

ЗНАЧЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА В ПРОГНОЗИРОВАНИИ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ КОРОНАРНЫХ СОСУДОВ

Журавлёва Л.В., Лопина Н.А.

Харьковский национальный медицинский университет, Украина

Резюме

Цель исследования - оценить уровни и роль показателей липидного обмена в прогнозировании атеросклеротического поражения коронарных сосудов.

Материалы и методы: обследовано 131 пациента с ИБС. В зависимости от наличия СД 2-го типа больные ИБС были разделены на 2 группы: 1-ая группа (n= 70) - больные с сопутствующим СД 2-го типа, 2-ая группа (n= 61) - больные ИБС без сопутствующего СД 2-го типа. Всем пациентам для верификации диагноза ИБС проводилась коронарография. У всех больных оценивались показатели липидного обмена - общий холестерин (ХС), холестерин липопротеидов высокой (ХС ЛПВП), низкой (ХС ЛПНП) и очень низкой плотности (ХС ЛПОНП), триглицеридов (ТГ), коэффициент атерогенности.

Результаты. В ходе исследования было выявлено, что у пациентов с ИБС как 1-ой, так и 2-ой групп в сравнении с лицами контрольной группы были достоверно более высокие значения показателей общего ХС, ТГ, ХС ЛПОНП, коэффициента атерогенности, а также достоверно снижен уровень ХС ЛПВП. Кроме того, у пациентов 1-ой группы регистрировались достоверно большие средние значения уровня ТГ в сравнении со 2-ой группой, в то время как во 2-ой группе уровень ТГ достоверно не отличался от показателей контрольной группы. Среди пациентов 1-ой группы количество пациентов с комбинированной дислипидемией было достоверно выше, чем во 2-ой группе. Большинство пациентов, получавших липидснижающую терапию в анамнезе не достигали целевых уровней ХСЛПНП для лиц с документированным ангиографией поражением коронарных сосудов, относящихся к группе высокого кардиоваскулярного риска. При анализе связи корреляционных взаимосвязей между выраженностью поражения коронарных артерий и показателями

липидного обмену у пацієнтів з ИБС було встановлено наявність зв'язей між рівнем ОХ, ХС ЛПОНП, ТГ, ХС ЛПНП і вираженістю атеросклеротичного ураження коронарних судин. В відношенні прогнозування наявності атеросклеротичного ураження коронарних артерій, наявності гемодинамічно значимих стенозів коронарних судин найбільше значення має оцінка ХС ЛПОНП, ХС ЛПВП, в відношенні прогнозування наявності диффузного ураження коронарних артерій достовірних відмінностей між показателями липидного обмену виявлено не було.

Висновки. Отримані в ході дослідження дані демонструють неліпідні механізми розвитку і прогресування атеросклеротичного процесу як у хворих з СД 2-го типу, так і без нього, що вимагає подальшого вивчення для розробки ефективних стратегій первинної і вторинної профілактики кардіоваскулярних подій.

Ключові слова: атеросклероз коронарних судин, ішемічна хвороба серця, цукровий діабет 2-го типу, липідний обмін.

Резюме

Значення показників ліпідного обміну в прогнозуванні атеросклеротичного ураження коронарних судин

Мета дослідження - оцінити рівні і роль показників ліпідного обміну в прогнозуванні атеросклеротичного ураження коронарних судин.

Матеріали і методи: обстежено 131 пацієнта з ІХС. Залежно від наявності ЦД 2-го типу хворі ІХС були розділені на 2 групи: 1-а група (n = 70) - хворі з супутнім ЦД 2-го типу, 2-а група (n = 61) - хворі на ІХС без супутнього ЦД 2-го типу. Всім пацієнтам для верифікації діагнозу ІХС проводилася коронарографія. У всіх хворих оцінювалися показники ліпідного обміну - загальний холестерин (ЗХ), холестерин ліпопротеїдів високої (ХС ЛПВЩ), низької (ХС ЛПНЩ) та дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ), тригліцеридів (ТГ), коефіцієнт атерогенності.

