УДК 616.1-07-037 (470.53-25)

ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ТРАДИЦИОННЫХ ЛАБОРАТОРНО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПРИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

*Н. С. Карпунина, А. В. Туев, Л. М. Василец, Н. Е. Григориади**

Пермская государственная медицинская академия им. ак. Е. А. Вагнера, г. Пермь, Россия

PROGNOSTIC VALUE OF TRADITIONAL LABORATORY-INSTRUMENTAL INDICES IN CARDIOVASCULAR DISEASES

*N.S. Karpunina, A.V. Tuev, L.M. Vasilets, N.E. Grigoriadi**

Perm State Academy of Medicine named after Academician E. A. Wagner, Perm, Russian Federation

Цель. Изучить и определить прогностическую значимость скрининговых показателей и структурно-функционального состояния миокарда в развитии некоторых сердечно-сосудистых заболеваний.

Материалы и методы. Выполнено исследование, а также корреляционный и регрессионный анализ гемограммы, коагулограммы, липидограммы и показателей ЭхоКГ у 249 человек с АГ и различными формами ИБС и 33 условно здоровых.

Результаты. Установлены межгрупповые различия по содержанию эозинофилов, базофилов и лимфоцитов. Абсолютные значения ХС ЛПНП и ЛПОНП нарастали в зависимости от тяжести коронарной патологии, а ХС ЛПВП оставался стабильно низким. Состояние системы гемостаза характеризовалось преимущественной активацией сосудисто-тромбоцитарного звена и истощением фибринолиза. Установлены неблагоприятные ассоциации между атерогенными липидными фракциями, показателями коагуляционного звена, клетками периферической крови и структурными изменениями миокарда.

Выводы. Количество лейкоцитов, гранулоцитов и моноцитов не уступает по предсказательной способности развития ССЗ таким традиционным факторам, как пол, возраст, уровень общего холестерина и фибриногена.

Ключевые слова. Артериальная гипертензия, формы ИБС, гемограмма, предикторы.

Aim. To study and determine the prognostic value of screening indices and structure-functional status of myocardium in development of some cardiovascular diseases.

Materials and methods. The study as well as correlation and regressive analysis of hemogram, coagulogram, lipidogram and echocardiogram indices was carried out in 249 patients with arterial hypertension (AH) and different forms of ischemic heart diseases IHD and 33 conditionally healthy persons.

Results. Intergroup differences by eosinophil, basophile and lymphocyte content were established. The absolute values of LDLP and VLDLP CH grew depending on the severity of coronary pathology, but HDLP CH remained stably low. Hemostatic status was characterized by predominant activation of vasculothrombocyte component and fibrinolysis exhaustion. Unfavourable associations between atherogenic lipid fractions, coagulation component indices, peripheral blood cells and structural myocardial changes were established.

© Карпунина Н. С., Туев А. В., Василец Л. М., Григориади Н. Е., 2013

e-mail: grigoriadinata@mail.ru

тел.: 8 (342) 239 31 88

[Карпунина Н. С. – доктор медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии; Туев А. В. – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии; Василец Л. М. – доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии; Григориади Н. Е. (*контактное лицо) – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры госпитальной терапии].

Conclusion. The number of leukocytes, granulocytes and monocytes does not yield by its predicting CVD development ability to such traditional factors as sex, age, total cholesterol and fibrinogen level.

Key words. Arterial hypertension, IHD forms, hemogram, predictors.

ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания продолжают лидировать по распространенности, инвалидизации и смертности населения, несмотря на современные технологии диагностики и лечения [2]. Заболеваемость в основном определяют артериальная гипертония (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС) и цереброваскулярная болезнь (ЦВБ), доля которых от всех болезней системы кровообращения (БСК) устойчиво составляет не менее 80%. К тому же анализ динамики возрастных показателей смертности населения от БСК свидетельствует о ее значительном омоложении [3, 4]. Благодаря эпидемиологическим исследованиям был выявлен ряд факторов внешней и внутренней среды, способных оказывать влияние на возникновение и течение заболеваний, ассоциированных с атерогенезом. Их спектр продолжает расширяться и по сей день [2, 9]. Отчасти это связано с тем, что такие факторы риска, как артериальная гипертония, дислипидемия, курение, составляют только половину всех причин кардиоваскулярной патологии [1]. У остальных пациентов не представляется возможным традиционно объяснить развитие болезни. Очевидно этим и мотивируется возросший в конце XX в. интерес к воспалительной теории атеросклероза. В настоящее время активно изучаются взаимосвязи и возможная прогностическая роль различных составляющих периферической крови, липидов и эхокардиографических показателей в возникновении и прогрессировании заболеваний, ассоциированных с атерогенезом. Изложенное выше определило *цель настоящего исследования* – изучить и определить прогностическую значимость скрининговых

показателей и структурно-функционального состояния миокарда в развитии некоторых сердечно-сосудистых заболеваний.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Всего обследованных 282 человека, в том числе 249 пациентов Пермской краевой клинической больницы, мужчин – 157, женщин – 125. Исследование было открытым, параллельным, одномоментным, неконтролируемым. К критериям исключения относили нарушения углеводного обмена, эндокринную патологию, бронхиальную астму, пороки сердца, злокачественные новообразования, острые воспалительные или обострение хронических воспалительных заболеваний в предшествующие 2 недели. После оформления согласия на медицинское вмешательство и в соответствии с критериями исключения были сформированы группы, сопоставимые по возрасту: I – пациенты со стенокардией напряжения (СН) III функционального класса (ФК) – 32 человека; II – 20 пациентов с заживающим Q-позитивным инфарктом миокарда (ИМ); III – 15 больных с Q-негативным заживающим ИМ; IV – 15 человек с нестабильной стенокардией; V – 40 пациентов с персистирующей фибрилляцией предсердий (ПрФП); в VI группу вошло 35 человек с клинически значимой хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза III ФК по NYHA; VII – представлена 92 пациентами с гипертонической болезнью II стадии; контрольную группу составили 33 условно здоровых, не имеющих признаков сердечно-сосудистых заболеваний, вошедших в исследование по результатам планового профосмотра. Группы больных не отличались по возрасту; значимые отличия по полу получены лишь между пациентами

с нестабильной стенокардией и Q -негативным инфарктом миокарда, а также между пациентами с ПрФП и Q -позитивным ИМ. Основанием для распределения пациентов по группам служили данные суточного мониторинга АД (СМАД) и ЭКГ (ДМ-ЭКГ, «Astrocard», ЗАО «Медитек», Россия), эхокардиографии (ЭхоКГ) на аппарате «Hewlett-Packard, Sonos-4500» в модальном и двухмерном режимах. Q -позитивный ИМ верифицировали при наличии соответствующей клинической картины в сочетании с типичными изменениями на ЭКГ и их закономерной динамикой, реакцией кардиоселективных ферментов (КФК-МВ, тропонин Т). При оценке геометрии левых камер сердца использовали следующие показатели: размер левого предсердия (ЛП), толщина задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ), конечный диастолический размер (КДР), конечный систолический размер (КСР), толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП), индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ). За нормальные значения ИММЛЖ принимали для мужчин не более 125 г/м^2 , для женщин не более 110 г/м^2 . Систолическую функцию оценивали по фракции выброса (ФВ) с использованием методики Teicholz и модифицированного метода Симпсона. Из традиционных лабораторных исследований анализировали гемограмму, коагулограмму, липидограмму. Для лабораторных тестов забирали кровь из кубитальной вены в 1-й день госпитализации. Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета Statistica 6.0. В случае проведения множественных сравнений использовали метод Kruskal–Wallis с поправкой Бонферрони. Различия между двумя независимыми группами определяли с использованием U -критерия Манна–Уитни (Mann–Whitney U -test) и двухвыборочного критерия Колмогорова–Смирнова (Kolmogorov–Smirnov two-sample test), для исследования связи двух признаков вычисляли критерий Спирмена, проводили также уни- и мультифакторный

