

УДК: 616.13-004.6+616.127-005.4-072:577.112

Садовой С.В., Садовой В.И.

ИЗУЧЕНИЕ УРОВНЕЙ С-РЕАКТИВНОГО БЕЛКА ДО И ПОСЛЕ КОРОНАРОГРАФИИ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

ГУ «Крымский государственный медицинский университет им. С.И.Георгиевского», г. Симферополь,

Было доказано, что СРБ является самостоятельным фактором риска и независимым предиктором возникновения ишемических событий в различных сосудистых бассейнах (коронарном, церебральном, периферическом) как у здоровых, так и у пациентов с документированными, связанными с атеросклерозом заболеваниями сердечно-сосудистой системы (Поляков А.Е., 2005). Повышение уровня СРБ свыше 10 мг/л является значительным риском нежелательных сердечно-сосудистых событий в будущем у пациентов с ИБС (Кардиоваскулярная практика, 2011г.). В клинике было обследовано 34 пациента с колебанием возраста от 41 до 80 лет (средний возраст составил 59 лет). До исследования методом КВГ у всех пациентов с ИБС было выявлено достоверное ($p < 0,001$) повышение уровня С-реактивного белка до $16,0 \pm 4,8$ мг/л по сравнению с группой контроля $1,9 \pm 0,4$ мг/л. После проведения КВГ динамическое изучение уровней СРБ показало достоверное повышение $27,0 \pm 10,2$ мг/л по сравнению с группой контроля и тенденцию к увеличению в сравнении со значениями до проведения КВГ. У пациентов с ранним постинфарктным периодом (до 1 месяца) была установлена увеличение уровня СРБ в 3 раза в сравнении показателями до проведения КВГ. У всех исследуемых с ИБС было установлено достоверное повышение уровней СРБ. После проведения процедуры КВГ у исследуемых с ПИКС было зафиксировано достоверное значимое увеличение уровней СРБ до высоких цифр, что, предположительно, может быть связано с участием СРБ не только в атеросклерозе коронарных артерий, но и в постинфарктном ремоделировании миокарда. Связи значений СРБ от локализации атеросклероза коронарных артерий установлено не было. Обращает на себя внимание тот факт, что такая инвазивная методика, как КВГ может способствовать повышению СРБ, особенно у пациентов в раннем постинфарктном периоде. Полученные данные требуют дальнейшего изучения и демонстрируют необходимость разработки рекомендаций о применении препаратов, оказывающих влияние на уровень СРБ, в более высоких дозах перед проведением КВГ.

Ключевые слова: атеросклероз, С-реактивный белок, коронаровентрикулография, SCORE, статины.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) – очень распространённое заболевание, которое является одной из основных причин смертности, а также временной и стойкой утраты трудоспособности населения в развитых странах мира. ИБС занимает одно из ведущих мест среди важнейших медицинских проблем XXI века. По данным ВОЗ ИБС и инсульт – являются первой причиной смертности среди населения. Наиболее частой причиной данного заболевания является атеросклероз коронарных артерий.

С-реактивный белок (СРБ) – белок острой фазы воспаления – в основном синтезируется гепатоцитами под влиянием ИЛ-6, однако может также продуцироваться альвеолярными и присутствующими в атеросклеротической бляшке макрофагами, лимфоцитами и является высокочувствительным маркером воспаления и тканевой деструкции [3,4]. СРБ состоит из пяти полипептидных субъединиц, нековалентно связанных в кольцевидный пентамер. Этот белок относится к печеночным пентраксам – семейству неспецифических острофазовых реактантов [5]. Многочисленные исследования доказали участие С-реактивного белка в формировании атеросклеротической бляшки (Silva D, Pais de Lacerda A. High-sensitivity C-reactive protein as a biomarker of risk in coronary artery disease// Rev Port Cardiol. 2012 Nov;31(11):733-45. doi: 10.1016/j.repc.2012.02.018. Epub 2012 Oct 6.). Очевидно, что большую роль в атерогенезе, играет воспаление. Согласно текущей теории ате-

