

УДК 616.127-005.4-07-036.868

СЫВОРОТОЧНЫЕ МАРКЕРЫ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА НА АМБУЛАТОРНОМ ЭТАПЕ

А. Г. Валеева

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

CARDIOVASCULAR RISK SERUM MARKERS AND QUALITY OF LIFE IN AMBULATORY PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE AT OUTPATIENT STAGE

A. G. Valeeva

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

Цель. Изучить взаимосвязь показателей качества жизни и концентрации сывороточных маркеров воспаления у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) на амбулаторном этапе.

Материалы и методы. Обследовано 55 человек от 44 до 73 лет, которые были разделены на группы. Основную группу составили 30 больных ИБС, контрольную – 25 практически здоровых. В сыворотке крови определяли концентрации таких маркеров воспаления, как С-реактивный белок (СРБ), интерлейкин-6 (ИЛ-6), интерлейкин-8 (ИЛ-8), интерферон- γ (ИФН- γ), фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), а также липопротеин(а) (ЛП(а)), белок, связывающий жирные кислоты, N-концевой мозговой натрий-уретический пропептид, VII фактор свертывания крови и фактор Виллебранда (ФВ). Проводилась оценка показателей качества жизни по опроснику SF-36.

Результаты. Выявлено увеличение концентрации СРБ (средняя величина $3,9\pm 3,20$), ИЛ-8 ($20,5\pm 11,96$) у больных ИБС. Показатели качества жизни у больных ИБС по большинству шкал опросника SF-36 имеют более низкий уровень, чем в группе контроля. Установлена отрицательная корреляционная взаимосвязь показателей качества жизни с концентрацией ИЛ-6, ИФН- γ , ФНО- α и ФВ.

Выводы. Отрицательная корреляция между показателями качества жизни и маркерами воспаления указывает на клиническую значимость воспалительного процесса при ИБС.

Ключевые слова. Ишемическая болезнь сердца, маркеры воспаления, качество жизни, опросник SF-36.

Aim. To study the correlation between the quality of life (QL) indices and the serum inflammatory marker concentrations in patients with ischemic heart disease (IHD) at the ambulatory stage.

Materials and methods. 55 patients aged 44–73 were divided into groups. The main group included 30 IHD patients, the control – 25 practically healthy persons. The following blood serum inflammatory marker concentrations were determined: C-reactive protein (CRP), interleukin-6 (IL-6), interleukin-8 (IL-8), interferon- γ (INF- γ), tumor necrosis factor- α (TNF- α) as well as lipoprotein (a) (LP(a)), fatty acid binding protein, N-terminal natriuretic propeptide, VII factor of blood coagulation, Willebrand factor (WF). The quality of life indices were estimated using SF-36 survey.

Results. Increase in CRP (mean value $3,9\pm 3,20$) and IL-8 ($20,5\pm 11,96$) concentrations in IHD patients was revealed. The quality of life indices in IHD patients by most SF-36 scales were lower than in the control group. Negative correlation between QL indices and IL-6, INF- γ , TNF- α , WF concentrations was stated.

© Валеева А. Г., 2013

e-mail: aliavaleeva@yandex.ru

тел.: 8 905 86 41387

[Валеева А. Г. – аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней].

Conclusion. Negative correlation between QL indices and inflammatory markers indicate a clinical significance of inflammatory process in case of IHD.

Key words. Ischemic heart disease, inflammatory markers, quality of life, SF-36 survey.

ВВЕДЕНИЕ

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) в настоящее время широко распространена в экономически развитых странах. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) смертность от ИБС составляет 45% от числа всех смертей от сердечно-сосудистых заболеваний. В России инвалидизация и смертность при ИБС превосходят аналогичные показатели в странах Европы [9]. Доказано, что в основе патогенеза ИБС лежит атеросклероз коронарных артерий, который на сегодняшний день рассматривают не только как заболевание, обусловленное нарушениями метаболизма и транспорта липидов, но и как длительное, вялотекущее хроническое воспаление сосудистой стенки с периодами стабильного течения и обострения процесса [3, 4]. О выраженности воспалительного процесса можно судить по концентрации С-реактивного белка (СРБ), интерлейкина-6 (ИЛ-6), интерлейкина-8 (ИЛ-8), фактора некроза опухоли- α (ФНО- α), интерферона- γ (ИФН- γ) [1, 3]. Маркерами сердечно-сосудистого риска также являются белок, связывающий жирные кислоты (БСЖК), VII фактор свертывания крови (фактор VII) и фактор Виллебранда (ФВ) [2, 6].