регрессионный анализ. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Полученные данные представлены в виде $M \pm \sigma$, где M – среднее значение анализируемого показателя, σ – величина стандартного отклонения. Все вышеперечисленные аспекты работы проводили без участия спонсоров.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Выраженных отклонений от среднестатистических нормативов по показателям «красной крови» в группах выявлено не было. По количеству тромбоцитов все группы были статистически равнозначны, за исключением группы больных с АГ и ПрФП ($257,4 \pm 81,07 \cdot 10^9/\text{л}$ и $216,7 \pm 44,86 \cdot 10^9/\text{л}$, $p = 0,02$), ПрФП и контроля ($216,7 \pm 44,86 \cdot 10^9/\text{л}$ и $238,2 \pm 47,72 \cdot 10^9/\text{л}$, $p = 0,048$). Общее число лейкоцитов не превышало нормальных величин ни в одной из групп. Тем не менее по литературным данным установлено, что количество лейкоцитов является независимым, более мощным, чем СРП, предиктором роста смертности у лиц с атеросклерозом периферических артерий, особенно в ассоциации с курением [5, 6]. В этой связи обращают на себя внимание полученные достоверные различия по этому параметру, в первую очередь, между пациентами с НС, ИМ без Q и контрольной группой ($p = 0,008$ и $p = 0,01$ соответственно), НС и ПрФП ($p = 0,002$). Количество лейкоцитов у больных АГ было значимо выше, чем при ПрФП и ИМ без Q ($p = 0,01$ и $p = 0,04$ соответственно). У данной категории пациентов, как свидетельствуют некоторые авторы, уровень лейкоцитов также обладает высокой независимой предикторной ценностью в отношении сердечно-сосудистой смертности [8, 13]. Пациенты, вошедшие в исследование, значимо отличались между собой по количеству эозинофилов: с максимальным содержанием при НС, а минимальным – при Q -позитивном ИМ, что, вероятно, можно объяснить их тканевой миграцией. При этом в анамнезе у таких лиц

отсутствовали какие-либо указания на аллергические реакции. В настоящее время в ряде исследований [11] подтверждена важность эозинофилов как неблагоприятного предиктора развития ИБС и трансформации ее хронических форм в острые, а проспективные исследования демонстрируют ассоциацию эозинофилии с более высоким риском смерти и всех коронарных событий в будущем. Считается, что эозинофильный катионный белок, известный своими цитотоксическими свойствами, может вызывать дополнительное повреждение миокарда. Кроме этого, впечатляющий спектр синтезируемых цитокинов (ФНО- α , ИФН- γ , ИЛ-1-6 пр.) и вазоактивных веществ, поступающих в кровотоки вследствие дегрануляции тучных клеток, также могут влиять на состояние сердечно-сосудистой системы. Все пациенты с ССЗ достоверно отличались от группы контроля по количеству базофилов: ($p_{1-8}=0,001$, $p_{2-8}=0,047$, $p_{3-8}=0,006$, $p_{4-8}=0,0003$, $p_{5-8}=0,001$, $p_{6-8}=0,0005$, $p_{7-8}=0,0006$). Более низкое содержание базофилов у всех больных ССЗ может свидетельствовать об их миграции (как и эозинофилов) в очаг латентного воспаления. Между собой все обследованные были сопоставимы по этому показателю, максимальная базофилия, обычно маркирующая хроническую воспалительную реакцию в организме с привлечением Т-хелперов 2-го типа в развитие иммунного ответа, зарегистрирована в группе с Q-позитивным ИМ. Немногочисленные литературные сведения определенно указывают на вклад базофилов в противомикробную защиту макроорганизма, а также предполагают их участие в развитии кардиоваскулярных заболеваний за счет способности вместе с тучными клетками стимулировать фибропластические процессы и конвертировать ангиотензин I в ангиотензин II [10, 14].