рогенеза, атеросклероз – это длительное, вялотекущее хроническое воспаление в интиме сосуда. Это делает понятной связь между медиаторами воспаления и факторами риска развития атеросклероза. Малоактивное, вялотекущее воспаление, которое обнаруживается по изменению СРБ, прогнозирует риск развития атеросклеротических осложнений. СРБ является негликолизированным белком с пентамерной структурой, который переносится электрофоретическим путем в окружение гамма-зоны электрофореза. Он является активатором острой фазы, который быстро повышается, но не специфически, как реакция на повреждение тканей и воспаление. СРБ является самостоятельным фактором риска, и независимым предиктором возникновения ишемических событий в различных сосудистых бассейнах (коронарном, церебральном, периферическом) как у здоровых, так и у пациентов с документированными, связанными с атеросклерозом заболеваниями сердечно-сосудистой системы (Поляков А.Е., 2005). Определение уровня СРБ имеет большое значение для прогнозирования состояния больных с ИБС после проведения им коронароангиографии: высокие уровни СРБ предполагают наличие у больного с минимальными изменениями, выявленными при ангиографии, такого же высокого риска смерти, как и у пациента с выраженным стенозирующим атеросклерозом [8]. Повышение уровня СРБ свыше 10 мг/л является высоким риском нежелательных сердечно-

сосудистых событий в будущем у пациентов с ИБС (Кардиоваскулярная практика, 2011г.).

Целью нашей работы было оценить изменения уровней СРБ у пациентов с ишемической болезнью сердца: стабильной стенокардией напряжения и постинфарктным кардиосклерозом до и после процедуры коронарографии (КВГ), а также изучить взаимосвязь этих значений с показателями холестерина и фибриногена сыворотки крови. После исследования был проведён анализ пациентов по шкале SCORE и произведён телефонный визит для выяснения изменения состояния здоровья пациентов.

Материалы и методы

Нами было обследовано 34 пациента в возрасте от 41 до 80 лет (средний возраст составил 59 лет). Среди них было 30 мужчин и 4 женщины в постменопаузе. Диагноз – ишемическая болезнь сердца: стенокардия напряжения и постинфарктный кардиосклероз был установлен согласно стандартам МОЗ Украины № 436 от 03.07.2006г. Диагноз ИБС: стабильная стенокардия напряжения второй функциональный класс диагностирована у 9 человек, третий – у 8 человек, четвёртый – у 3 человек. Постинфарктный кардиосклероз был установлен у 24 пациентов. Группу контроля составили – 24 человека, сопоставимых по возрасту и полу.

Так же 91%(31 человек) пациентов страдали артериальной гипертензией, 8,8% (3 человека) пациентов – сахарным диабетом 2-го типа, 32% (11 человек) пациентов перенесли острые коронарные события в течении последнего года. Также 64,7% (22 человека) пациентов имеют значения индекса массы тела свыше 25.

Всем пациентам проводилось общеклиническое обследование, электрокардиографическое исследование, эхокардиография с цветным доплеровским картированием, коронаровентрикулография (КВГ). По данным КВГ был подтвержден атеросклероз коронарных артерий. СРБ в крови определяли высокочувствительным методом твердофазного иммуноферментного анализа ("сэндвич"-вариант), который может быть использован для регистрации уровня СРБ как в "субклиническом" интервале (0-10 мг / л), так и в клиническом интервале (10 мг / л и более).

Результаты и их обсуждение

Все пациенты получали следующие группы препаратов: нитраты (20% пациентов), β-блокаторы (90% пациентов), ингибиторы-АПФ (90% пациентов), антагонисты кальция (10% пациентов), липидснижающую терапию (100% пациентов), антиагреганты (100% пациентов), диуретики (30% пациентов).

Эхокардиография с цветным доплеровским картированием показала такие результаты:

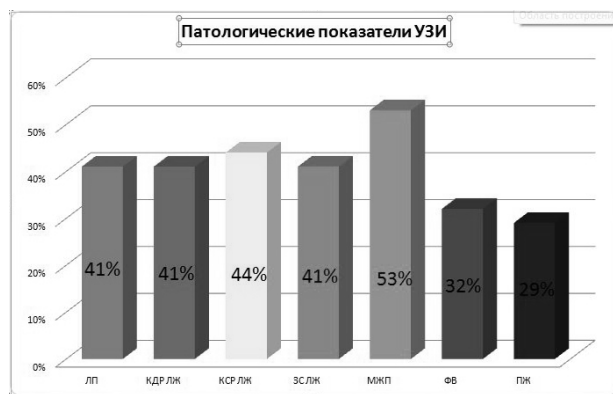


Рис.1 Патологические показатели УЗИ

41% пациентов имеют увеличение размеров левого предсердия, 41% - увеличение конечно-диастолического размера левого желудочка, 44% - увеличение конечно-систолического размера левого желудочка, 41% - увеличение задней стенки левого желудочка, 53% - увеличение межжелудочковой перегородки, 32% - уменьшение фракции выброса, 29% - увеличение размеров миокарда правого желудочка.

