

ВКЛАД МАРКЕРОВ ВОСПАЛЕНИЯ И ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА В ОБЩУЮ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИстую СМЕРТНОСТЬ У ПОЖИЛЫХ ЖИТЕЛЕЙ МЕГАПОЛИСА (ДАННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ SAHR)

Шальнова С. А.¹, Евстифеева С. Е.¹, Деев А. Д.¹, Метельская В. А.¹, Капустина А. В.¹, Муромцева Г. А.¹, Баланова Ю. А.¹, Туаева Е. М.¹, Имаева А. Э.¹, Киселева Н. В.¹, Школьников М. А.²

Цель. Изучить ассоциации маркеров воспаления (вЧСРБ, ИЛ-6, ФГ, лейкоциты, СОЭ) с ишемической болезнью сердца (ИБС) и их вклад в общую и сердечно-сосудистую смертность у пожилых москвичей.

Материал и методы. В работе использованы данные проспективного, когортного исследования «Стресс, Старение и Здоровье в России» (SAHR) — представительной выборки из неорганизованного населения москвичей в возрасте 55 лет и старше. Исследование проводилось в течение 5 лет (с июня 2006 г по май 2011 г) на базе ФГБУ ГНИЦПМ Минздрава России и включало 1871 человек. Всем обследуемым проводился опрос по стандартной анкете. В анализ включались пол, возраст, уровень образования, классические факторы риска. Для оценки вялотекущего воспаления изучались: высокочувствительный СРБ (вЧСРБ), интерлейкин 6 (ИЛ-6), фибриноген (ФГ), лейкоциты, скорость оседания эритроцитов (СОЭ). Для выявления ИБС была использована стандартная анкета (вопросник Rose) и изменения ЭКГ, определенные по критериям Миннесотского кода. Смертность изучалась в рамках постоянно действующего регистра смерти. На начало 2014 г было зарегистрировано 317 фатальных случаев, в том числе 186 от ССЗ.

Результаты. При анализе исходных данных обнаружены значимые ассоциации, более выраженные у женщин, между курением когда-либо, повышенном АД, ожирением и ИБС, диагностированным по строгим критериям. Из маркеров воспаления достоверная взаимосвязь с ИБС отмечалась с вЧСРБ и ИЛ-6. При однофакторном анализе, при коррекции только на пол и возраст, все изучаемые маркеры воспаления значимо ассоциировались с общей и сердечно-сосудистой смертностью. В многомерной модели пропорционального риска, которая включала пол, возраст, ИБС по строгим и мягким критериям, все факторы риска и все маркеры воспаления, статистически значимыми по вкладу в смертность от всех причин и от ССЗ остались, кроме пола, возраста и ИБС по строгим критериям (ОР — 95% ДИ: 1,5-1,15; 1,96, $p=0,0029$ и 2,0-1,41; 2,88, $p=0,0001$, соответственно), курение, вЧСРБ (ОР — 95% ДИ: 1,03-1,01; 1,05, $p=0,0002$ и 1,03-1,01; 1,05, $p=0,007$, соответственно) и ИЛ-6 (ОР — 95% ДИ: 1,02-1,0; 1,03, $p=0,04$ и 1,02-1,0; 1,04, $p=0,022$, соответственно).

Заключение. вЧСРБ, ИЛ-6 и ИБС по строгим критериям, даже после коррекции на пол, возраст и традиционные ФР, достоверно ассоциируются с общей и сердечно-сосудистой смертностью у мужчин и женщин 55 лет и старше.

Ключевые слова: SAHR, маркеры воспаления, факторы риска, ИБС, смертность от всех причин, сердечно-сосудистая смертность.

¹ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России; ²ФГБУ Московский научно-исследовательский институт педиатрии и детской хирургии Минздрава России, Москва, Россия.

Шальнова С. А. — д.м.н., профессор, руководитель отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, Евстифеева С. Е. — к.м.н., с.н.с. отдела эпидемиологии ХНИЗ, Деев А. Д. — к.физ.-мат.н., руководитель лаборатории биостатистики, Метельская В. А. — д.б.н., профессор, ученый секретарь, руководитель отдела изучения биомаркеров риска ХНИЗ, Капустина А. В. — с.н.с. отдела эпидемиологии ХНИЗ, Муромцева Г. А. — к.б.н., в.н.с. отдела эпидемиологии ХНИЗ, Баланова Ю. А. — к.м.н., с.н.с. отдела эпидемиологии ХНИЗ, Туаева Е. М. — аспирантка отдела эпидемиологии ХНИЗ, Имаева А. Э. — к.м.н., с.н.с. отдела эпидемиологии ХНИЗ, Киселева Н. В. — к.м.н., в.н.с. отдела эпидемиологии ХНИЗ, Школьников М. А. — д.м.н., профессор, директор научно-исследовательского клинического института педиатрии РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): sshalnova@gnicpm.ru

АД — артериальное давление, АГ — артериальная гипертензия, вЧСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ДАД — диастолическое артериальное давление, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИЛ-6 интерлейкин-6, ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, КТ — компьютерная томография, МК — Миннесотский код, МИ — мозговой инсульт, ОР — относительный риск, ОКС — острый коронарный синдром, ОХС — общий холестерин, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ТГ — триглицериды, ФГ — фибриноген, ФР — фактор риска, ФСВОК — Федеральная система внешней оценки качества клинических лабораторных исследований, ХС-ЛПВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС-ЛПНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ЭКГ — электрокардиография.