Результати. В ході дослідження було виявлено, що у пацієнтів з ІХС як 1-ої, так і 2-ої групи в порівнянні з особами контрольної групи були достовірно вищі значення показників ЗХ, ТГ, ХС ЛПДНЩ, коефіцієнта атерогенності, а також достовірно знижений рівень ХС ЛПВЩ. Крім того, у пацієнтів 1-ї групи

реєструвалися вірогідно більші середні значення рівня ТГ в порівнянні з 2-ї групою, в той час як в 2-ій групі рівень ТГ достовірно не відрізнявся від показників контрольної групи. Серед пацієнтів 1-ої групи кількість пацієнтів з комбінованою дисліпідемією було достовірно вище, ніж у 2-ої групи. Більшість пацієнтів, які отримували ліпідзнижуючу терапію в анамнезі не досягали цільових рівнів ХС ЛПНЩ у осіб з документованим ангиографією ураженням коронарних судин, що відносяться до групи високого кардіоваскулярного ризику. При аналізі кореляційних зв'язку взаємозв'язків між виразністю ураження коронарних артерій і показниками ліпідного обміну у пацієнтів з ІХС було встановлено наявність зв'язків між рівнем ЗХ, ХС ЛПДНЩ, ТГ, ХС ЛПНЩ і вираженістю атеросклеротичного ураження коронарних судин. Відносно прогнозування наявності атеросклеротичного ураження коронарних артерій, наявності гемодинамічно значущих стенозів коронарних судин найбільше значення має оцінка ХС ЛПДНЩ, ХС ЛПВЩ, щодо прогнозування наявності дифузного ураження коронарних артерій достовірних відмінностей між показниками ліпідного обміну виявлено не було.

Висновки. Отримані в ході дослідження дані демонструють неліпідні механізми розвитку і прогресування атеросклеротичного процесу як у хворих на ЦД 2-го типу, так і без нього, що вимагає подальшого вивчення для розробки ефективних стратегій первинної і вторинної профілактики кардіоваскулярних подій.

Ключові слова: атеросклероз коронарних судин, ішемічна хвороба серця, цукровий діабет 2-го типу, ліпідний обмін.

Abstract

Meaning of lipid metabolism parameters in predicting the atherosclerotic lesions of the coronary vessels

Zhuravlyova L., Lopina N.

Purpose of the study - to assess levels and the role of lipid metabolic parameters in predicting the atherosclerotic lesions of the coronary vessels.

Materials and methods: There were examined 131 patients with coronary artery disease (CAD). Depending on the presence of type 2 diabetes mellitus (T2DM) patients with coronary artery disease (CAD) were divided into 2 groups: the first group (n = 70) - patients with concomitant diabetes type 2, the second group (n = 61) - patients with CAD without concomitant T2DM. All patients to verify the diagnosis of CAD angiography was performed. All patients were evaluated lipid exchange - total cholesterol (TC), HDL cholesterol (HDL-C), low (LDL) and very low density (VLDL), triglycerides (TG), atherogenic factor.

Results. The study found that patients with CAD as the 1st and 2nd groups compared with the control group individuals were significantly higher values of TC, TG, VLDL, the coefficient of atherogenesis, as well as significantly reduced levels HDL cholesterol. In addition, patients of the 1st group recorded significantly higher mean values of TG levels in comparison with the 2nd group, while in the 2nd group of TG levels were not significantly different from the control group. Among patients of the 1st group of the number of patients with a combination of dyslipidemia was significantly higher than in the 2nd group. The majority of patients receiving lipid-lowering therapy in the history did not reach the target levels LDL cholesterol for people with documented coronary angiography vessels belonging to the high cardiovascular risk. When analyzing the communication of correlations between the severity of coronary lesions and lipid metabolism in patients with CAD has been established the presence of correlation between the level of TC, VLDL, triglycerides, LDL and the severity of the atherosclerotic lesions of the coronary vessels. In relation to predict the presence of atherosclerotic lesions of the coronary arteries, the presence of hemodynamically significant stenosis of the coronary vessels has the greatest value estimate VLDL, HDL-C, in relation to predict the presence of diffuse coronary artery lesions were statistically significant differences were found between the indices of lipid metabolism.