Согласно полученным результатам КВГ у пациентов было выявлено многососудистое гемодинамически значимое поражение коронарных артерий: поражение ствола левой коронарной артерии (ЛКА) у 11% пациентов, передней межжелудочковой ветви (ПМЖВ) ЛКА – 58,8%, огибающей ветви (ОВ) ЛКА – 61,7%, диагональной ветви (ДВ) ЛКА – 20,5%, правой коронарной артерии (ПКА) -52,9%.



Рис. 2 Результаты коронаровентрикулографии при стенозах

По данным КВГ установлена хроническая окклюзия следующих коронарных артерий: ОВ ЛКА у 2,9% пациентов, ВТК ЛКА – 2,9%, ПКА – 23,5%, ПМЖВ ЛКА – 11,7%, ЗМЖВ ПКА – 2,9%.

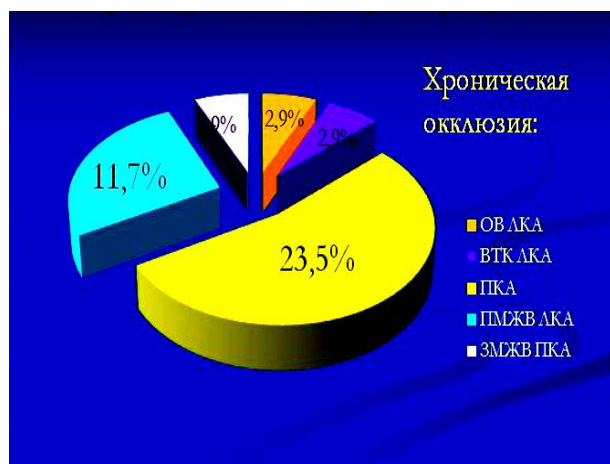


Рис. 3. Результаты коронароангиографии при хронической окклюзии

Процедура КВГ проводилась на ангиографе philips integris allura.

До проведения КВГ у всех пациентов с ИБС было установлено достоверное ($p < 0,001$) повышение С-реактивного белка до $16,0 \pm 4,8$ мг/л в сравнении с группой контроля $1,9 \pm 0,4$ мг/л, что возможно подтверждает воспалительную природу атеросклеротического процесса, так как у 41% была выявлена хроническая окклюзия коронарных артерий в сочетании многососудистым атеросклерозом коронарных артерий. Однако, зависимости между показателями СРБ и локализацией коронарного атеросклероза установлено не было. После проведения процедуры КВГ динамическое наблюдение уровней СРБ показало достоверное повышение $27,0 \pm 10,2$ мг/л по сравнению с группой контроля и тенденцию к увеличению в сравнении со значениями до проведения КВГ. У пациентов с ранним постинфарктным периодом (до 1 месяца) было установлено увеличение в 3 раза в сравнении показателями до проведения КВГ. В исследовании, проведенном Tatura M.C., Heinrich J., Junker R, включавшем 1112 мужчин и 299 женщин, перенесших инфаркт миокарда, по данным коронарографии выявлена достоверная связь между повышением уровня СРБ и стенозированием коронарных артерий. У пациентов с атеросклеротическим поражением коронарных артерий, перенесших инфаркт миокарда, уровень СРБ был выше, чем у пациентов, перенесших инфаркт миокарда без коронарного атеросклероза, или у пациентов только с атеросклеротическим поражением сосудов без инфаркта миокарда, что согласуется с нашими данными[7].

В нашем исследовании была установлена достоверная связь между значениями СРБ до и после КВГ со значениями холестерина и фибриногена сыворотки крови, которые, как известно, являются одними из ведущих в процессе системного воспаления при атеросклерозе.