Кроме того, клинические проявления ИБС и сопутствующие им нарушения двигательной активности и социальные ограничения приводят к значительному ухудшению качества жизни больных. Качество жизни – интегральный показатель, характеризующий физическое, эмоциональное, психологическое и социальное функционирование пациента, которое базируется на его субъективном восприятии. В этой связи целесообразным представляется оценивать качество жизни для характеристики тяжести патоло-

гического процесса и выявления наиболее значимых его проявлений у больных ИБС [5]. В настоящее время золотым стандартом общих методик оценки качества жизни пациентов с сердечно-сосудистой патологией считается опросник MOS SF-36 (Medical Outcomes Study 36 Item Short Form heart survey). Он используется для оценки качества жизни в большинстве международных многоцентровых клинических исследований. Русская версия SF-36 валидирована Межнациональным центром исследований качества жизни г. Санкт-Петербурга [7]. Взаимосвязь маркеров воспаления и качества жизни у больных ИБС на амбулаторном этапе ранее не изучалась.

Цель исследования – изучить взаимосвязь показателей качества жизни и концентрации сывороточных маркеров воспаления у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) в форме стенокардии напряжения I–II ФК на амбулаторном этапе.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включены 55 человек: 29 женщин (53%) и 26 мужчин (47%). Возраст – от 44 до 73 лет (в среднем 59,4 г.).

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом участвующего клинического центра. Письменное информированное согласие было получено у всех участников до включения их в исследование.

Сформировано две группы: 1-я – пациенты с ИБС (стенокардия напряжения I–II функционального класса (ФК)) ($n=30$);

2-я – практически здоровые лица ($n=25$). Обследованные группы были сопоставимы по возрасту и половому составу.

Критериями исключения были острые воспалительные заболевания или обострения хронических воспалительных заболеваний в течение 2 недель до начала исследования, наличие бронхиальной астмы, хронической обструктивной болезни легких, онкологических заболеваний, сахарного диабета, нарушения толерантности к глюкозе, нарушения функции щитовидной железы, тяжелых нарушений ритма, пороков сердца, миокардитов, кардиомиопатий.

В группе больных ИБС 7 (23%) из 30 пациентов имели инфаркт миокарда в анамнезе. У 20 (66%) человек диагностирована артериальная гипертензия II стадии, у 7 (23%) – III стадии. В группе больных ИБС тяжесть хронической сердечной недостаточности соответствовала 0–I ФК согласно классификации NYHA. 17 (57%) пациентов из 30 имели стенокардию напряжения на уровне I ФК, 13 (43%) – на уровне II ФК. Среднее значение индекса массы тела (ИМТ) составило $28,9 \pm 3,94$ кг/м². Увеличение ИМТ более 30 кг/м² имело место у 13 (43%) человек в 1-й группе.

Липопротеид (а) (ЛП (а)), ИЛ-6, ИЛ-8, ИФН- γ , ФНО- α , фактор VII, ФВ, БСЖК, N-концевой мозговой натрийуретический пропептид (NT-proBNP) исследовали в сыворотке крови методом твердофазного иммуноферментного анализа. Для определения ИЛ-6, ИЛ-8, ИФН- γ и ФНО- α использовали тест-системы фирмы Bender Medsystems (Австрия), NT-proBNP – Biomedica Group (Австрия), ЛП (а) и фактора VII – BCM Diagnostics (США), ФВ – Axis-Shield (Норвегия), БСЖК – НВТ (Голландия), СРБ – DRG (Германия).

В стандартных условиях измерялось артериальное давление (АД). Биохимическим методом на автоматическом биохимическом анализаторе АВХ Pentra 400 в сыворотке крови, взятой утром натощак, определялись уровни глюкозы, общего холестерина, липо-

протинов низкой плотности, липопротеинов высокой плотности, триглицеридов, аспаратаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, индекс атерогенности.

Из общего числа больных ИБС 12 (40%) человек получали ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (аторвастатин – 10–20 мг в сутки, розувастатин – 10 мг в сутки). 18 (60%) принимали иАПФ, из них 6 (33,3%) – в комбинации с амлодипином, и 4 (13,3%) – антагонисты рецепторов ангиотензина II, препараты ацетилсалициловой кислоты получали 25 (83,3%) пациентов.