При анализе общего количества нейтрофильных гранулоцитов привлекает внимание факт их значимого увеличения у пациентов с НС, в отличие от группы контроля,

больных с ПрФП и АГ ($p=0,03$, $p=0,008$, $p=0,047$ соответственно). По данным некоторых исследователей этот показатель может четко коррелировать со степенью тяжести коронарного атеросклероза [7]. Известно, что активированные нейтрофилы в случае дестабилизации бляшки за счет протеаз способствуют проникновению тромбоцитов вглубь стенки сосуда, активации и адгезии фактора Виллебранда к коллагеновому матриксу сосудистой стенки с последующей стимуляцией адгезивных свойств тромбоцитов [15]. В этой связи выявленная нами особенность отчасти может способствовать неблагоприятному течению НС у находящихся под наблюдением пациентов.

Больные АГ и условно здоровые имели достоверно более высокие показатели количества лимфоцитов в сравнении с пациентами с ИМ без Q ($p=0,01$, $p=0,03$). Следует отметить вариабельность содержания моноцитов в крови в зависимости от вида ССЗ: различия получены между I и II, VIII группами ($p=0,04$, $p=0,02$), II и IV, VI группами ($p=0,0009$, $p=0,04$), IV и III, V, VIII группами ($p=0,02$, $p=0,003$, $p=0,00009$), VI и VIII группами ($p=0,01$), VII и II, III, V, VIII группами ($p=0,0002$, $p=0,04$, $p=0,0005$, $p=0,000004$). Ряд исследователей подтверждает независимую предикторную ценность количества моноцитов как важнейшего компонента воспалительной реакции в атеросклеротической бляшке для развития ИБС, ИМ и застойной сердечной недостаточности [12]. В нашем наблюдении максимальное абсолютное количество моноцитов отмечено у пациентов с АГ и НС.

Все больные ССЗ достоверно отличались от таковых в группе контроля по СОЭ ($p_{1-8}=0,000$, $p_{2-8}=0,0003$, $p_{3-8}=0,000001$, $p_{4-8}=0,00007$, $p_{5-8}=0,03$, $p_{6-8}=0,000$, $p_{7-8}=0,000001$). В спектре изучаемых ССЗ по СОЭ установлены отличия между I и II, V, VII группами ($p=0,02$, $p=0,000$, $p=0,009$), II и III, V группами ($p=0,04$, $p=0,04$), III и V, VII группами

($p=0,00006$, $p=0,0007$), V и IV, VI группами ($p=0,008$, $p=0,00001$). Мы полагаем, что увеличение последних анализируемых показателей (СОЭ, количество моноцитов) сложно объяснить только с точки зрения хронического воспаления в коронарных сосудах. Нельзя исключить, что моноцитоз как маркер воспалительного ответа на бактериальную инфекцию и увеличение СОЭ у больных в изучаемых группах связаны с недиагностированной сопутствующей патологией.

Нарушения липидного состава сыворотки крови были выявлены у пациентов со всеми изучаемыми нозологиями. Средний уровень общего холестерина колебался в разных группах от $4,6\pm 0,67$ до $6,6\pm 1,53$ ммоль/л, достигая максимума в группе больных стабильной стенокардией. Дислипидемия всегда характеризовалась увеличением атерогенных и снижением антиатерогенных фракций. В нашем исследовании абсолютные значения ХС ЛПНП и ЛПОНП нарастали в зависимости от тяжести коронарной патологии, а ХС ЛПВП оставался стабильно низким.

Состояние системы гемостаза у пациентов с различными формами ИБС и АГ характеризовалось преимущественной активацией сосудисто-тромбоцитарного звена и истощением фибринолиза. Максимально выраженная гиперфибриногенемия ($4,7\pm 1,89$ г/л) зафиксирована у пациентов со стабильной стенокардией. Удлинение времени XIIIa-зависимого фибринолиза выявлено во всех группах без достижения значимых межгрупповых отличий. Пациенты с ФП имели нормальный уровень ФГ в сочетании с невысокой САТ ($3,4\pm 0,58$ г/л и $1,1\pm 0,02$ опт. ед. соответственно).