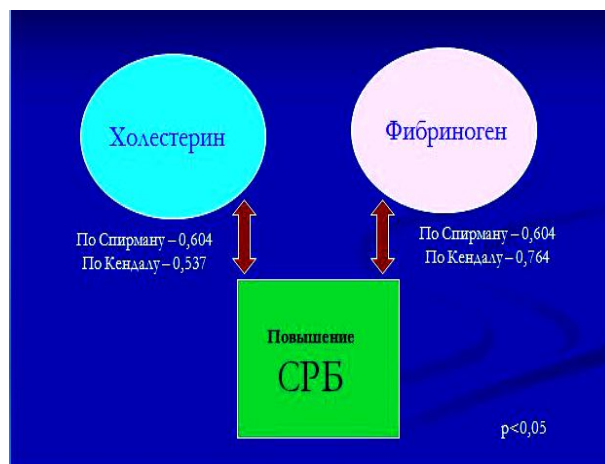


Рис. 4. Связь СРБ с уровнями холестерина и фибриногена

Таким образом была установлена достоверная прямая сильная взаимосвязь между повышением уровней СРБ после КВГ с уровнями холестерина и фибриногена сыворотки крови.

Изучая прогноз пациентов в будущем, мы использовали шкалу SCORE, для оценки риска смертельного сердечно-сосудистого заболевания в течение 10 лет. Эта шкала включает в себя следующие параметры: страна, пол, возраст, уровень систолического АД, курение, холестерин плазмы. 95% пациентов имели высокий риск (5 и более%) нежелательных сердечнососудистых событий в течении 10-летнего периода. После оценки был проведен телефонный опрос пациентов через один, шесть, девять и двенадцать месяцев после процедуры КВГ. Опрос включал в себя следующие вопросы: жалобы пациента, состояние уровня АД, регулярное посещение врача-кардиолога по месту жительства, госпитализации, усугубление сопутствующих заболеваний, проведенные операции после выписки из отделения, коррекция или отказ от терапии, назначенной в отделении, изменение образа жизни (отказ от вредных привычек и модификация питания), занятие спортом. Было установлено, что у всех пациентов наблюдалось улучшение общего состояния, у двоих пациентов была госпитализация, не связанная с основным сердечнососудистым заболеванием, 3 пациента внесли изменения в назначенной терапии (один пациент изменил несколько препаратов после консультации с кардиологом по месту жительства и двое самовольно отменили терапию, аргументируя это высокими затратами на лечение), двум пациентам было проведено стентирование. Таким образом, на данном этапе у пациентов с высокими уровнями СРБ отрицательной динамики, госпитализаций, связанных с основным сердечнососудистым заболеванием, отсутствие летальных исходов, что является поводом дальнейшего наблюдения за ними.

Выводы

У всех пациентов с ИБС было выявлено достоверное повышение уровней СРБ. После про-

ведення КВГ у пацієнтів с ПІКС було зафіксовано достовірне значиме підвищення СРБ до високих цифр, що може бути пов'язано з участю СРБ не тільки в атеросклерозі коронарних артерій, але, і в постінфарктному ремоделюванні міокарда. По даним М.І. Лутай, підвищення рівня СРБ по порівнянню з контрольними величинами спостерігали не тільки у хворих с нестабільною ($P < 0,01$), але і со стабільною стенокардією, особливо ІІІ і ІV ФК ($P < 0,01$), що також перекликається з нашими результатами[1]. Залежності значень СРБ від локалізації атеросклерозу коронарних артерій встановлено не було. Звертає на себе увагу факт, що така інвазивна методика, як КВГ може сприяти підвищенню СРБ, особливо у пацієнтів в ранньому постінфарктному періоді. Була встановлена зв'язок між підвищенням рівня СРБ після процедури КВГ і значеннями холестерину і фібриногену сироватки крові, вказуюча на їх пряму взаємозв'язок. Пацієнти були оцінені по шкалі SCORE і за ними продовжується динамічне спостереження. Отримані результати вимагають подальшого дослідження і демонструють необхідність розробки рекомендацій по застосуванні препаратів, впливаючих на рівень СРБ, в більш високих дозах перед проведенням КВГ, т.к. СРБ є самостійним фактором ризику і незалежним предиктором виникнення ішемічних подій в різних судинних басейнах і його рівень потребує корекції. Так Steven

E. Nissen і соавтори вважають, що більш суттєве уповільнення прогресування атеросклерозу, пов'язане з зменшенням рівня атерогенних ліпопротеїдів і СРБ, спостерігалося в досліджуваній групі пацієнтів, отримували інтенсивне лікування статинами. Це твердження перекликається з нашими даними, т.к. пацієнти, активно приймаючи статини до проведення процедури КВГ, мали рівень СРБ нижче, ніж пацієнти без адекватного прийому статинів[6].

