

УДК 616.13-004.6:612.397.81

**ВЗАИМОСВЯЗЬ АТЕРОСКЛЕРОЗА КАРОТИДНЫХ АРТЕРИЙ
С УРОВНЕМ ХОЛЕСТЕРИНА ЛИПОПРОТЕИНОВ ВЫСОКОЙ ПЛОТНОСТИ**

*А.Г. Полупанов, Ж.А. Мамасаидов, Ф.Т. Рысмадова,
Т.Б. Залова, Ю.Н. Гелесханова, Д.Б. Алимбекова*

Рассматривается состояние каротидных артерий (наличие и выраженность атеросклероза) у пациентов кардиологического профиля с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском с учетом уровня ХС-ЛПВП.

Ключевые слова: каротидный атеросклероз; ХС-ЛПВП; сердечно-сосудистый риск.

**RELATIONSHIP ATHEROSCLEROSIS OF THE CAROTID ARTERIES
WITH CHOLESTEROL HIGH-DENSITY LIPOPROTEIN LEVELS**

*A. G. Polupanov, Zh. A. Mamasaidov, F. T. Rismatova,
T. B. Zalova, Ju. N. Geleskhanova, D. B. Alimbekova*

The paper regards state of the carotid arteries (the presence and severity of atherosclerosis) in patients of cardiological profile with high and very high cardiovascular risk, taking into account the level of HDL-C.

Keywords: carotid atherosclerosis; HDL-C; cardiovascular risk.

Процесс преждевременного развития атеросклероза (АС) часто ассоциирован со снижением уровня холестерина (ХС) в составе ЛПВП (ХС-ЛПВП) плазмы крови. Многочисленные клинические, эпидемиологические и экспериментальные исследования продемонстрировали наличие обратной связи между концентрацией ХС-ЛПВП плазмы крови с развитием АС, что свидетельствует об антиатерогенной роли ЛПВП [1–3]. Во Фремингемском исследовании продемонстрированы ангиографические корреляции между риском возникновения КБС и низким уровнем ХС-ЛПВП. Данные наблюдений показывают, что повышение уровня ХС-ЛПВП на 1 мг/дл сопряжен со снижением риска КБС на 2–4 % [4], а уровень ХС-ЛПВП более 60 мг/дл является протективным риск-фактором развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Независимым доказательством антиатерогенной функции ЛПВП является значительное повышение риска развития АС у лиц с семейной гипоальфа-липопротеинемией [5, 6]. В то же время низкий уровень ХС-ЛПВП не может достаточно точно предсказать риск развития атеросклеротической патологии, если уровень ХС-ЛПВП нормальный [7].

С другой стороны, в последние годы появились сообщения, ставящие под сомнение антиатерогенные свойства ЛПВП. В 2008 г. был опубликован *post hoc* анализ двух крупных исследований: IDEAL (Incremental Decrease in End Points through aggressive lipid-lowering) и EPIC-Norfolk (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition). По результатам этого анализа, в исследовании IDEAL более высокая концентрация ХС-ЛПВП была достоверно связана с повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений после коррекции по полу, возрасту, курению, концентрации apo AI и apo B. Аналогичные результаты в отношении проатерогенного влияния повышенного уровня и гетерогенности частиц ЛПВП были получены и в исследовании EPIC-Norfolk [8]. Кроме того, рандомизированные клинические исследования последних лет, посвященные проблеме снижения резидуального риска и фармакологического повышения уровня ХС-ЛПВП с использованием фибратов (FIELD, ACCORD), никотиновой кислоты (AIM-HIGH, HPS-2 THRIVE) и ингибиторов белка, переносящего эфиры ХС (ILLUSTRATE), фактически потерпели неудачу.

Учитывая противоречивость приведенных выше данных, целью нашего исследования явилось изучение состояния каротидных артерий (наличие и выраженность атеросклероза) у пациентов кардиологического профиля с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском с учетом уровня ХС-ЛПВП.

Материал и методы. В исследование было включено 830 человек – мужчин и женщин в возрасте 28–80 лет (средний возраст – $55,6 \pm 9,5$ года), имеющих высокий и очень высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений по Фремингемской шкале риска ($> 20\%$). В исследование не включались пациенты, подвергшиеся оперативному вмешательству в сроки менее чем за 6 месяцев до начала исследования, перенесшие инфаркт миокарда или эпизод нестабильной стенокардии менее чем за 6 месяцев до начала исследования, а также больные с заболеваниями воспалительного характера, почечной или печеночной недостаточностью, вторичными формами артериальной гипертензии (АГ), онкологическими заболеваниями. Все пациенты получали стандартную терапию, включающую бета-блокаторы, антиагреганты, по показаниям – ингибиторы АПФ, диуретики, антагонисты кальция, гипогликемические препараты.