Рукопись получена 25.05.2015

Рецензия получена 25.05.2015

Принята к публикации 03.06.2015

Российский кардиологический журнал 2015, 6 (122): 7–13
http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-06-7-13

IMPACT OF THE INFLAMMATORY AND ISCHEMIC HEART DISEASE MARKERS INTO THE OVERALL CARDIOVASCULAR MORTALITY IN SENILE CITIZENS OF A LARGE CITY (THE DATA FROM SAHR TRIAL)

Shalnova S. A.¹, Evstifeeva S. E.¹, Deev A. D.¹, Metelskaya V. A.¹, Kapustina A. V.¹, Muromtseva G. A.¹, Balanova Yu. A.¹, Tuaeve E. M.¹, Imajeva A. E.¹, Kiseleva N. V.¹, Shkolnikova M. A.²

Aim. To study the associations of inflammation markers (hsCRP, IL-6, FG, leucocytes, ESR) with coronary heart disease (CHD) and their impact on overall cardiovascular mortality in old citizens of Moscow.

Material and methods. We used the data from prospective cohort study “Stress, Ageing and Health in Russia” (SAHR) — a representative selection from non-organized inhabitants of Moscow citizens from 55 years old. The duration of the study has been 5 years (since June 2006 to May 2011) at FSBI SSICPM of the Healthcare ministry and included 1871 persons. All participants underwent standard questioning. Into analysis we included gender, age, educational level, classic risk factors. For the assessment of current subclinical inflammation we used high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP), interleucine

6 (IL-6), fibrinogen (FG), leucocytes, erythrocyte sedimentation rate (ESR). For CHD screening, we used standard ROse questionnaire and ECG pattern by Minnesota coding. Mortality was evaluated under the continuous death cases registry. At the beginning of 2014 totally 314 fatal cases registered, including 186 of CVD.

Results. There were significant associations more prominent in women, of the smoking in anamnesis, increased BP levels, obesity and CHD, diagnosed at a strict multifactorial analysis. Among inflammation markers, the significant correlation with CHD showed hsCRP and IL-6. In monofactor analysis, correct just for the age and gender, all studied markers significantly associated with total and cardiovascular mortality. In multidimensional model of proportional risk, that included gender, age,

CHD by strict or mild criteria, all risk factors and all inflammation markers, remained statistically significant by their impact on mortality from all causes and from CVD, except gender, age and strict-criteria CHD (HR — 95% CI: 1,5-1,15; 1,96, $p=0,0029$ and 2,0-1,41; 2,88, $p=0,0001$, resp.), smoking, hsCRP (HR — 95% CI: 1,03-1,01; 1,05, $p=0,0002$ and 1,03-1,01; 1,05, $p=0,007$, resp.) and IL-6 (HR — 95% CI: 1,02-1,0; 1,03, $p=0,04$ and 1,02-1,0; 1,04, $p=0,022$, resp.).

Conclusion. HsCRP, IL-6 and CHD by strict criteria, even after correction on gender, age and traditional risk factors, significantly correlate with total and cardiovascular mortality in men and women of 55 y.o. and older.

Russ J Cardiol 2015, 6 (122): 7–13

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-06-7-13>

Key words: SAHR, inflammation markers, risk factors, CHD, mortality from all causes, cardiovascular mortality.

¹FSBI State Scientific-Research Centre for Prevention Medicine of the Healthcare Ministry; ²FSBI Moscow Scientific-Research Institute for Paediatrics and Children Surgery of the Healthcare Ministry, Moscow, Russia.

Существует множество факторов, которые в той или иной степени влияют на развитие атеросклероза и его осложнения. В настоящее время насчитывается до 200 показателей, претендующих на “звание” факторов риска (ФР). Кроме известных традиционных ФР, большой интерес представляют так называемые “новые” ФР атеросклероза, роль которых в атерогенезе менее определена. Несмотря на то, что определение многих показателей недоступно в обычной клинической практике и не во всех случаях имеются доказательства эффективного воздействия на “новые” ФР, определение этих факторов может иметь практическое значение и влиять на тактику лечения конкретных больных [1].

Представление об атеросклерозе, как о хроническом вялотекущем воспалительном заболевании, которое связано с дислипидемией и хронической иммунной дисрегуляцией, окончательно сформировалось еще в XX столетии [2, 3]. Особого внимания заслуживают предполагаемые ФР или биомаркеры воспаления, такие как высокочувствительный С-реактивный белок (вчСРБ), фибриноген (ФГ), интерлейкин-6 (ИЛ-6), лейкоциты, скорость оседания эритроцитов (СОЭ).

Прогностическая ценность у вчСРБ и ФГ выше, чем у всех остальных маркеров воспаления (класс IIb, уровень доказательности В), но это утверждение справедливо только для пациентов с умеренным или неопределенным риском сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [4]. В настоящее время продолжается поиск не только “особых” групп маркеров, которые имеют значимую прогностическую ценность в оценке риска ССЗ, но и их диагностический диапазон. Кроме того, до последнего времени немаловажную роль в интерпретации полученных результатов играло различие методик лабораторных исследований, так как даже результаты анализов, проводимых в ведущих специализированных лабораториях, обладали низкой воспроизводимостью. В настоящее время появились современные автоматические анализаторы, позволяющие рутинно проводить лабораторные исследования, что улучшило не только воспроизводимость исследований, но и снизило экономические затраты.

Согласно условиям доказательной медицины, маркеры воспаления в качестве предикторов риска развития ССЗ и их осложнений, в настоящее время

не соответствуют наивысшему уровню доказательности. Однако учитывая накопленные данные, современное развитие лабораторной диагностики, воспроизводимость лабораторных исследований, доступность и снижение экономических затрат, изучение маркеров воспаления остается актуальным.

Цель: изучить ассоциации маркеров воспаления (вчСРБ, ИЛ-6, ФГ, лейкоциты, СОЭ) с ишемической болезнью сердца (ИБС) и их вклад в общую и сердечно-сосудистую смертность у пожилых москвичей.