Results. The findings of the study data demonstrate nonlipid mechanisms of the development and the progression of atherosclerosis in patients with type 2 diabetes mellitus, and without it, requiring further study for the development of effective strategies for primary and secondary prevention cardiovascular events.

Key words: coronary atherosclerosis, coronary artery disease, type 2 diabetes mellitus, lipid metabolism.

Актуальность исследования.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются ведущей причиной смертности во всём мире, основой их патогенеза является атеросклеротическое поражение сосудов, что приводит к возникновению и прогрессированию ишемической болезни сердца (ИБС) [1]. В 2013 г. ССЗ стали причиной более 64% смертей в Украине в подавляющем большинстве обусловленных возникновением и прогрессированием ИБС в основе патогенеза которой лежит атеросклеротическое поражение сосудов. В структуре болезней системы кровообращения на ИБС среди взрослых приходится 67,6% смертей (среди трудоспособных – 54,8%). Среди всех возрастных групп смертность от ИБС в Украине значительно превышает западноевропейские показатели [1].

Во всем мире постоянно растет количество больных сахарным диабетом 2 типа (СД 2-го типа). По данным Международной диабетической федерации, число больных СД в мире среди взрослого населения в настоящее время составляет около 382 млн., а к 2035 году достигнет 592 млн. [4,10]. Патология сердечно-сосудистой системы встречается более чем у половины больных СД 2-го типа, а по данным некоторых авторов ее распространенность достигает 90-100% [4,7,10]. Такие больные составляют группу очень высокого кардиоваскулярного риска (КВР), поскольку причиной смерти в 75% случаев в данной популяции пациентов являются ССЗ. Атеросклеротические изменения сосудов у больных диабетом возникают на 8-10 лет раньше, чем в общей популяции, что сопровождается ускоренным развитием ИБС вследствие диабетической дислипидемии (повышение холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), триглицеридов (ТГ), снижение ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП)), гиперинсулинемии, гипергликемии, активации системного воспаления, системного оксидантного стресса [2,4,7,8,9,10]. Следует отметить, что патогенез сосудистых осложнений СД достаточно сложен и до конца не выяснен, что и обусловило актуальность проведенного исследования.

Цель работы – оценить уровни и роль показателей липидного обмена в прогнозировании атеросклеротического поражения коронарных сосудов.

Материалы и методы:

В условиях кардиологического отделения КУОЗ «Областная клиническая больница – Центр экстренной медицинской помощи и медицины катастроф» г. Харькова было обследовано 131 пациента (89 мужчин, 42 женщин), средний возраст которых составил $59,6 \pm 9,11$ лет.

Контрольную группу составило 20 практически здоровых добровольцев соответствующего пола и возраста.

Верификация диагноза – «ИБС, стабильная стенокардия напряжения» проводилась на основании клиничко-anamnestического и инструментального исследований путем проведения коронарорентрикулографии, велоэргометрии и холтеровского мониторирования ЭКГ с использованием критериев, рекомендованных Украинским обществом кардиологов (2007), Ассоциации кардиологов Украины (2011), рекомендаций Рабочей группы по проблемам атеросклероза и хронических форм ИБС от 2008 года Ассоциации кардиологов Украины [5,6]; диагноза СД – согласно классификации нарушений гликемии (ВОЗ, 1999) [4, 7,10]. Определяли состояние углеводного обмена (использовались показатели краткосрочного и долгосрочного углеводного балансов - гликемический профиль и гликозилированный гемоглобин. Оценка липидного обмена (общий ХС, холестерин липопротеидов высокой (ХС ЛПВП), низкой (ХС ЛПНП) и очень низкой плотности (ХС ЛПОНП), триглицеридов (ТГ) (наборы реактивов «Das spectrum med», Молдова), коэффициент атерогенности рассчитывался по формуле А.Н. Климова.