Общеклиническое обследование подразумевало сбор жалоб, анамнеза с определением антропометрических показателей (рост, масса тела, окружность талии – ОТ и окружность бедер – ОБ), расчетом индекса массы тела ($\text{ИМТ} = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м)}^2$) и измерением уровня систолического и диастолического артериального давления (САД и ДАД), а также определение наличия факторов риска, таких как курение, ожирение, отягощенная наследственность по КБС, АГ, сахарный диабет 2 типа (СД 2 типа).

Лабораторные исследования включали определение липидного спектра: ОХ, ЛПНП-ХС, холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП-ХС), триглицеридов (ТГ), ммоль/л (фотометрическим методом на биохимическом анализаторе “Synchron CX-DELTA” фирмы “Beckman”, США), глюкозы сыворотки крови (глюкозооксидазный метод). Кровь для исследований брали в положении пациента сидя, из локтевой вены утром натощак через 12 часов воздержания от пищи. Содержание ЛПНП-ХС рассчитывалось по формуле Friedwald W. [9]. При уровне ТГ более 4,5 ммоль/л определяли только значения не-ЛПВП-ХС.

Инструментальное обследование подразумевало дуплексное сканирование экстракраниального отдела СА, которое проводилось по стандартной методике на аппаратах “Seuioia-512” фир-

мы “Acuson” (США), “SD800” фирмы “Philips” (США). В положении пациента лежа на спине общую сонную артерию (ОСА) сканировали в продольном сечении с помощью линейного датчика с частотой 7,5 МГц, изображению синхронизировалось с зубцом R ЭКГ. Оценивались бифуркация брахиоцефального ствола, проксимальный, средний и дистальный отделы ОСА; бифуркация ОСА и проксимальная треть внутренней сонной артерии (ВСА) и наружной сонной артерии (НСА) справа и слева, диаметр сосуда (Ds), толщина сосудистой стенки (Ts). Измерение ТИМ (в В-режиме определялась ТИМ ОСА в зоне ее бифуркации по задней стенке; нормальной величиной ТИМ принято значение менее или равное 0,9 мм), параметров АСБ (размеры, локализация, плотность, поверхность и гомогенность, степень стенозирования сосуда) осуществлялось, согласно критериям рандомизированного исследования ECST [10].

Статистический анализ проводили с использованием программы STATISTICA 6.0. Данные представлены как среднее \pm стандартное отклонение. Нормальность распределения определялась по критериям Шапиро – Уилка и Лиллиефорса. Достоверность различий между группами определяли с помощью непараметрических критериев Манна – Уитни и Колмогорова – Смирнова, а также параметрического t-критерия Стьюдента. При сравнении нескольких групп использовался дисперсионный анализ с последующим анализом post hoc или тестом Краскела – Уоллиса ANOVA. Изучение взаимосвязи между показателями проводилось с помощью корреляционного анализа с вычислением коэффициента корреляции Спирмена (r). Достоверным считалось значение $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Среди обследованных 830 человек мужчины составили 53,2 %, женщины – 46,8 %, АГ выявлялась у большинства пациентов – 751 (90,5 %), ожирение – 395 (47,6 %), сахарный диабет (СД) – 200 (24,1 %). КБС диагностирована у 434 больных (52,3 %), каротидный АС имели 532 (64,1 %), мозговой инсульт перенесли 200 пациентов (24,1 %). Средний сывороточный уровень ОХС и ХС-ЛПНП был повышен ($5,14 \pm 1,11$ ммоль/л и $3,08 \pm 0,96$ ммоль/л, соответственно), ТГ умеренно повышен ($2,14 \pm 1,70$ ммоль/л), уровень ЛПВП-ХС – умеренно снижен ($1,10 \pm 0,32$ ммоль/л). Значения систолического и диастолического АД составили, соответственно, 163 ± 25 мм рт. ст. и 99 ± 12 мм рт. ст., ИМТ – $30,2 \pm 4,9$ кг/м².

Все больные, в зависимости от уровня ХС-ЛПВП, были разделены на 4 группы. В 1-ю группу вошли 196 больных с уровнем ХС-ЛПВП, соответствующим нижнему квартилю распределения

значений ХС-ЛПВП (минимум – 25 процентиль) ($\leq 0,89$ ммоль/л), во 2-ю группу (2-я квартиль распределения) – 219 пациентов с уровнем ХС-ЛПВП $0,90-1,07$ ммоль/л, в 3-ю (3-я квартиль) – 196 больных с уровнем ХС-ЛПВП $1,08-1,29$ ммоль/л и 4-ю группу (верхняя квартиль) – 219 больных с уровнем ХС-ЛПВП $\geq 1,30$ ммоль/л.