Материал и методы

Объектом исследования “Стресс, Старение и Здоровье в России” (SAHR) были представительные выборки из неорганизованного мужского и женского населения москвичей в возрасте 55 лет и старше. Проспективное, когортное исследование было одобрено НЭК ФГБУ ГНИЦПМ Минздрава России и Экспертным советом Университета Дьюка, США (Institutional Review Board at Duke University, USA). Работа, начавшаяся в июне 2006г и закончившаяся в мае 2011г (длительность 5 лет), проводилась на базе ФГБУ ГНИЦПМ Минздрава России. Все обследованные лица подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Отклик на обследование составил 64%, всего было обследовано 1871 человек.

Опрос проводился по стандартной анкете, разработанной специалистами отдела эпидемиологии ГНИЦПМ Минздрава России с участием международных экспертов. Вопросник построен по модульному типу и содержит информацию о социально-демографических характеристиках, поведенческих привычках, анамнестических данных, экономических условиях жизни и т.д. [5].

Стандартный опрос. Образовательный статус изучался в следующих категориях: образование ниже среднего, среднее, в том числе среднее специальное, высшее, в том числе незаконченное высшее.

К курящим относились лица, выкуривающие хотя бы одну сигарету/папиросу в сутки. По статусу курения выделяли группы: никогда не курившие, бросившие курить более года назад, курящие в настоящее время.

Стенокардия напряжения и инфаркт миокарда (ИМ) в анамнезе определялись по стандартной анкете, разработанной Лондонской школой гигиены и тропической медицины (вопросник Rose) [6].

Таблица 1

Характеристика обследуемой выборки мужчин и женщин в зависимости от ИБС

Параметры	Без ИБС		ИБС мягкие критерии		ИБС строгие критерии	
	Мужчины n=387	Женщины n=369	Мужчины n=307	Женщины n=351	Мужчины n=201	Женщины n=256
Средний возраст (лет) M±m	67,32±0,07	67,36±0,07	67,34±0,09	66,22±0,08	67,49±0,11	66,38±0,09
Курение в настоящем	23,53±2,13	7,34±1,42	27,02±3,18	12,26±2,19	38,86±4,42	11,78±2,49
Курение когда-либо	63,21±2,48	19,11±2,09	66,08±3,08	22,90±2,62	69,86±3,80	22,48±3,08
САД (мм рт.ст.)	140,36±1,54	135,95±1,26	144,74±1,66	140,34±1,38	150,35±2,25	144,11±1,72
ДАД (мм рт.ст.)	82,45±0,64	77,54±0,64	84,58±0,90	80,52±0,75	85,49±1,15	81,92±0,90
Лейкоциты (10 ⁶ /л)	6,31±0,21	5,41±0,08	6,35±0,12	5,75±0,12	6,61±0,15	5,97±0,10
СОЭ (мм/ч)	10,13±0,52	15,81±0,64	11,96±0,77	15,81±0,57	11,49±0,80	15,79±0,62
СРБ (мг/л)	3,27±0,50	2,51±0,17	3,12±0,30	3,36±0,54	4,15±0,49	4,13±0,38
Интерлейкин 6 (ИЛ-6 пг/мл)	1,63±0,39	1,16±0,36	1,55±0,26	1,25±0,13	2,00±0,31	1,96±0,58
Фибриноген (ФГ г/л)	3,78±0,06	3,77±0,04	3,82±0,07	3,82±0,05	3,97±0,08	3,79±0,06
ОХС (ммоль/л)	5,68±0,06	6,35±0,07	5,67±0,08	6,23±0,07	5,78±0,11	6,32±0,09
ХС-ЛПНП (ммоль/л)	3,85±0,06	4,45±0,06	3,82±0,08	4,26±0,07	3,86±0,09	4,32±0,08
ТГ (ммоль/л)	1,34±0,04	1,32±0,03	1,38±0,06	1,33±0,03	1,49±0,08	1,52±0,08
ХС-ЛПВП (ммоль/л)	1,23±0,02	1,33±0,02	1,22±0,03	1,35±0,02	1,21±0,02	1,32±0,02
ИМТ	27,7±4,8	28,6±4,9	27,4±4,2	29,8±5,0	27,7±4,5	30,1±5,3

Лабораторные методы исследования. Взятие крови из локтевой вены осуществлялось утром натощак после 12-часового голодания. Сыворотку крови получали центрифугированием при 900 g. в течение 15 мин при 4°C.

Содержание общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), а также холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП) в сыворотке крови определялось рутинно.

Концентрация СРБ в крови определялась высокочувствительным методом иммунофелометрии с применением антисывороток фирмы “Behring” (Германия) [7].

ФГ определялся по методу Клауса, уровень ИЛ-6 — методом иммуноферментного анализа.

Стандартизация и контроль качества анализа липидов проводилась в соответствии с требованиями Федеральной системы внешней оценки качества клинических лабораторных исследований (ФСВОК).

Физикальные обследования. Измерение артериального давления (АД) проводилось двукратно на правом плече с помощью полуавтоматического тонометра Omron HEM-712 по стандартной методике.

Артериальная гипертензия (АГ) определялась как уровни систолического или диастолического АД 140/90 мм рт.ст. и более, а также при нормальных цифрах АД, на фоне приема гипотензивных препаратов в течение последних двух недель.

ИМТ рассчитывался по формуле вес (кг)/рост (м²), за ожирение принималось значение ИМТ ≥30 кг/м².

Регистрация ЭКГ в покое проводилась в положении лежа на спине в 12 отведениях, со скоростью записи 25 мм/сек. Анализ проводился с помощью Миннесотского кода независимыми специалистами.

Выделяли две формы ИБС. “Строгие” критерии ИБС — положительный вопросник Роуза на стенокардию напряжения и следующие изменения на ЭКГ, кодированные по Миннесотскому коду (МК): Определенный ИМ категории МК 1-1-1 по 1-2-7; Нарушения ритма и проводимости — МК 6-1, 6-2, 7-1, 8-3; выраженная ишемия на ЭКГ — МК 4-1, 4-2, 5-1, 5-2 любой локализации без 3-1 и 3-3. “Мягкие” критерии ИБС — ИМ в анамнезе по вопроснику Роуза и изменения на ЭКГ: возможный ИМ — МК 1-3-1- по 1-3-6, ишемия и ишемия с гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ) МК 3-1 или 3-3 при наличии любого кода класса 4- или 5- и любой локализации [8, 9].

