активное участие в атерогенезе.

Еще одним путем реализации эффекта воспаления как фактора сердечно-сосудистого риска является его способность прямо активировать ренин-ангиотензиновую систему, так как ангиотензиноген – ее начальное звено, субстрат

для образования ангиотензина, является одним из белков острой фазы.

Все эти положения подтверждены в проведенном нами исследовании как полученными данными, так и результатом их обзорного, парного корреляционного и многофакторного анализа.

Однако все, о чем шла речь, имеет отношение к фактору сердечно-сосудистого риска, а не к риску развития атеросклероза. В настоящем исследовании, как и в ряде ранее проведенных работ, показано, что характер сосудистого поражения в условиях системного воспаления имеет существенные отличия от атеросклеротического поражения. Если при атеросклерозе страдают преимущественно крупные артерии – аорта, венечные и сонные артерии, а поражение имеет локальный характер в виде утолщения сосудистой стенки в типичных зонах за счет образования неоинтимы и ее васкуляризации, то сосудистое ремоделирование при воспалении имеет характер артериосклероза. Оно развивается за счет утолщения срединного гладкомышечного слоя, имеет диффузный характер и отмечается как в крупных магистральных, так и в мелких периферических мышечных артериях и даже в сосудах микроциркуляции. Основной причиной развития подобного поражения является действие медиаторов воспаления, и оно может возникать даже в отсутствие ГХЕ, а при ее наличии – вне связи с ней. Еще одной важнейшей особенностью сосудистого поражения на фоне воспаления является его быстрое развитие, тогда как в ряде исследований показано, что для развития истинного атеросклероза, даже на фоне выраженных традиционных факторов риска (таких как ГХЕ, гипертриглицеридемия), увеличенной концентрации в крови модифицированных липопротеинов, требуется не менее 8–10 лет. Это объясняет отсутствие зависимости между традиционными факторами атерогенеза и сосудистым поражением в условиях интенсивного системного воспаления на ранних его этапах. Однако это не означает, что ГХЕ не является обязательным компонентом атерогенеза и не может рассматриваться как фактор его повышенного риска в более отдаленные периоды развития процесса.

Литература

1. Коваленко В.Н., Талаева Т.В., Козлюк А.С., Братусь В.В. Влияние длительной системной энзимотерапии на уровень сердечно-сосудистого риска у больных с остеоартрозом // Укр. кардіол. журн.– 2016.– № 3.– С. 73–82.
2. Amarenco P., Labreuche J., Touboul P.-J. High-density lipoprotein-cholesterol and risk of stroke and carotid atherosclerosis: a systematic review // *Atherosclerosis*.– 2008.– Vol. 196.– P. 489–496.
3. Association between dyslipidemia and vascular events in patients treated with statins: Report from the UK General Practice Research Database // *Atherosclerosis*.– 2010.– Vol. 208.– P. 210–216.
4. Baigent C., Keech A., Kearney P.M. et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins // *Lancet*.– 2005.– Vol. 366.– P. 1267–1278.
5. Barter P., Gotto A.M., LaRosa J.C. et al. HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol, and cardiovascular events // *N. Engl. J. Med.*– 2007.– Vol. 357.– P. 1301–1310.
6. Bruckert E., Baccara-Dinet M., Eschwege E. Low HDL-cholesterol is common in European type 2 diabetic patients receiving treatment for dyslipidaemia: data from a pan-European survey // *Diabet. Med.*– 2007.– Vol. 24.– P. 388–391.
7. Clarke R., Emberson J.R., Parish S. et al. Cholesterol fractions and apolipoproteins as risk factors for heart disease mortality in older men // *Arch. Intern. Med.*– 2007.– Vol. 167.– P. 1373–1378.
8. de Goma E.M., Leeper N.J., Heidenreich P.A. Clinical significance of high-density lipoprotein cholesterol in patients with low low-density lipoprotein cholesterol // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2008.– Vol. 51.– P. 49–55.
9. Foks A.C., Lichtman A.H., Kuiper J. Treating Atherosclerosis With Regulatory T Cells // *ATVB*.– 2015.– Vol. 35.– P. 280–287.
10. Greaves D.R., Gordon S. Thematic review series: the immune system and atherogenesis. Recent insights into the biology of macrophage scavenger receptors // *J. Lipid Res.*– 2005.– Vol. 46.– P. 11–20.
11. Hedrick C.C. Lymphocytes in Atherosclerosis // *ATVB*.– 2015.– Vol. 35.– P. 253–257.
12. Hilgendorf I., Swirski F.K., Robbins C.S. Monocyte Fate in Atherosclerosis // *ATVB*.– 2015.– Vol. 35.– P. 272–279.
13. Kenchaiah S., Pocock S.J., Wang D. Body mass index and prognosis in patients with chronic heart failure: Insights from the candesartan in heart failure: assessment of reduction in mortality and morbidity (charm) program // *Circulation*.– 2007.– Vol. 116.– P. 627–636.
14. Lu J., Yang J.H., Burns A.R. et al. Mediation of electronegative low-density lipoprotein signaling by LOX-1: a possible mechanism of endothelial apoptosis // *Circ. Res.*– 2009.– Vol. 104.– P. 619–627.
15. Miller M., Cannon C.P., Murphy S.A. et al. Impact of triglyceride levels beyond low-density lipoprotein cholesterol after acute coronary syndrome in the PROVE IT-TIMI 22 trial // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2008.– Vol. 51.– P. 724–730.
16. Nilsson J., Hansson G.K. Autoimmunity in atherosclerosis: a protective response losing control? // *J. Intern. Med.*– 2008.– Vol. 263.– P. 464–478.
17. Puato M., Faggin E., Rattazzi M. et al. Atorvastatin reduces macrophage accumulation in atherosclerotic plaques: a comparison of a nonstatin-based regimen in patients undergoing carotid endarterectomy // *Stroke*.– 2010.– Vol. 41.– P. 1163–1168.
18. Ridker P.M. The JUPITER Trial. Results, Controversies, and Implications for Prevention // *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*.– 2009.– Vol. 2.– P. 279–285.