Всем пациентам проводилась коронарография правой и левой коронарных артерий (КА) в стандартных проекциях с помощью ангиографа Siemens AXIOM Artis.

В зависимости от наличия СД 2-го типа больные ИБС были разделены на 2 группы: 1-ая группа (n= 70) - больные с сопутствующим СД 2-го типа, 2-ая группа (n= 61) - больные ИБС без сопутствующего СД 2-го типа.

Все пациенты 1-ой и 2-ой групп были разделены на две подгруппы в зависимости от наличия гемодинамически выраженных стенозов коронарных артерий (стенозирующий атеросклероз коронарных артерий более 70%).

При оценке гемодинамической значимости поражения коронарного русла мы ориентировались на анатомическую классификацию поражений КА, согласно которой стенозы КА менее 70% принято считать гемодинамически незначимыми, стенозы более 70 % принято считать гемодинамически значимыми [5]. Следует отметить, что единой классификации гемодинамически значимых стенозов КА не существует, описываются как гемодинамически значимые поражения КА стенозы как более 50%, так и более 70%, и анатомическая классификация, в целом, достаточно условная, так как прежде всего оценка гемодинамической значимости должна базироваться на функциональной оценке. Ввиду того, что оценка функциональной значимости стенозов КА на основании оценки фракционного резерва кровотока (Fractional flow reserve (FFR)), представляющего собой отношение давления дистальнее стеноза к давлению до (проксимальнее) стеноза, в настоящее время недоступна в рутинной клинической практике в большинстве кардиологических клиник нашей страны, анатомическая классификация поражений КА принята в нашем исследовании за единственно возможную и выполнимую в условиях реальной клинической практики для оценки выраженности поражения КА [5,6].

Пациенты первой группы разделены на - 1а подгруппу (стенозы КА менее 70%), и на 1б подгруппу (стенозы КА более 70%), пациенты 2-ой группы разделены на - 2а подгруппу (стенозы КА менее 70%), и на 2б подгруппу (стенозы КА более 70%). Также в зависимости от наличия диффузного поражения коронарных сосудов пациенты обеих групп были разделены на подгруппы - 1в подгруппа - пациенты 1-ой группы с диффузным поражением КА, 1 г подгруппа - пациенты 1-ой группы без диффузного поражения КА; 2в подгруппа - пациенты 2-ой группы с диффузным поражением КА, 2 г подгруппа - пациенты 2-ой группы без диффузного поражения КА. Диффузный характер поражения КА подразумевал собой многососудистое поражение с многосегментным поражением артерий (Табл.1.).

Табл.1. Распределение больных с ИБС в зависимости от выраженности атеросклеротического поражения сосудов.

1 группа (n=70)			
В зависимости от наличия гемодинамически значимых стенозов		В зависимости от наличия диффузного поражения КА	
стенозы КА < 70%	стенозы КА ≥70%	с диффузным поражением КА	без диффузного поражения КА
1а (n=19)	1б (n=51)	1в (n=42)	1г (n=28)
27%	73%	60%	40%
2 группа (n=61)			
В зависимости от наличия гемодинамически значимых стенозов		В зависимости от наличия диффузного поражения КА	
стенозы КА < 70%	стенозы КА ≥ 70%	с диффузным поражением КА	без диффузного поражения КА
2а (n=15)	2б (n=46)	2в (n=8)	2г (n=53)
24,6%	75,4%	13,1%	86,9%