Смертность изучалась в рамках постоянно действующего регистра смерти. Всего на январь 2014 года было зарегистрировано 317 смертей, из них 186 были смерти от ССЗ.

Статистический анализ данных проводился с помощью системы статистического анализа и доставки информации — SAS (Statistical Analysis System) [10]. Применялись методы как стандартной описательной статистики — вычисление средних, стандартных отклонений и стандартных ошибок, квантилей и ранговых статистик. Кроме того, были использованы методы аналитической статистики: дисперсионно-ковариационный анализ в версии процедур SAS PROC GLM (обобщенный линейный анализ), метод логистической регрессии (PROC LOGISTIC). Анализ смертности проводился с использованием метода пропорционального риска (Кокса). Отмечался уровень статистической значимости при p<0,05.

Результаты

В представленную выборку исследования был включен 1871 человек (47,8% мужчин), средний возраст которых — 67,35±0,04 года (табл. 1).

Таблица 2

Результаты многофакторного анализа ассоциаций ИБС с общей и сердечно-сосудистой смертностью (ОР, 95% ДИ) стандартизованных по полу, возрасту и факторам риска (модель пропорционального риска)

	Смертность от всех причин ОР (95% ДИ)	p	Смертность от ССЗ ОР (95% ДИ)	p
Возраст	1,09 (1,07;1,10)	0,0001	1,12 (1,10;1,14)	0,0001
Пол	0,41 (0,32;0,53)	0,0001	0,38 (0,27;0,54)	0,0001
Курение в настоящем	1,9 (1,3;2,6)	0,0001	2,0 (1,3;3,1)	0,001
ИБС строгие критерии	1,5 (1,15;1,96)	0,0029	2,01 (1,41;2,88)	0,0001
ИБС мягкие критерии	1,27 (0,95;1,7)	0,104	1,56 (0,99;2,47)	0,055
вЧСРБ	1,03 (1,01;1,05)	0,0002	1,03 (1,01;1,05)	0,0068
ИЛ-6	1,02 (1,00;1,03)	0,04	1,02 (1,00;1,04)	0,0225
ФГ	0,98 (0,84;1,13)	0,76	1,06 (0,87;1,28)	0,57
Лейкоциты	1,02 (0,996;1,04)	0,12	1,00 (0,96;1,05)	0,86
СОЭ	1,01 (0,999;1,02)	0,07	1,01 (0,99;1,02)	0,31

В обследованной выборке больше половины мужчин и женщин имели образование выше среднего (52,6% и 56,2%, соответственно).

Частота ИБС по мягким и строгим критериям была выявлена у 34,3% и 22,5% мужчин, соответственно и несколько чаще — у женщин (36,0% и 26,2%, соответственно).

Курящих мужчин (в настоящем и в прошлом), независимо от наличия ИБС, было значительно больше по сравнению с женщинами ($p < 0,0001$). Следует отметить, что и у мужчин, и у женщин частота курения была выше у лиц с ИБС, диагностированной по строгим критериям, по сравнению с теми, кто не курил вообще ($p < 0,05$).

Средние показатели САД и ДАД у мужчин во всех трех группах (ИБС строгие и мягкие критерии и без ИБС) также были значимо выше ($p < 0,05$), чем у женщин. Самые высокие показатели САД и ДАД выявлены у лиц с ИБС, диагностированных по строгим критериям ($p < 0,05$).

Показатели липидного спектра (ОХС, ХС-ЛПНП, ХС-ЛПВП, ТГ) во всех трех группах достоверно не различались. Уровень ИМТ в мужской популяции не зависел от ИБС, у женщин отмечалась тенденция повышения ИМТ в группе с ИБС (строгие критерии) по сравнению с теми, кто вообще не имел ИБС.

Средний уровень вЧСРБ и ИЛ-6 в группе ИБС (строгие критерии) у мужчин ($4,15 \pm 0,49$ мг/л и $2,0 \pm 0,31$ пг/мл, соответственно) и женщин ($4,13 \pm 0,38$ мг/л и $1,96 \pm 0,58$ пг/мл, соответственно) были значительно выше ($p < 0,05$) по сравнению с группой без ИБС (мужчины — $3,27 \pm 0,50$ мг/л и $1,63 \pm 0,39$ пг/мл; женщины — $2,51 \pm 0,17$ мг/л и $1,16 \pm 0,36$ пг/мл, соответственно) и с ИБС (мягкие критерии) (мужчины — $3,12 \pm 0,30$ мг/л и $1,55 \pm 0,26$ пг/мл; женщины — $3,36 \pm 0,54$ мг/л и $1,25 \pm 0,13$ пг/мл, соответственно). Различий в уровне ФГ, лейкоцитов, СОЭ в зависимости от ИБС выявлено не было.

В таблице 2 представлен анализ взаимосвязи ИБС и маркеров воспаления с общей и сердечно-сосудис-

той смертностью. В многомерной модели, после коррекции на пол, возраст, курение были выявлены ассоциации ИБС, диагностированной по строгим критериям, с общей и сердечно-сосудистой смертностью (ОР — 95% ДИ: 1,5-1,15;1,96, $p = 0,0029$ и 2,0-1,41;2,88, $p = 0,0001$, соответственно). Ассоциаций ИБС, диагностированной по мягким критериям, со смертностью выявлено не было (ОР — 95% ДИ: 1,3-0,95;1,7, $p = 0,104$ и 1,56-0,99;2,47, $p = 0,055$, соответственно).