Література

1. Лутай М.І. Атеросклероз: сучасний погляд на патогенез / М.І. Лутай // Український кардіологічний журнал. – 2004. – №1. – С. 22-34.
2. Гордієнко А.І. Високочутливий імуноферментний метод кількісного визначення вмісту С-реактивного білка в крові / А.І. Гордієнко, В.О. Білоглазов, А.А. Бакова // Інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров'я №139. – К.: УкрМЕДПАТЕНТІНФОРМ, 2010. – 4 с.
3. Dong Q. Expression of C-reactive protein by alveolar macrophages / Q. Dong, J.R. Wright // J. Immunology. – 1996. – V.156. – P. 4815-4820.
4. Ikuta T. Human lymphocytes synthesize C-reactive protein / T. Ikuta, H. Okubo, H. Ishibashi [et al.] // Inflammation. – 1986. – V.10. – P. 223-232.
5. Ridker P.M. High-sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease / P.M. Ridker // Circulation. – 2001. – V.103. – P. 1813-1818.
6. Steven E. Statin Therapy, LDL Cholesterol, C-Reactive Protein, and Coronary Artery Disease / E. Steven Nissen [et al.] // N Engl J Med. – 2005. – №352. – P.29-38.
7. Tatura M.C. C-reactive protein and the severity of atherosclerosis in myocardial infarction patients with stable angina pectoris / M.C. Tatura, J. Heinrich, R. Junker [et al.] // Eur Heart J. – 2000. – №21. – P.1000-1008.
8. Yeh E.T. CRP as a mediator of disease / E.T. Yeh // Circulation. – 2004. – V.109. – P. 1111-1114.

Резюме

ВІВЧЕННЯ РІВНІВ С- РЕАКТИВНОГО БІЛКА ДО І ПІСЛЯ КОРОНАРОГРАФІЇ У ПАЦІЄНТІВ З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ
Садовий С.В., Садовий В.І.

Ключові слова: атеросклероз, С-реактивний білок, коронаровентрикулографія, SCORE, статини.

Було доведено, що СРБ є самостійним чинником ризику і незалежним предиктором виникнення ішемічних подій у різних судинних басейнах (коронарному, церебральному, периферичному) як у здорових, так і у пацієнтів з документованими, пов'язаними з атеросклерозом захворюваннями серцево-судинної системи (Поляков А. Є., 2005). Підвищення рівня СРБ понад 10 мг / л є показником значного ризику небажаних серцево-судинних подій у майбутньому у пацієнтів з ІХС (Кардіоваскулярна практика, 2011р.). У клініці було обстежено 34 пацієнти з коливанням віку від 41 до 80 років (середній вік склав 59 років). Перед дослідженням методом КВГ у всіх пацієнтів з ІХС було виявлено достовірне ($p < 0,001$) підвищення рівня С- реактивного білка до $16,0 \pm 4,8$ мг/л порівняно з групою контролю ($1,9 \pm 0,4$ мг/л). Після проведення КВГ динамічне вивчення рівнів СРБ показало їх достовірне підвищення ($27,0 \pm 10,2$ мг/л), порівняно з групою контролю і тенденцію до збільшення в порівнянні з аналогічними значеннями до проведення КВГ. У пацієнтів у ранньому постінфарктному періоді (до 1 місяця) було встановлено збільшення рівня СРБ в 3 рази в порівнянні з показниками до проведення КВГ. У всіх досліджуваних з ІХС було встановлено достовірне підвищення рівнів СРБ. Після проведення процедури КВГ у досліджуваних з ПІКС було зафіксовано достовірне значуще збільшення рівнів СРБ до високих цифр, що, імовірно, може бути пов'язано з участю СРБ не тільки в атеросклерозі коронарних артерій, але, і в постінфарктному ремоделюванні міокарда. Зв'язок значень СРБ від локалізації атеросклерозу коронарних артерій встановлено не було. Звертає на себе увагу той факт, що така інвазивна методика, як КВГ може сприяти підвищенню СРБ, особливо у пацієнтів в ранньому постінфарктному періоді. Отримані дані потребують подальшого вивчення і демонструють необхідність розробки рекомендацій по застосуванню препаратів, що впливають на рівень СРБ у вищих дозах перед проведенням КВГ.

Summary

STUDY OF C-REACTIVE PROTEIN BEFORE AND AFTER ANGIOGRAPHY IN PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE.