19. Rizos E., Mikhailidis D.P. Are high-density lipoprotein and triglyceride levels important in secondary prevention: impressions from the BIP and VA-HIT trials // *Int. J. Cardiol.*– 2002.– Vol. 82.– P. 199–207.
20. Shah P.K., Kaul S., Nilsson J. et al. Exploiting the vascular protective effects of high-density lipoprotein and its apolipoproteins: an idea whose time for testing is coming, part I // *Circulation.*– 2001.– Vol. 104.– P. 2376–2383.
21. Tang D., Lu J., Walterscheid J.P. et al. Electronegative LDL circulating in smokers impairs endothelial progenitor cell differentiation by inhibiting Akt phosphorylation via LOX-1 // *J. Lipid Res.*– 2008.– Vol. 49.– P. 33–47.
22. Tsiantoulas D., Sage A.P., Mallat Z., Binder C.J. Targeting B Cells in Atherosclerosis. Closing the Gap From Bench to Bedside // *ATVB.*– 2015.– Vol. 35.– P. 286–302.
23. Van Eck M., Van Berkel T.J.C. ATP-Binding Cassette Transporter A1 in Lipoprotein Metabolism and Atherosclerosis. A New Piece of the Complex Puzzle // *ATVB.*– 2013.– Vol. 33.– P. 2281–2283.
24. Van Ganse E., Laforest L., Burke T. et al. Mixed dyslipidemia among patients using lipid-lowering therapy in French general practice: an observational study // *Clin. Ther.*– 2007.– Vol. 29.– P. 1671–1681.

Надійшла 15.07.2016 р.

Чи є рівень холестерину в крові незалежним чинником серцево-судинного ризику?

В.В. Братусь, Т.В. Талаєва, В.О. Шумаков

ДУ «Національний науковий центр "Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска" НАМН України», Київ

Ідентифікація чинників ризику, що дозволяють найбільш адекватно оцінити загрозу розвитку патологічних станів, є одним з найважливіших завдань профілактичної медицини. Це дає змогу проводити своєчасну діагностику, визначити характер і обсяг необхідних корекційних втручань, оцінювати ефективність їх застосування. Особливе значення має верифікація чинників серцево-судинного ризику, оскільки серед більш як 200 факторів, встановлених на теперішній час, ще не виділено найбільш інформативні й вірогідні. Показано, що навіть гіперхолестеринемія, яку багато дослідників розглядали і продовжують розглядати як причину розвитку ішемічної хвороби серця та як головну мішень для терапевтичних і фармакологічних втручань, спостерігається у хворих, які перенесли інфаркт міокарда, не більше як у 50 % випадків.