Изучение показателей СМАД проводили преимущественно в VII группе, поэтому сравнительного анализа не выполняли. Поиск сравнительных эхокардиографических особенностей осуществляли только между группами с определенной кардиоваскулярной патологией, без учета показателей в группе контроля, поскольку их значения

не выходили за пределы допустимых. Глобальная сократительная способность миокарда во всех группах оставалась сохраненной, однако наилучшие значения ФВ отмечены у гипертоников. У пациентов с СН в нашем исследовании с одинаковой частотой встречались концентрическая и эксцентрическая гипертрофия и концентрическое ремоделирование; у лиц с ПрФП преобладала эксцентрическая гипертрофия ЛЖ – 61,3%. Анализ групп с различными видами ИМ и НС свидетельствует о равномерном распределении в них пациентов с двумя видами структурных изменений – концентрической гипертрофией ЛЖ и его концентрическим ремоделированием.

У больных АГ в равной степени представлена концентрическая гипертрофия и концентрическое ремоделирование миокарда, в 1/3 случаев – эксцентрическая гипертрофия, которая может быть связана с увеличением преднагрузки, повышением диастолического напряжения стенок ЛЖ, расширением его полости с приобретением сферической формы. Ремоделирование сердца у больных с клинически значимой хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза характеризовалось увеличением левых отделов сердца. При этом гипертрофия левого желудочка, диагностированная у 84,8% пациентов, развивалась преимущественно по эксцентрическому типу, что в данном случае позволяет предполагать перегрузку сердца объемом в рамках застойных явлений при сердечной недостаточности.

Итогом корреляционного и регрессионного анализа в группах стали следующие результаты: у пациентов с СН обнаружена прямая связь между эозинофилией и индексом атерогенности, складывается впечатление о позитивном влиянии ХС ЛПВП на агрегационную способность тромбоцитов и содержание иммунокомпетентных клеток в периферической крови и о заинтересованности иммунных механизмов в изменении

геометрии левых отделов сердца. Независимыми предикторами возникновения СН остаются маркеры воспаления (фибриноген, моноцитоз, нейтрофилез). Благоприятное влияние высокого уровня ХС ЛПВП установлено и у пациентов с Q-позитивным ИМ. Увеличение общего ХС ассоциируется со снижением ФВ. Независимой прогностической ценностью в данной группе обладал только ФГ. Небольшое количество корреляций средней силы выявлено у пациентов с Q-негативным ИМ: большинство из них свидетельствует о возможном отрицательном влиянии высокого уровня ОХС и ЛПНП на ИММЛЖ; не исключается и воздействие базофилов периферической крови на рост ХС ЛПНП и опосредованное их участие в изменении толщины МЖП, притом, что их количество обладает и независимой предикторной ценностью. В IV группе отчетливо прослеживается негативное влияние атерогенных липидных фракций на структурные показатели левых отделов сердца и аорты, усиление коагуляционных свойств крови и реакции нейтрофилов. При многофакторном регрессионном анализе независимую предикторную ценность сохранили только моноциты и базофилы.

Максимальное разнообразие взаимоотношений показателей выявлено у пациентов с ФП. Несмотря на констатацию относительно благоприятного фона, у пациентов этой группы определены наиболее потенциально опасные и сильные корреляции. Кроме того, только ОХС, традиционный ФР, обладал независимой предикторной ценностью в отношении развития ФП. У больных с клинически выраженной хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза следует отметить взаимосвязь между атерогенными фракциями липидов с показателями воспаления и уровнем тромбоцитов, уменьшение ПТВ в связи с ростом количества базофилов. В качестве независимых маркеров прогноза у этой категории больных

представлены ФГ и количество базофилов. Корреляционный анализ данных, полученных у гипертоников, позволяет констатировать положительное влияние ХС ЛПВП на уровень ФГ и отрицательное воздействие атерогенных липидных фракций на количество тромбоцитов, показатели коагуляционного звена системы гемостаза, наряду со способностью напрямую взаимодействовать с клетками крови, отвечающими за воспаление. Впервые среди всех групп выявлено влияние уровня глюкозы на ИММЛЖ, тенденция к гиперкоагуляции в связи с ростом средних показателей ночного ДАД. Высокой предсказательной силой в отношении развития АГ обладали уровни ФГ и ОХС.