Статистическую обработку результатов исследования осуществляли с помощью пакета программ Statistica ver. 10.0 for Windows и Exel 2010. Проверка нормальности распределения проводилась с помощью критерия Вилкоксона, Колмогорова-Смирнова, Шапиро-Уилкса. В случае нормального распределения использовались методы параметрической статистики, при ненормальном распределении оценивались методы непараметрической статистики. Для оценки специфичности и чувствительности диагностической модели применялся ROC-анализ с расчётом площади под ROC-кривой. Как интегральный показатель прогностической ценности маркера в диагностике рассчитывалась площадь под рок-кривой (AUC - Area Under Curve). Модель считалась адекватной при площади под кривой более 0,5 при значении $p < 0,05$. Значения AUC 0,5-0,6 оценивались как низкая прогностическая значимость метода диагностики, 0,6-0,7 - средняя прогностическая значимость метода диагностики, 0,7-0,8 - хорошая прогностическая значимость метода диагностики, более 0,8 - как высокая прогностическая значимость метода диагностики [3].

Оценку достоверности различий между группами при нормальном распределении производили с помощью t-критерия Стьюдента, в случае ненормального распределения с помощью U-критерия Манна – Уитни.

Статистически достоверным считали различия при $p < 0,05$ [3]. Сравнение частот наличия мужчин и женщин в исследуемых группах осуществляли с помощью биномиального критерия. Выявлена однородность групп по полу.

Результаты и обсуждение.

Среди пациентов 1-ой и 2-ой групп не было выявлено отличий по количеству лиц с предшествующим приёмом статинов ($n_1=24$, $n_2=20$; $p > 0,05$). 5 пациентов 1а подгруппы, 4 пациента 2а подгруппы, 19 пациентов 1б подгруппы, 16 пациентов 2б подгруппы имели в анамнезе предшествующий приём статинов.

В ходе исследования нами оценивались показатели липидного обмена у больных ИБС в сравнении с контрольной группой лиц соответствующего пола и возраста без ангиографических признаков коронарного атеросклероза. У пациентов с ИБС как 1-ой, так и 2-ой групп в сравнении с лицами контрольной группы были достоверно более высокие значения показателей общего ХС, ТГ, ХС ЛПОНП, коэффициента атерогенности, а также достоверно снижен уровень ХС ЛПВП (Табл.2). Кроме того, у пациентов 1-ой группы регистрировались достоверно большие средние значения уровня ТГ в сравнении со 2-ой группой ($1,9 \pm 0,8$ ммоль/л vs $1,6 \pm 0,6$ ммоль/л; $p_{12} = 0,02$), в то время как во 2-ой группе уровень ТГ достоверно не отличался от показателей контрольной группы (Табл.2).

Табл.2. Оценка липидного обмена у больных ИБС в сравнении с контрольной группой.

Группы Показатель	Контрольная группа ($n_k=20$)	1 группа ($n_1=70$)	2 группа ($n_2=61$)
Общий холестерин, ммоль/л	$4,0 \pm 0,5$	$4,9 \pm 1,1\#$	$4,8 \pm 1,0\##$
Триглицериды, ммоль/л	$1,5 \pm 0,3$	$1,9 \pm 0,8^*/\###$	$1,6 \pm 0,6$
ХС ЛПВП, ммоль/л	$1,6 \pm 0,2$	$1,3 \pm 0,2\####$	$1,3 \pm 0,2\####$
ХС ЛПНП, ммоль/л	$2,5 \pm 0,3$	$2,8 \pm 0,9$	$2,8 \pm 0,8$
ХС ЛПОНП, ммоль/л	$0,5 \pm 0,2$	$0,8 \pm 0,4\#####$	$0,8 \pm 0,3\#####$
Коэффициент атерогенности, ед.	$2,3 \pm 0,2$	$2,7 \pm 0,5\#####$	$2,8 \pm 0,6\#####$

Количественные переменные представлены, как $M \pm SD$. Различие в сравнении с величиной показателя у пациентов 2-ой группы статистически достоверно: * $p = 0,02$. Различие в сравнении с величиной показателя у пациентов

контрольной группы статистически достоверно: # $p=0,0003$; ## $p=0,001$; ### $p=0,0072$; #### $p=0,0000$; ##### $p=0,0002$; ##### $p=0,0014$; ##### $p=0,0005$.