При однофакторном анализе изучаемые маркеры воспаления значимо ассоциировались с общей и сердечно-сосудистой смертностью. Однако, при построении многомерной модели, после коррекции на ФР, в том числе и ИБС, стандартизованную на пол и возраст, статистически значимые ассоциации с общей и сердечно-сосудистой смертностью были получены только для вЧСРБ (ОР — 95% ДИ: 1,03-1,01;1,05, $p = 0,0002$ и 1,03-1,01;1,05, $p = 0,007$, соответственно) и ИЛ-6 (ОР — 95% ДИ: 1,02-1,0;1,03, $p = 0,04$ и 1,02-1,0;1,04, $p = 0,022$, соответственно). Взаимосвязь ФГ, лейкоцитов, СОЭ со смертностью была не значима ($p > 0,05$).

Обсуждение

Проспективные клинические и эпидемиологические исследования показали, что повышение провоспалительных цитокинов (ИЛ-6), белков острой фазы (ФГ, СРБ), увеличение общего количества лейкоцитов и ряда показателей (гомоцистеин, окисленные липиды и др.) свидетельствуют о более высоком риске и неблагоприятном прогнозе ССЗ. Также известно, что воспаление является ключевым компонентом острого коронарного синдрома (ОКС).

Европейским обществом кардиологов при оценке сердечно-сосудистого риска для определения активности воспаления рекомендовано определение только двух маркеров — ФГ и СРБ [11].

По данным нашего исследования, при однофакторном анализе, все исследуемые маркеры воспаления (СРБ, ИЛ-6, ФГ, лейкоциты, СОЭ) были значимо

связаны со смертностью. Однако после стандартизации по полу, возрасту и коррекции на ФР и ИБС, только вЧСРБ и ИЛ-6 сохранили статистически значимые ассоциации с общей и сердечно-сосудистой смертностью. У лиц старше 55 лет и старше, значимых взаимосвязей между ФГ, лейкоцитами и СОЭ со смертностью выявлено не было.

Strandberg TE и Tilvis RS (2000г) [12] в проспективном исследовании (455 человек, возраст 75+) показали, что 10-летняя выживаемость ассоциировалась с уровнем СРБ. Так, у группы лиц с уровнем СРБ 3,16 мг/л выживаемость была достоверно выше по сравнению с группой, у которой СРБ составлял 5,22 мг/л, а СРБ более 10 мг/л был предиктором общей (ОР 1,20) и сердечно-сосудистой смертности (ОР 1,22).

В ходе ряда известных исследований были получены убедительные данные о прогностической роли СРБ при атеросклерозе, например, в исследовании MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial) риск ИМ и смерти от ИБС повышался у мужчин курильщиков среднего возраста (1 квартиль: ОР=4,3; 95% ДИ 1,74-10,8) [13]. В исследовании MONICA Augsburg (Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease Augsburg) у лиц среднего возраста без клинических признаков ССЗ, после поправки на различные факторы риска ССЗ и курение, риск фатальных и нефатальных коронарных событий повышался с увеличением содержания СРБ в плазме на 19% [14]. В исследовании PHS (The Physician's Health Study) у лиц без ССЗ и низким процентом курящих, показали, что с высшим базовым уровнем вЧСРБ, риск мозгового инсульта (МИ) в 2 раза выше, ИМ в 3 раза, а периферического атеросклероза — в 4 раза. Memon L., Spasojevic-Kalimanovska V., et al. показали, что коронарный стеноз был более выражен, чем выше был уровень вЧСРБ, риск ИМ возрастал прямо пропорционально увеличению базового уровня вЧСРБ [15]. В исследовании CARE (Cholesterol And Recurrent Events), включавшем более 700 пациентов с острым ИМ, показано, что у лиц с высоким содержанием вЧСРБ (верхний квинтиль >6,6 мг/л) ОР развития повторных коронарных событий был на 75% выше, чем у пациентов с его низким уровнем (нижний квинтиль <1,2 мг/л) [16], а снижение ХС-ЛПНП ниже уровня 3,2 ммоль/л не влекло за собой дальнейшего снижения смертности [17]. В исследовании THROMBO повышенный уровень вЧСРБ ассоциировался с повторными ишемическими событиями в течение 2 лет [18]. Danesh J., et al. (2004г) опубликовали мета-анализ 22 проспективных исследований, подтвердивший прогностическую значимость СРБ в развитии ИБС и ее осложнений. По данным мета-анализа, ОР развития коронарных событий увеличивался в 1,58 раза (95% ДИ 1,48-1,68) по мере возрастания уровня СРБ [19]. В исследовании WHS (Women's Health Study), была показана взаимосвязь между уровнем СРБ и раз-

витием сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [20]. Оказалось, что вероятность развития неблагоприятных исходов возрастала более чем в два раза при уровне СРБ >2 мг/л, при этом прогностическая значимость СРБ не зависела от "традиционных" ФР (гиперхолестеринемия, АГ, курение и СД) [21].

Эти данные указывают на то, что, помимо традиционных ФР, вЧСРБ дополнительно влияет на риск заболеваемости и смертности особенно у лиц с промежуточным сердечно-сосудистым риском.

Известно, что синтез и секреция СРБ регулируются провоспалительными цитокинами, и, в первую очередь, ИЛ-6, который играет важную роль в защитных механизмах, включая иммунный ответ, острофазовые реакции, гемопоэз и является более чувствительным тестом, чем СРБ [22]. Martins TV., et al. [23] показали существенное повышение уровней цитокинов, в частности ИЛ-6, у больных ИБС по сравнению со здоровыми лицами. Повышение ИЛ-6 коррелирует с маркерами эндотелиальной дисфункции и признаками инсулинорезистентности, что ассоциируется с повышенным риском поражения сосудистого русла и прогрессированием атеросклероза. По данным 64-спиральной КТ, уровни этого маркера значительно выше у пациентов с мягкими атеросклеротическими бляшками [24, 25].