Всем обследуемым произведена оценка качества жизни с использованием опросника MOS SF-36.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью пакета программ Statistica 8.0. Количественные признаки представлены средней арифметической и средним квадратическим отклонением ($M \pm \sigma$), а также в виде медианы и 25-го и 75-го перцентилей – Me (LQ ; UQ), качественные признаки – абсолютным числом больных с данным признаком и процент от их количества в группе. Различия показателей считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Вид распределения исследуемых параметров определяли с помощью критериев Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка. Оценку взаимосвязи признаков проводили с использованием коэффициентов ранговой корреляции Спирмена (R).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе исследования в 1-й группе выявлены достоверно более высокие концентрации СРП, ИЛ-8 и снижение концентрации ИФН- γ в сыворотке крови по отношению к средним величинам во 2-й группе. Средняя величина ИЛ-8 в 1-й группе составила $20,5 \pm 11,96$ пг/мл, во 2-й – $3,5 \pm 4,48$ пг/мл ($p < 0,0001$). Средние величины концентраций ИЛ-6 и ФНО- α достоверно не отличались в сравниваемых группах. При этом со-

Таблица 1

Содержание маркеров воспаления в сыворотке крови у пациентов со стенокардией напряжения и у здоровых

Маркер воспаления	1-я группа (n=30)	2-я группа (n=25)	<i>p</i>
СРБ, мг/л	3,9±3,20	1,7±1,92	0,0048
ИЛ-8, пг/мл	20,5±11,96	3,5±4,48	<0,0001
ИЛ-6, пг/мл	4,1±2,17	4,1±9,83	0,9914
ФНО-α, пг/мл	4,6±8,61	1,4±4,94	0,1081
ИФН-γ, пг/мл	4,4±4,36	7,1±3,11	0,0123

Примечание: здесь и далее жирным шрифтом выделены статистически значимые различия показателей в сравниваемых группах.

держание ИФН-γ и ИЛ-6 в сыворотке крови в обеих группах находилось в пределах референсных значений популяции здоровых лиц (табл. 1).

Средняя величина концентрации ЛП (а) в группе больных ИБС была достоверно больше, чем у здоровых, но в допустимых пределах нормы (16,2±6,71 и 9,7±4,66 мг/дл в 1-й и 2-й группах соответственно, $p < 0,0001$). Отмечалось повышение концентрации ЛП (а) более 30 мг/дл у 11 (37%) пациентов. Концентрации других маркеров в сыворотке крови (ФВ, VII фактора, БСЖК, NT-proBNP) оставались в пределах нормальных величин и не различались в двух сравниваемых группах (табл. 2).

Значения показателей качества жизни сравнивались в обеих группах контроля. По ряду этих показателей у пациентов с ИБС выявлено статистически значимое различие от таковых у лиц контрольной группы. Максимальные различия обнаружены по следующим шкалам: интенсивность боли (BP), общее состояние здоровья (GH), жизненная активность (VT), социальное функционирование (SF) и психическое здоровье (MH). Незначительные различия выявлены по шкале «Физическое функционирование» (PE). Между шкалами «Роловое функционирование, обусловленное физическим состоянием» (RP) и «Обусловленное эмоциональным

Таблица 2

Результаты показателей ЛП (а), БСЖК, VII фактора, ФВ в сыворотке крови больных ИБС и у здоровых

Показатель	1-я группа	2-я группа	<i>p</i>
ЛП (а), мг/дл	16,2±6,71	9,7±4,66	<0,0001
БСЖК, нг/мл	0,8±0,50	0,5±0,35	0,0117
NT-proBNP, фмоль/мл	1,9±6,26	1,0±3,15	0,4849
Фактор VII, нг/мл	115,6±72,17	87,5±42,34	0,0917
ФВ, МЕ/мл	1,2±1,61	0,7±1,12	0,2436

Таблица 3

Показатели качества жизни у обследованных, балл (Me (LQ, UQ))

Показатель качества жизни	1-я группа (n=30)	2-я группа (n=25)	<i>p</i>
Физическое функционирование (PF)	80 (70, 90)	100 (100,100)	<0,0001
Роловое функционирование, обусловленное физическим состоянием (RP)	100 (75, 100)	100 (100,100)	0,0310
Интенсивность боли (BP)	74 (53, 100)	100 (96, 100)	0,0002
Общее состояние здоровья (GH)	47 (40, 57)	87 (82, 87)	<0,0001
Жизненная активность (VT)	60 (50, 75)	90 (85, 95)	<0,0001
Социальное функционирование (SF)	72,5 (62,5, 75)	100 (100,100)	<0,0001
Роловое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (RE)	100 (33,3, 100)	100 (97, 100)	0,0020
Психическое здоровье (MH)	64 (48, 76)	92 (84, 95)	<0,0001

состоянием» (RE) различия не были выявлены (табл. 3).

Методом корреляционного анализа выявлены корреляционные связи между показателями КЖ и массой тела (RP и масса тела: $r=0,45$; $p < 0,05$), возрастом (RE и возраст: $r=0,41$; $p < 0,05$).