Sadovyy S.V., Sadovyy V.I.

Keywords: atherosclerosis, C-reactive protein, coronarography, SCORE, statins.

Introduction: coronary heart disease ranks one of the leading places among the global health problems of the XXI century. One of the common causes of this disease is atherosclerosis of coronary arteries. Numerous studies have confirmed the involvement of C-reactive protein (CRP) in the formation of atherosclerotic plaques (Silva D, Pais de Lacerda A. High-sensitivity C-reactive protein as a biomarker of risk in coronary artery disease// *Rev Port Cardiol.* 2012 Nov;31(11):733-45. doi: 10.1016/j.repc.2012.02.018. Epub 2012 Oct 6.). It has been shown that CRP is an independent risk factor and independent predictor of ischemic events in different vascular beds (coronary, cerebral, peripheral) in both healthy and in patients with documentary associated with atherosclerosis, diseases of the cardiovascular system (Polyakov A.E., 2005). Increased CRP level above 10 mg / l is a significant risk of adverse cardiovascular events in the future in patients with coronary artery disease (*Cardiovascular Practice*, 2011).

Objective: to study the oscillations CRP in patients with coronary heart disease: stable angina and post-infarction cardiosclerosis.

Materials and methods: 34 patients aged from 41 to 80 (average age 59) were examined in the clinic. Among them there were 30 males and 4 females. The diagnosis of ischemic heart disease: stable angina and post-infarction cardiosclerosis has been established according to the standards of Ministry of Health of Ukraine № 436 from 03.07.2006. The diagnosis of coronary artery disease: 9 patients were diagnosed with stable angina second functional class, 8 patients with the third, and 3 patients with the fourth. Post-infarction cardiosclerosis was diagnosed in 24 patients. The control group was made up of 24 people matched in age and sex.

All patients were examined in the following order: physical examination, electrocardiography, echocardiography with color Doppler ultrasound, and coronary angiography. The results of coronary angiography confirmed coronary atherosclerosis. Analysis of CRP was conducted by enzyme immunoassay in patients before and after the coronary angiography.

All subjects received the following groups of drugs: diuretics (30 % of patients), nitrates (20 % of patients), ACE inhibitors (90 % of patients), antiplatelet agents (100 % of patients), calcium antagonists (10 % of patients), lipid-lowering therapy (100% patients), β - blockers (90 % of patients).

Results: the results of the coronary angiography revealed hemodynamically significant multivessel coronary artery disease: the defeat of the left coronary artery in 11 % of subjects, anterior descending artery - 58.8 %, circumflex branch - 61.7 %, diagonal branch - 20.5 %, the right coronary artery - 52.9 %. According to the results of coronary angiography the following chronic occlusion of the coronary arteries was established: circumflex branch in 2.9 % of cases, the right coronary artery - 23.5%, anterior descending artery - 11.7%, obtuse marginal branch - 2.9%, posterior descending artery - 2.9%.

Prior to the study by coronary angiography in all patients with coronary artery disease a significantly ($p < 0.001$) elevated levels of C - reactive protein levels to 16.0 ± 4.8 mg / l was revealed compared with the control group 1.9 ± 0.4 mg / l, which presumably confirms the inflammatory nature of atherosclerosis, since coronary artery occlusion in a complex with multivessel coronary atherosclerosis was found in 41 %. However, the link between indicators of CRP and localization of coronary atherosclerosis has not been established. After the study of the dynamic coronary angiography CRP levels showed a significant increase 27.0 ± 10.2 mg / l compared with the control group, and a tendency to increase in comparison with the values before the coronary angiography. In patients with early post-infarction period (up to 1 month) the increase in CRP levels by 3 times compared to the performance of coronary angiography was established.

Conclusions: all the patients with coronary artery disease showed significant increase in levels of CRP. After the coronary angiography procedure patients with post-infarction cardiosclerosis were recorded to demonstrate significant increase in meaningful levels of CRP to high numbers, which presumably could be associated with CRP not only in the coronary artery atherosclerosis, but in post-infarction remodeling. The connection of CRP values with the location of coronary atherosclerosis has not been established. Attention is drawn to the fact that such an invasive procedure as coronary angiography can improve levels of CRP, particularly in patients in the early post-infarction period. The data obtained require further study and demonstrate the need to develop recommendations on the use of drugs that affect CRP levels in higher doses prior.