По данным метаанализа 17 проспективных эпидемиологических исследований, с поправкой на традиционные ФР, отмечено повышение риска развития ИБС (ИМ, внезапная смерть), как при увеличении базального уровня ИЛ-6 (ОР — 1,62), так и при гиперпродукции ИЛ-6 в динамике (ОР=3,34) [26]. Ridker PM., et al. показали, что у мужчин среднего возраста, без клинических проявлений ИБС, при более высоком уровне ИЛ-6 (1,81 пг/мл), ССО развивались чаще [27], а у больных ИБС его повышенный уровень ассоциировался с повторными коронарными событиями [17]. Риск развития первого ИМ увеличивался при увеличении концентрации ИЛ-6 более чем в 2 раза (ОР=2,3) независимо от традиционных ФР. В другом исследовании, проведенном на группе женщин старше 65 лет, также была выявлена ассоциация повышенного уровня ИЛ-6 со смертностью, особенно у женщин с ИБС [28]. В исследовании Harris TV., et al. показано, что у мужчин и женщин пожилого возраста повышение уровня ИЛ-6 >3,19 пг/мл, после поправки на традиционные ФР, увеличивало риск внезапной смерти в 2 раза [29].

Примечательно, что увеличение концентрации ИЛ-6 ассоциировалось с неблагоприятным прогнозом и у пациентов с нормальным уровнем СРБ. При повышении концентрации СРБ, но нормальном уровне ИЛ-6, риск смерти не увеличивался, а при одновременном повышении ИЛ-6 и СРБ риск ССО и смерти ОР увеличивался в 2,6 раза. Это может свидетельствовать о том, что у практически здоровых лиц пожилого возраста увеличение уровня ИЛ-6 более адекватно, чем повышение концентрации СРБ, отражает риск неблагоприятного прогноза [17].

В работе Lee KWJ., et al. [30] при изучении вЧСРБ, ИЛ-6, гомоцистеина и липидных биомаркеров в качестве предикторов сердечно-сосудистой смерти, только ИЛ-6 и гомоцистеин оказались ее прямыми и независимыми предикторами. Это может иметь значение в выявлении пациентов с высоким риском развития осложнений ИБС (в частности, инфаркта миокарда) [31].

По данным нашего исследования, ОР; 95% ДИ общей смертности и смертности от ССЗ повышенного вЧСРБ (1,03;1,01-1,05, $p=0,0002$ и 1,03;1,01-1,05, $p=0,007$, соответственно) был несколько выше по сравнению с повышенным ИЛ-6 (1,02;1,00-1,03, $p=0,04$ и 1,02;1,00-1,04, $p=0,02$, соответственно).

Повышенный уровень ФГ относится к группе острофазных белков, так его концентрация повышается при травме, инфекциях и некоторых других остро протекающих заболеваниях. Повышение уровня ФГ в острой фазе воспаления, как правило, имеет транзиторный характер в отличие от атеросклероза, при котором наблюдается устойчивое увеличение этого показателя, трудно поддающееся коррекции лекарственными препаратами. Кроме того, для контроля за течением воспалительного процесса, помимо ФГ определяются такие показатели как СОЭ и лейкоциты [32]. Поскольку ФГ участвует в системе свертывания крови, повышение его уровня при атеросклерозе рассматривается, как один из патогенетических механизмов, обуславливающих повышенную свертываемость крови и нарушение регуляции тромбообразования, которое, в свою очередь, приводит к развитию ИМ. Однако последние данные о полифункциональности ФГ позволили исследователям сделать предположение, что взаимосвязь между его уровнем и развитием ССЗ при атеросклерозе имеет более глубокий и сложный характер, а концентрация ФГ в плазме крови является показателем тяжести ССЗ и его возможного исхода.

Связь ФГ с ССЗ впервые была установлена в исследовании NPHS (Northwick Park Heart Study, 1986г), включившем 1511 здоровых мужчин в возрасте от 40 до 64 лет [33]. После проведенного многофакторного анализа было выявлено, что уровень ФГ тесно и независимо, особенно в первые 5 лет наблюдения, связан с развитием нефатального ИМ и общей смертностью и смертностью от ИБС.

Прогностическая значимость ФГ в отношении развития атеротромботических событий была подтверждена в 31 исследовании, в котором участвовало 154211 человек. Проведенный группой экспертов Fibrinogen Studies Collaboration (2005г) мета-анализ показал, что после внесения поправок на возраст и пол, ОР развития ИБС при повышении ФГ на каждые 1 г/л составило 2,42 (95% ДИ 2,24-2,60), ОР МИ — 2,06 (95% ДИ 1,83-2,33), ОР смерти от сосудистых причин — 2,76 (95% ДИ 2,28-3,35), ОР от несосудистых причин — 2,03 (95% ДИ 1,90-2,18). Риск развития всех сердечно-сосудистых событий в целом составил 2,35 (95% ДИ 2,21-2,49).

После внесения дополнительных поправок на такие факторы как курение, уровень ОХС, АД, ИМТ, потребление алкоголя и наличие СД, ОР развития ИБС и инсульта снизился до 1,82. В подгруппе участников с измеренным уровнем СРБ, учет этого фактора еще несколько снизил риск развития ИБС при повышении ФГ на 1 г/л (ОР;95% ДИ 1,78;1,19-2,66) [34]. Риск ССЗ повышается с повышением исходного уровня ФГ в интервале 1,8-4,3 г/л. Таким образом, повышение уровня ФГ в плазме крови больных ССЗ предшествует развитию ИМ и МИ.