Следует отметить, что среди пациентов 1-ой и 2-ой групп были пациенты с предшествующим анамнезом приёма статинов (в среднем 44 пациента (33,6%) всех пациентов), 24 пациента 1-ой группы – 34,2 % (5 пациентов 1а подгруппы (26,3%), 19 пациентов 1 б подгруппы (37,3%)), 20 пациентов 2-ой группы – 32,8% (4 пациента 2а подгруппы (26,7%), 16 пациентов 2б подгруппы (34,8%)), однако разница в частоте приёма статинов между 1-ой и 2-ой группами не была достоверной. Также следует отметить, что лица, получавшие липидснижающую терапию в анамнезе не достигали целевых уровней ХСЛПНП для лиц с документированным ангиографией поражением коронарных сосудов, относящихся к группе высокого КВР (целевое значение ХС ЛПНП менее 1,8 ммоль/л).

Несмотря на существующую разницу и особенности поражения КА, у больных ИБС с сопутствующим СД 2-го типа не было выявлено достоверных различий при оценке показателей липидного обмена среди больных с ИБС 1-ой и 2-ой групп, а именно, не отличались средние показатели общего холестерина, ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП, ХС ЛПОНП, коэффициента атерогенности, также не было зарегистрировано достоверных различий по уровню ХС ЛПВП (Табл.3.). Однако, при анализе данных общей выборки пациентов, включающей в том числе лиц, принимающих статины были отмечены достоверно большие средние значения уровня ТГ в 1-ой группе в сравнении со 2-ой группой ($1,9\pm 0,8$ ммоль/л vs $1,6\pm 0,6$ ммоль/л; $p_{12}=0,02$).

Табл.3. Оценка липидного обмена у больных ИБС в зависимости от наличия СД 2-го типа и гемодинамической значимости стенозов КА.

Группы Критерий	1 (n=70)	1а (n=19)	1б (n=51)	2 (n=61)	2а (n=15)	2б (n=46)
Общий холестерин, ммоль/л	4,89± 1,05	5,24± 1,15	4,77± 1,00	4,79± 1,03	4,54± 1,07	4,86± 1,02
Триглицериды, ммоль/л	1,86± 0,81*	1,92± 0,86	1,84± 0,79	1,56± 0,61	1,32± 0,39	1,64± 0,66

ХС ЛПВП, ммоль/л	1,31± 0,15	1,37± 0,17	1,29± 0,13	1,29± 0,16	1,27± 0,21	1,29± 0,15
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,76± 0,86	3,01±0, 84	2,66± 0,86	2,81± 0,78	2,68± 0,77	2,86± 0,78
ХС ЛПОНП, ммоль/л	0,82±0, 35	0,86±0, 39	0,81± 0,33	0,75± 0,33	0,60± 0,18	0,80± 0,36
Коэффициент атерогенности, ед.	2,73±0, 52	2,8± 0,47	2,70± 0,53	2,82± 0,58	2,68± 0,47	2,86± 0,61

Количественные переменные представлены, как $M \pm SD$. Различие в сравнении с величиной показателя у пациентов 2-ой группы статистически достоверно: * $p=0,02$.

Необходимо отметить, что достоверных отличий в отношении количества пациентов с повышенным уровнем ХС ЛПНП в зависимости от гемодинамической значимости стенозов КА в обеих группах нами не было выявлено, вероятно, из-за небольшого количества наблюдений: в 1а подгруппе 11 (15,7%), в 1б – 18 (25,7%); во 2а подгруппе – 6 (9,8%), во 2б подгруппа – 17 (27,89%). Однако, отмечалась достоверное различие по количеству больных с гипертриглицеридемией между пациентами 1-ой и 2-ой групп: 19 (27,1)% и 6 (9,8%) соответственно ($p=0,012$). Разницы между группами по количеству пациентов с изолированным повышением уровня ХС ЛПНП зарегистрировано не было. Однако необходимо отметить, что у пациентов 1-ой группы количество пациентов с комбинированной дислипидемией было достоверно выше, чем во 2-ой группе: 10 (14,3%) и 3 (4,9%) соответственно ($p=0,00001$) (Табл.4.).