Характеристика обследованных групп представлена в таблице 1, из которой следует, что имелись гендерно-возрастные отличия выделенных групп. В частности, во всех группах, с 1-й по 4-ю, отмечалось увеличение количества женщин и, напротив, уменьшалось количество мужчин, что, впрочем, является закономерным, поскольку уровень ХС-ЛПВП у женщин выше. Также вполне ожидаемым оказался рост уровня ОХС, вероятно за счет повышения концентрации ХС-ЛПВП, поскольку уровень ХС-не-ЛПВП во всех группах не претерпел существенной динамики. Наряду

с этим наблюдалось закономерное снижение индекса атерогенности (см. таблицу 1).

Представляет интерес динамика других метаболических показателей по мере увеличения концентрации ХС-ЛПВП. ИМТ в первых 3-х группах существенно не изменялся, однако в верхнем квартале концентрации ХС-ЛПВП (4-я группа) ИМТ оказался минимальным. Наряду с этим отмечалось прогрессивное и почти линейное снижение содержания в плазме крови сахара и ТГ, что, на наш взгляд, является отражением уменьшения числа лиц с инсулинорезистентностью и диабетической дислипидемией (см. таблицу 1). Уровень систолического АД существенно не различался во всех группах, в то же время следует отметить минимальный уровень диастолического АД в верхнем квартале концентрации ХС-ЛПВП, что может быть связано с вазодилатирующими свойствами данного липопротеина (ЛП).

Таблица 1 – Характеристика обследованных групп

Показатель	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа	p
N	196	219	196	219	-
Пол (м/ж),%	66,3/34,7	61,2/38,8	55,6/44,4	31,5/68,5	$< 0,01$
Возраст, лет	$54,8 \pm 10,1$	$55,6 \pm 9,3$	$54,9 \pm 9,4$	$57,1 \pm 9,3$	$p_{1-4} < 0,001$; $p_{3-4} < 0,02$
ИМТ, кг/м ²	$30,6 \pm 4,4$	$30,4 \pm 5,1$	$30,8 \pm 5,7$	$29,1 \pm 4,4$	$p_{1,2,3-4} < 0,05$
Сахар, ммоль/л	$6,12 \pm 2,88$	$5,77 \pm 2,08$	$5,55 \pm 2,20$	$5,36 \pm 1,95$	$p_{1-2,3,4} < 0,05$
ОХС, ммоль/л	$4,85 \pm 1,15$	$4,96 \pm 1,02$	$5,16 \pm 1,05$	$5,57 \pm 1,08$	все $< 0,01$
ТГ, ммоль/л	$2,63 \pm 1,94$	$2,21 \pm 1,61$	$2,07 \pm 2,09$	$1,66 \pm 0,85$	все $< 0,01$
ЛПНП, ммоль/л	$2,90 \pm 1,05$	$2,99 \pm 0,86$	$3,12 \pm 0,96$	$3,28 \pm 0,94$	$p_{1-3,4} < 0,01$; $p_{2-4} < 0,005$
Не-ЛПВП, ммоль/л	$4,12 \pm 1,14$	$4,0 \pm 1,02$	$4,0 \pm 1,04$	$4,05 \pm 1,07$	нд
ИА, ед.	$5,85 \pm 2,47$	$4,20 \pm 1,12$	$3,45 \pm 0,92$	$2,73 \pm 0,82$	все $< 0,001$
САД, мм рт. ст.	164 ± 24	166 ± 28	161 ± 23	162 ± 26	нд
ДАД, мм рт. ст.	$99,2 \pm 11,8$	$99,6 \pm 12,5$	$99,3 \pm 12,7$	$96,4 \pm 12,0$	$p_{1,2,3-4} < 0,05$

Примечание. ИА – индекс атерогенности; p – достоверность различий между группами; нд – различия недостоверны.