В мета-анализе (Fibrinogen Studies Collaboration) приведены данные об умеренной и сильной ассоциации ФГ со смертностью от ИБС и МИ, однако в нашем исследовании такой взаимосвязи выявлено не было (ОР;95% ДИ — 1,06;0,87-1,28, $p=0,57$). Можно предположить, что в более возрастной группе не всегда можно воспроизвести четкую взаимосвязь между ФГ и смертностью, о чем пишут немногочисленные авторы. Действительно Kannel WB., et al. и Syrjanen J., et al. показали, что корреляция между уровнем ФГ и развитием осложнений от ССЗ особенно четко прослеживается у пациентов молодого и среднего возраста [35, 36]. Кроме того, помимо возраста, можно предположить, что в нашем исследовании препараты, принимаемые (аспирин, статины и др.) обследованными, могли внести свой положительный вклад в снижение уровня ФГ в крови. Возможно поэтому в нашем исследовании, при одновременном включении в модель всех маркеров и ФР, значимых взаимосвязей между лейкоцитами и СОЭ с общей смертностью (ОР;95% ДИ — 1,02;0,996-1,042, $p=0,12$ и 1,01;0,999-1,02, $p=0,07$, соответственно) и смертностью от ССЗ (ОР;95% ДИ — 1,00;0,96-1,05, $p=0,86$ и 1,01;0,99-1,02, $p=0,31$, соответственно) также не было выявлено.

Показатель СОЭ, который используется для количественной характеристики определения степени тяжести воспалительного процесса или иного патологического состояния используется более ста лет. На результаты СОЭ оказывают влияние многие факторы, в том числе белки, возраст, пол, гиперхолестеринемия и фибриногенемия, лечение (аспирин, гепарин и др.) и т.д. [37], поэтому многие исследователи предлагают альтернативный вариант — определять СРБ. Более 20% всех летальных исходов при нестабильной стенокардии отмечено при величине СОЭ, превышающей 15 мм/час, а у большинства умерших от ССЗ отмечаются нормальные или незначительно повышенные его показатели. В то же время, высокое значение СОЭ и лейкоцитов рассматривают, как достоверный показатель агрессивного течения атеросклероза и ИБС. Кроме того, участие системного воспаления в обострении ССЗ, помимо белков острой фазы, подтверждается наличием в периферической крови активированных лимфоцитов и моноцитов. Появляется все больше доказательств, что моноциты и лейкоциты обладают тромбогенными

свойствами, экспрессируя тканевой фактор [38–41]. Однако, при сопоставлении различных неспецифических показателей воспаления и некроза большинство авторов отмечает, что СРБ в сыворотке больных с ИМ встречается значительно чаще, чем лейкоцитоз и ускоренное СОЭ.

Заключение

Таким образом, в нашем исследовании общая смертность и смертность от ССЗ отчетливо ассоци-

ировалась с двумя маркерами воспаления — прежде всего, с СРБ и с ИЛ-6. С такими маркерами воспаления как ФГ, СОЭ, лейкоциты взаимосвязи со смертностью выявлено не было. Отсутствие ассоциации ФГ и смертности требует более детального изучения, в связи с чем в дальнейшем планируется проведение сравнительного анализа с более молодой группой обследуемых (исследование ЭССЕ-РФ), а также изучение взаимосвязи уровня маркеров и лечения, что, возможно, даст ответ на появившиеся вопросы.