Табл.4. Распространённость дислипидемии в общей выборке пациентов с ИБС в зависимости от наличия СД 2-го типа и гемодинамической значимости стенозов КА.

Показатель	Группы					
	1 (n=70)	1а (n=19)	1б (n=51)	2 (n=61)	2а (n=15)	2б (n=46)
Количество пациентов с повышенным уровнем ХС ЛПНП	29 (41,4%)	11 (15,7%)	18 (25,7%)	23 (37,7%)	6 (9,8%)	17 (27,9%)
Количество пациентов с повышенным уровнем ТГ	19 * (27,1%)	6 (8,6%)	13 (18,6%)	6 (9,8%)	1 (1,6%)	5 (8,2%)

Количество пациентов с повышенным уровнем ХС ЛПНП, ТГ	10 ** (14,3%)	5 (7,15%)	5 (7,15%)	3 (4,9%)	1 (1,6%)	2 (3,3%)
---	------------------	--------------	--------------	-------------	-------------	-------------

Категорийные переменные представлены, как количество случаев и доля (%). Различие в сравнении с величиной показателя у пациентов 2-ой группы статистически достоверно: * $p=0,012$; ** $p=0,00001$.

Следует отметить, что достоверные различия средних показателей липидного обмена у лиц с ИБС при значительной разнице в характере поражения КА отсутствовали как при анализе общей выборки пациентов (в том числе принимавших статины до включения в исследование), так и при субанализе данных пациентов с ИБС без предшествующего анамнеза приёма статинов (Табл.5.).

Табл.5. Оценка липидного обмена у больных ИБС без предшествующего приёма статинов в зависимости от наличия СД 2-го типа и гемодинамической значимости стенозов КА.

Группа Критерий	1	1a	1б	2	2a	2б
	(n=46)	(n=14)	(n=32)	(n=41)	(n=10)	(n=31)
Общий холестерин, ммоль/л	5,2± 1,1	5,5± 1,2	5,1± 1,1	5,0± 1,04	4,6± 1,0	5,1± 1,0
Триглицериды, ммоль/л	1,9± 0,8	1,9± 1,0	1,8± 0,8	1,7± 0,7	1,3± 0,4	1,8± 0,7
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,3± 0,2	1,4± 0,2	1,3± 0,1	1,3± 0,2	1,3± 0,2	1,3± 0,2
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,1± 0,9	3,3± 0,8	3,0± 0,9	3,0± 0,8	2,7± 0,7	3,0± 0,8
ХС ЛПОНП, ммоль/л	0,8± 0,4	0,9± 0,5	0,8± 0,3	0,8± 0,4	0,6± 0,2	0,9± 0,4
Коэффициент атерогенности, ед.	2,9± 0,5	2,9± 0,5	2,9± 0,6	2,9± 0,6	2,7± 0,5	3,0± 0,7

Количественные переменные представлены, как $M \pm SD$. Различия в группах не достоверны, $p > 0,05$.

Подгруппы пациентов с ИБС в зависимости от наличия диффузного характера поражения КА имели схожий анамнез приёма статинов. Они были

назначены 17 (40,5%), 3 (37,5%), 7 (25%) и 17 (32,1%) пациентам 1в, 2в, 1г и 2г подгрупп соответственно ($p>0,05$). В связи с этим, нам представляется интересным отсутствие достоверных различий при сравнении показателей липидного обмена в зависимости от наличия диффузного характера поражения КА у пациентов 1-ой и 2-ой групп (Табл.6.), что, возможно, свидетельствует о нелипидных механизмах развития и прогрессирования атеросклеротического процесса, особенно на фоне СД 2-го типа, а эффективность статинов в снижении КВР отчасти объяснима, помимо прямого липидснижающего действия, их плейотропными эффектами.