Выводы

1. Пациентов с АГ и различными формами ИБС в сравнении со здоровыми ровесниками отличает реакция иммунокомпетентных клеток периферической крови, нарушение обмена липидов, преимущественная активация сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза и истощение системы фибринолиза.

2. У больных АГ и различными формами ИБС наблюдается реакция клеток периферической крови, в первую очередь изменяется общее число лейкоцитов, отмечается рост числа моноцитов, снижение базофилов. СОЭ, как неспецифический маркер воспаления, также увеличивается.

3. Установлены неблагоприятные ассоциации между атерогенными липидными фракциями, показателями коагуляционного звена, клетками периферической крови и структурными изменениями миокарда.

4. Острофазовые маркеры обладают независимой прогностической ценностью в отношении возникновения изучаемых заболеваний. Количество лейкоцитов, гранулоцитов и моноцитов не уступает по предсказательной способности развития ССЗ таким традицион-

ным факторам, как пол, возраст, уровень общего холестерина и фибриногена.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Аронов Д. М., Лупанов В. П.* Некоторые аспекты патогенеза атеросклероза. Атеросклероз и дислипидемии 2011; 1: 46–54.
2. *Оганов Р. Г.* Эпидемиология артериальной гипертензии в России. Результаты федерального мониторинга 2003–2010 гг. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2011; 1: 9–13.
3. *Чазов Е. И., Бойцов С. А.* Пути снижения сердечно-сосудистой смертности в стране. Кардиологический вестник 2009; 1: 5–10.
4. *Шальнова С. А., Деев А. Д.* Ишемическая болезнь сердца в России: распространенность и лечение (по данным клинико-эпидемиологических исследований). Терапевтический архив 2011; 1: 7–12.
5. *Arain, F.A.* White blood cell count predicts all-cause mortality in patients suspected of having peripheral arterial disease. Am. J. Med. 2009; 9: 874e1–874e7.
6. *Danesh J.* Fibrinogen, C-reactive protein, albumin or white cell count: metaanalyses of prospective studies of coronary heart disease. JAMA 1998; 279: 1477–1482.
7. *Haumer M.* Association of neutrophils and future cardiovascular events in patients with peripheral artery disease. J. Vasc. Surg. 2005; 4: 610–617.
8. *Kim Dong-Jun.* The associations of total and differential white blood cell counts with obesity, hypertension, dyslipidemia and glucose intolerance in a Korean population. J. Korean. Med. Sci. 2008; 23: 193–198.
9. *Knoflach M.* Cardiovascular risk factors and atherosclerosis in young males: ARMY study (Atherosclerosis Risk-Factors in Male Youngsters). Circulation 2003; 9: 1064–1069.
10. *Kovanen P. T.* Mast cells: multipotent local effector cells in atherothrombosis. Immunol. Rev. 2007; 217: 105–122.
11. *Nadimi A. E., Abmadi J.* Peripheral eosinophil count and allergy in patients with coronary artery disease. Indones. J. Intern. Med. 2008; 2: 74–77.
12. *Neto A.A.* Monocytosis is an independent risk marker for coronary artery disease. Arq. Bras. Cardiol. 2006; 3: 240–244.
13. *Schillaci G.* Prognostic value of elevated white blood cell count in hypertension. Am. J. Hypert. 2007; 4: 364–369.
14. *Siracusa M. C.* New paradigms in basophil development, regulation and function. Immunology and Cell Biology 2010; 88: 275–284.
15. *Wobner N.* Neutrophil granulocyte-dependent proteolysis enhances platelet adhesion to the arterial wall under high-shear flow. J. Thromb. Haemost. 2010; 8: 1624–1631.

Материал поступил в редакцию 12.09.2013