Таблица 2 – Взаимосвязь уровня ХС-ЛПВП с наличием и выраженностью атеросклероза сонных артерий

Показатель	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа	p
N	196	219	196	219	-
ТИМ d, мм	$0,63 \pm 0,12$	$0,62 \pm 0,12$	$0,62 \pm 0,14$	$0,61 \pm 0,11$	нд
ТИМ l, мм	$0,66 \pm 0,14$	$0,66 \pm 0,13$	$0,65 \pm 0,13$	$0,64 \pm 0,12$	нд
АС, n (%)	128 (65,3)	140 (63,9)	116 (59,2)	148 (67,6)	нд
Число сосудов, n	$1,0 \pm 0,89$	$1,05 \pm 0,93$	$0,92 \pm 0,93$	$0,98 \pm 0,84$	нд
% стеноза (d)	$15,6 \pm 17,3$	$16,1 \pm 17,1$	$13,9 \pm 17,5$	$15,5 \pm 17,0$	нд
% стеноза (l)	$11,8 \pm 17,3$	$14,2 \pm 20,4$	$11,4 \pm 16,8$	$11,2 \pm 16,7$	нд

Примечание. АС – атеросклероз; d – справа; l – слева; p – достоверность различий между группами; нд – различия недостоверны.

Взаимосвязь уровня ХС-ЛПВП с наличием и выраженностью каротидного атеросклероза.

Из таблицы 2 следует, что частота встречаемости и выраженность каротидного атеросклероза существенно не различалась во всех выделенных группах, т. е. не зависела от уровня ХС-ЛПВП. Так, распространенность АС среди больных 1-й группы составила 65,3 %, 2-й группы – 63,9 %, 3-й группы – 59,2 %, 4-й группы – 67,6 % ($p > 0,05$). Не выявлено достоверных межгрупповых различий по толщине комплекса “интима-медиа”, числу пораженных сосудов и степени стенотического поражения сонных артерий ($p > 0,05$) (см. таблицу 2).

При проведении корреляционного анализа выявлены ассоциации ХС-ЛПВП с: возрастом ($r = 0,08$; $p < 0,05$), ИМТ ($r = -0,14$; $p < 0,001$), сахаром крови ($r = -0,10$; $p < 0,01$), ОХС ($r = 0,27$; $p < 0,0001$), ТГ ($r = 0,27$; $p < 0,0001$), ХС-ЛПНП ($r = 0,16$; $p < 0,001$), ИА ($r = -0,64$; $p < 0,0001$) и уровнем ДАД ($r = -0,12$; $p < 0,001$).

Таким образом, результаты проведенного нами исследования свидетельствуют о недостаточной надежности уровня ЛПВП-ХС в качестве ориентира для стратификации риска и прогнозирования развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с атеросклеротической патологией или имеющих множественные проатерогенные, провоспалительные факторы риска.

Литература

1. *Fredenrich A., Bayer P.* Reverse cholesterol transport, high density lipoproteins and HDL cholesterol: recent data // *Diabetes & Metabolism*. 2003. V. 29. P. 201–205.
2. *Escola-Gil J.C., Cample-Berdiel L., Palomer X. et al.* Antiatherogenic role of high-density lipoproteins: insights from genetically engineered mice // *Frontiers in Biosciences*. 2006. V. 11. P. 1328–1348.
3. *Chan D.C., Watts G.F.* Apolipoproteins as markers and managers of coronary risk // *An International Journal of Medicine*. 2006. V. 99. P. 277–287.
4. *Assmann G., Gotto A.M., Jr.* HDL cholesterol and protective factors in atherosclerosis // *Circulation*. 2004; 109 (23 Suppl 1):III8–III14.
5. *Miller M., Rhyne J., Hamlette S., Birnbaum J., Rodriguez A.* Genetics of HDL regulation in humans // *Current Opinion in Lipidology*. 2003. V. 14. P. 273–279.
6. *Hovingh G.K., de Groot E., van der Steeg W. et al.* Inherited disorders of HDL metabolism and atherosclerosis // *Current Opinion in Lipidology*. 2005. V. 16 (2). P. 139–145.
7. *Barter P., Gotto A.M., LaRosa J.C. et al.* Treating to New Targets Investigators HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol, and cardiovascular events // *N. Engl. J. Med.* 2007; 357 (13):1301–1310.
8. *Van der Steeg W.A., Holme I., Boekholdt S.M. et al.* High-density lipoprotein cholesterol, high-density lipoprotein particle size, and apolipoprotein A-I: significance for cardiovascular risk: the IDEAL and EPIC-Norfolk studies // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008. Feb 12; 51 (6):634–42.
9. *Friedewald W.T., Levy R.I., Fredrickson D.S.* Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge // *Clin. Chem.* 1972. Jun; 18 (6):499–502.
10. MRC European Carotid Surgery Trial: interim results for symptomatic patients with severe (70–99 %) or with mild (0–29 %) carotid stenosis. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. *Lancet*. 1991. May 25; 337 (8752):1235–43.