Литература

- Karpov Yu.A., Sorokin EV., Fomicheva OA. Inflammation and atherosclerosis: scope of the problem and unresolved issues. *Heart* 2004; 4(2):190-2. Russian (Карпов Ю.А., Сорокин Е.В., Фомичева О.А. Воспаление и атеросклероз: состояние проблемы и нерешенные вопросы. *Сердце* 2004; 4(2): 190-2).
- Tracy RP. Inflammation in cardiovascular disease. *Circulation* 1998; 97: 2000-02.
- Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115-26.
- European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012) *European Heart Journal* 2012; 33: 1635-701.
- Shkolnikova M., Shalnova S., Shkolnikov VM., et al. Biological mechanisms of disease and death in Moscow: rationale and design of the survey on Stress Aging and Health in Russia (SAHR). *BMC Public Health* 2009; 9: 293. Available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-2458/9/293>
- Rose G, Blackburn H, Gillum R, et al. Cardiovascular survey methods. In WHO Monograph Series No. 56. 2nd edition. Geneva: World Health Organization 1982: 149-72.
- Winston H, Koenig W, Frohlich M. Immunoradiometric Assay of Circulating C-Reactive Protein: Age-related Values in the Adult General Population. *Clinical Chemistry* 2000; 46(7): 934-8.
- Abernathy JR, Thorn GB, Trobaugh LG, et al. Prevalence of ischemic resting and stress electrocardiographic abnormalities and angina among 40- to 59-year-old men in selected U.S. and U.S.S.R. populations. *Circulation* 1988; 2(77): 270-8.
- Shalnova S.A., Deev A.D., Shestov D.B., et al. Prognostic assessment of epidemiological characteristics of ischemic heart disease. *Kardiologija* 1997; 9: 49-54. Russian (Шальнова С.А., Деев А.Д., Шестов Д.Б. и др. Прогностическая оценка эпидемиологических характеристик ишемической болезни сердца. *Кардиология* 1997; 9: 49-54).
- SAS/STAT User's Guide, Version 6, Fourth Edition, V.1 & 2, SAS Institute Inc., Cary, NC, USA, 1990.
- European guidelines on cardiovascular disease and prevention in clinical practice. *Eur J Cardiovascular Prevent Rehabil* 2003; 10(1): 1-78.
- Strandberg TE, Tilvis RS. C-reactive protein. Cardiovascular risk factors, and mortality in the prospective study in the elderly. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000; 20: 1057-60.
- Kuller LH, Tracy RP, Shaten J, et al. Relation of C-reactive protein and coronary heart disease in the MRFIT nested case-control study. *Multiple Risk Factor Intervention Trial.* *Am J Epidemiol* 1996; 144: 537-47.
- Frohlich M, Sund M, Lowel H, et al. Independent association of various smoking characteristics with markers of systemic inflammation in men. Results from a representative sample of the general population (MONICA Augsburg Survey 1994/95). *Eur Heart J* 2003; 24: 1365-72.
- Memon L, Spasojevic-Kalimanovska V, et al. Association of C-reactive protein with the Presence and Extent of Angiographically Verified Coronary Artery Disease. *Tohoku J Exp Med* 2006; 209: 197-206.
- Danesh J, Whincup P, Walker M, et al. Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analyses. *BMJ* 2000; 321: 199-204.
- Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, et al. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000; 342: 836-43.
- Harb TS, Zareba W, Moss AJ, et al. Association of C-reactive protein and serum amyloid A with recurrent coronary events in stable patients after healing of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2002; 89: 216-21.
- Danesh J, Phil D, Wheeler JG, et al. C-Reactive Protein and Other Circulating Markers of Inflammation in the Prediction of Coronary Heart Disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 1387-97.
- Ridker P, Rifai N, Rose L, et al. Comparison of c-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 2002; 347: 1557-65.
- Berger JS, Jordan CO, Lloyd-Jones D, et al. Screening for cardiovascular risk in asymptomatic patients. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 1169-77.
- Nazarenko GI., Kiskun AA. Clinical evaluation of laboratory results. Moscow: Izdatel'stvo "Medicine"; 2006. Russian (Назаренко Г.И., Кишкун А.А. Клиническая оценка результатов лабораторных исследований. М.: Издательство "Медицина"; 2006).
- Martins TB, Anderson JL, Muhlestein JB, et al. Risk factor analysis of plasma cytokines in patient with coronary artery disease by a multiplexed fluorescent immunoassay. *Am J Clin Pathol* 2006; 125: 906-13.
- Serebrennikov SN., Seminsky JJ. The Role of cytokines in inflammatory process. *Siberian Med. J* 2008; 8: 5-9. Russian (Серебренников С.Н., Семинский И.Ж. Роль цитокинов в воспалительном процессе. *Сибирский медицинский журнал* 2008; 8: 5-9).
- Tanindi A, Sahinarslan A, Elbeg S, et al. Relationship Between MMP-1, MMP-9, TIMP-1, IL-6 and Risk Factors, Clinical Presentation, Extent and Severity of Atherosclerotic Coronary Artery Disease. *Open. Cardiovasc. Med. J.* 2011; 5: 110-6.
- Danesh J, Kaptoge S, Mann AG, et al. Long-term interleukin-6 levels and subsequent risk of coronary heart disease: two new prospective studies and a systematic review. *PLoS Med* 2008; 5(4): 600-10.
- Ridker PM, Rifai N, Stampfer MJ, et al. Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation* 2000; 101(15): 1767-72.
- Volpato S, Guralnik JM, Ferrucci L, et al. Cardiovascular disease, interleukin-6, and risk of mortality in older women: the women's health and aging study. *Circulation* 2001; 103(7): 947-53.
- Harris TB, Ferrucci L, Tracy RP, et al. Associations of elevated interleukin-6 and C-reactive protein levels with mortality in the elderly. *Am J Med* 1999; 106(5): 506-12.
- Lee KWJ, Hill JS, Walley KR, et al. Relative value of multiple plasma biomarkers as risk factors for coronary artery disease and death in an angiography cohort. *CMAJ* 2006; 174: 461-6.
- Lai CL, Ji YR, Liu XH, et al. Relationship between coronary atherosclerosis plaque characteristics and high sensitivity C-reactive proteins, interleukin-6. *Chin. Med. J. Engl.* 2011; 124(16): 2452-6.
- Di Minno G, Mancini M. Measuring plasma fibrinogen to predict stroke and myocardial infarction. *Arteriosclerosis* 1990; 10(1): 1-7.
- Meade TW, Brozovic M, Chakraborty RR, et al. Hemostatic function and ischaemic heart disease: principal results of the Northwick Park Heart Study. *Lancet* 1986; 2: 533-7.
- Fibrinogen Studies Collaboration. Plasma Fibrinogen Level and the Risk of Major Cardiovascular Diseases and Nonvascular Mortality. An Individual Participant Meta-analysis. *JAMA* 2005; 294: 1799-809.
- Kannel WB, D'Agostino RB, Belanger AJ. Fibrinogen, cigarette smoking and risk of cardiovascular disease: Insights from the Framingham Study. *Am Heart J* 1987; 113: 1006-10.
- Syrjanen J, Valitonen VV, Iivanainen M, et al. Preceding infection as an important risk factor for ischaemic brain infarction in young and middle aged patients. *Br. Med. J* 1988; 296: 1156-60.
- Shevchenko OP. Characteristics and clinical significance of acute phase proteins of inflammation. Laboratory diagnosis. edit. Dolgov VV., Shevchenko OP. Moscow: Izdatel'stvo "Reaffirm"; 2005: 137-43. Russian (Шевченко О.П. Характеристика и клиническое значение белков острой фазы воспаления. Лабораторная диагностика под ред. Долгов В.В., Шевченко О.П. М.: Издательство "Реафарм"; 2005: 137-43).
- Giesen PLA, Rauch U, Bohman B, et al. Blood-born tissue factor: another view of thrombosis *PNAS USA* 1999; 96: 2311-15.
- Ridker PM, Glynn RJ, Hennekens CH. C-reactive protein adds to the predictive value of total and HDL cholesterol in determining risk of first myocardial infarction. *Circulation* 1998; 97: 2007-11.
- Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, et al. Inflammation, Pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *Circulation* 1998; 98: 839-44.
- Biasucci LM, Liuzzo G, Grillo RL, et al. Elevated levels of C-reactive protein at discharge in patients with unstable angina predict recurrent instability. *Circulation* 1999; 99: 855-60.