Мета роботи – визначити роль найважливіших чинників атерогенезу в розвитку судинного ураження і можливості їх використання як чинників ризику у хворих на остеоартроз.

Матеріал і методи. Дослідження проведено за участю пацієнтів з остеоартрозом, для яких характерний прискорений розвиток серцево-судинної патології, підвищені тяжкість її перебігу та частота розвитку кінцевих точок. Чинники серцево-судинного ризику ідентифікували щодо наявності та вираження судинного структурно-функціонального ремоделювання за допомогою парного та багатфакторного кореляційного аналізу.

Результати. Встановлено, що найбільш сильна та пряма залежність із судинним ураженням була характерна для системного запалення та активності ренін-ангіотензинової системи, сильну кореляційну залежність з ремоделюванням судин мали також показники змін профілю ліпопротеїнів крові (відношення тригліцериди / холестерин ліпопротеїнів високої щільності та апоВ/апоА-1), змін їх якісних характеристик (атерогенної та імуногенної модифікації) та змін метаболізму глюкози. Проте зв'язок судинного ураження з цими показниками значно послаблювався або втрачався після врахування ступеня вираження системного запалення, що свідчило про його опосередкований характер. Водночас такий традиційний показник, як вміст у крові холестерину ліпопротеїнів низької щільності, не залежав від ступеня вираження судинного ураження, а зв'язок останнього із вмістом загального холестерину відзначено тільки при високій інтенсивності запалення.

Висновки. Отримані дані свідчать про те, що основою для адекватного визначення ступеня серцево-судинного ризику може бути тільки поглиблений багатогранний аналіз біохімічних змін крові.

Ключові слова: атеросклероз, ішемічна хвороба серця, патогенез, фактори ризику, системний метаболізм, запалення.

Whether the cholesterol level in blood is the independent cardiovascular risk factor?

V.V. Bratus, T.V. Talaeva, V.O. Shumakov

National Scientific Center «M.D. Strazhesko Institute of Cardiology of NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

Risk factors identification which allows the most adequate appreciation of the pathological state development in one of the most important tasks of the preventive medicine. It gives the possibility of the timely diagnosis, determination of the character and amount of therapeutic interventions and their efficacy. The verification of the cardiovascular risk factors has special significance since among more than 200 described factors so far the most informative are not yet determined. It was shown that even hypercholesterolemia, which is considered by many investigators the main reason of the ischemic heart disease development and the target for therapeutic and pharmacological interventions is found in patients with myocardial infarction less than in 50 % cases.

Material and methods. The investigation was conducted on patients with osteoarthritis which are characterized by the accelerated development of atherosclerosis, increased severity of cardiovascular pathology and frequency of the end points development. Risk factors were identified in relation to the development of the vascular functional and structural remodeling with the help of paired and multivariate correlation analysis.

Results. It was established that the extent of the vascular damage was in the most strong and direct dependence with systemic inflammation and activation of the renin-angiotensin system; the indexes of the blood lipoprotein profile changes (relation of Tg/HDL cholesterol and apoB/apoA-1) and indexes of their quality changes (atherogenic and immunogenic modification) and changes of glucose metabolism were also in strong correlation with vascular remodeling. However these connections were weakened and even lost after accounting of the systemic inflammation activity, which pointed to its mediated nature. Meanwhile such traditionally used index as the level of LDL cholesterol did not correlate with the severity of the vascular damage, and its connection with the amount of total cholesterol was found only on the background of the systemic inflammation highest intensity.

Conclusion. These data show that the adequate determination of the cardiovascular risk must be based not on one special index, but on the complex analysis of the blood biochemical changes.

Key words: atherosclerosis, ischemic heart disease, pathogenesis, risk factors, systemic metabolism, inflammation.