Корреляционный анализ по Спирмену показал обратную взаимосвязь между пока-

зателями КЖ и значениями некоторых лабораторных тестов: *PF* и концентрацией липопротеинов низкой плотности ($r=-0,41$; $p<0,05$), *PF* и ИЛ-6 ($r=-0,44$; $p<0,05$), *PF* и ФВ ($r=-0,41$; $p<0,05$), *BP* и ИЛ-6 ($r=-0,43$; $p<0,05$), *GH* и ИФН- γ ($r=-0,43$; $p<0,05$), *GH* и ИЛ-6 ($r=-0,46$; $p<0,05$), *GH* и ФВ ($r=-0,39$; $p<0,05$), *SF* и ИФН- γ ($r=-0,40$; $p<0,05$), *SF* и ИЛ-6 ($r=-0,37$; $p<0,05$), *MH* и ФНО- α ($r=-0,42$; $p<0,05$).

Тесная сопряженность массы тела с низкой оценкой физического, эмоционального и социального благополучия у больных ИБС описана рядом авторов [5, 7, 8, 10], в то же время о неблагоприятном влиянии субклинического воспаления на состояние психо-социальной адаптации у этих пациентов известно меньше [11, 12].

Таким образом, результаты проведенного исследования взаимосвязи маркеров воспаления и показателей качества жизни больных ИБС указывают на клиническую значимость воспаления у данной категории больных.

Выводы

1. Выявлено увеличение концентрации СРБ, ИЛ-8 у больных ИБС.

2. Показатели качества жизни у больных ИБС, получающих медикаментозную терапию, по абсолютному большинству шкал анкеты SF-36 имеют более низкий уровень, чем у здоровых.

3. Выявлена отрицательная корреляционная взаимосвязь показателей качества жизни с некоторыми сывороточными маркерами сердечно-сосудистого риска, такими как ИЛ-6, ИФН- γ , ФНО- α и ФВ. Наличие отрицательной корреляционной взаимосвязи между показателями качества жизни (шкалы *PF*, *BP*, *GH*, *SF* и *MH*) и маркерами воспаления (ИЛ-6, ИФН- γ , ФНО- α , ФВ) свидетельствует о клинической значимости воспалительного

процесса у больных ИБС, что является основанием для разработки новых или оптимизации уже известных подходов медикаментозной терапии атеросклероза, направленной на подавление воспаления в сосудистой стенке.

Библиографический список

1. *Байдина Т.В., Мишланов В.Ю., Данилова М.А.* Цитокиновый профиль больных с атеросклеротическим поражением сонных артерий. Медицинский альманах 2011; 1 (14): 56–58.
2. *Валитова Р.М.* Исследование маркеров воспаления у больных со стабильным и нестабильным течением ишемической болезни сердца. Вестник Российского государственного медицинского университета 2008; 2: 68–77.
3. *Волков В.И., Серик С.А.* Провоспалительные цитокины и растворимая молекула межклеточной адгезии-1 при ишемической болезни сердца. Кардиология 2002; 9: 12–16.
4. *Корюкина И.П., Туев А.В., Мишланов В.Ю., Горовиц Э.С.* Иммуные механизмы воспалительных процессов при заболеваниях внутренних органов: учебное пособие. Пермь: ГОУ ВПО ПГМА им. ак. Е. А. Вагнера Росздрава 2008; 150.
5. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. 2-е изд. / под ред. акад. Ю.Л. Шевченко. М.: ОЛМА Медиа Групп 2007; 320.
6. *Соколов Е.И., Гришина Т.И., Штин С.Р.* Влияние фактора Виллебранда и эндотелина-1 на формирование тромботического статуса при ишемической болезни сердца. Кардиология 2013; 55 (3): 25–30.
7. *Тепляков А.Т., Калюжин В.В., Камаев Д.Ю.* Качество жизни больных с ишемической дисфункцией левого желудочка. Сибирский медицинский журнал 2001; 2: 16–19.
8. *Хохлов А.Л., Жилина А.Н., Буйдина Т.А.* Взаимосвязь показателей качества жизни

- и особенностей психологического статуса с клиническими проявлениями метаболического синдрома. Качественная клиническая практика 2006; 2: 19–23.
9. *Шальнова С.А., Конради А.О., Карпов Ю.А., Концевая А.В., Деев А.Д., Капустина А.В., Худяков М.Б., Шляхто Е.В., Бойцов С.А.* Анализ смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в 12 регионах Российской Федерации, участвующих в исследовании «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России». Российский кардиологический журнал 2012; 5 (97): 6–10.
10. *Stunkard A.J.* Depression and obesity. *Biological Psychiatry* 2003; 54 (3): 330–337.
11. *Toker S.* The Association between burnout, depression, anxiety, and inflammation Biomarkers: C-reactive protein and fibrinogen in men and women. *Journal of Occupational Health Psychology* 2005; 10: 344–362.
12. *Windram J.D.* Relationship of high-sensitivity C-reactive protein to prognosis and other prognostic markers in outpatients with heart failure. *American Heart Journal* 2007; 153: 1048–1055.

Материал поступил в редакцию 17.06.2013