Табл.6. Показатели липидного обмена у больных ИБС в зависимости от наличия диффузного поражения КА в общей выборке пациентов.

Группы Показатель	1 (n=70)	Диффузный характер поражения КА		2 (n=61)	Диффузный характер поражения КА	
		Да - 1в (n=42)	Нет - 1г (n=28)		Да - 2в (n=8)	Нет - 2г (n=53)
Общий холестерин, ммоль/л	4,9±1,1	4,9±1,0	4,9±1,2	4,79±1,03	4,7±1,7	4,8±0,9
Триглицериды, ммоль/л	1,9±0,8*	1,9±0,8	1,8±0,9	1,56±0,61	1,7±0,8	1,5±0,6
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,3±0,2	1,3±0,1	1,3±1,2	1,29±0,16	1,2±0,3	1,3±0,2
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,8±0,9	2,8±0,9	2,8±0,9	2,81±0,78	2,8±1,3	2,8±0,7
ХС ЛПОНП, ммоль/л	0,8±0,4	0,8±0,3	0,8±0,4	0,75±0,33	0,8±0,4	0,8±0,3
Коэффициент атерогенности, ед.	2,7±0,5	2,7±0,5	2,7±0,5	2,82±0,58	2,8±0,6	2,8±0,6
Прешествующий приём статинов		17 (40,5%)	7 (25%)		3 (37,5%)	17 (32,1%)

Категорийные переменные представлены, как количество случаев и доля (%), количественные, как $M\pm SD$. Различия в сравнении с величиной показателя у пациентов 2-ой группы статистически достоверно: * $p = 0,02$.

Несмотря на отсутствие достоверных различий между подгруппами пациентов с предшествующим анамнезом приёма статинов, для исключения искажения данных анализа показателей липидного обмена у пациентов с ИБС в зависимости от наличия диффузного поражения КА, нами был проведен более детальный субанализ показателей липидного обмена в зависимости от наличия диффузного поражения КА у пациентов, не принимавших липидснижающую терапию, при котором также не было выявлено достоверных отличий между подгруппами (Табл.7). Необходимо отметить, что большая часть таких пациентов не достигала целевых значений ХС ЛПНП, так как средний уровень ХС ЛПНП у лиц, принимавших статины составил в 1-ой группе (n=24) $2,6\pm 0,4$ ммоль/л, а во 2-ой группе (n =20) $2,5\pm 0,7$ ммоль/л, при этом только 4 (16,7%) пациентой 1-ой и 2 (10%) пациента 2-ой группы, т.е 13,6% от общего количества больных, ранее принимающих статины, имели целевые показатели ХС ЛПНП.

Табл.7. Показатели липидного обмена у больных ИБС без предшествующего приёма статинов в зависимости от наличия диффузного поражения КА.

Группы Показатель	1 (n=46)	Диффузный характер поражения КА		2 (n=41)	Диффузный характер поражения КА	
		Да - 1в (n=25)	Нет - 1г (n=21)		Да - 2в (n=5)	Нет - 2г (n=36)
Общий холестерин, ммоль/л	$5,2\pm 1,1$	$5,3\pm 0,9$	$5,1\pm 1,3$	$5,0\pm 1,0$	$5,6\pm 1,7$	$4,9\pm 0,9$
Триглицериды, ммоль/л	$1,9\pm 0,8$	$1,9\pm 0,8$	$1,8\pm 0,9$	$1,7\pm 0,7$	$1,9\pm 0,9$	$1,6\pm 0,7$
ХС ЛПВП, ммоль/л	$1,3\pm 0,2$	$1,4\pm 0,1$	$1,3\pm 1,2$	$1,3\pm 0,2$	$1,3\pm 0,3$	$1,3\pm 0,2$
ХС ЛПНП, ммоль/л	$3,1\pm 0,9$	$3,2\pm 0,8$	$3,0\pm 0,9$	$3,0\pm 0,8$	$3,4\pm 1,7$	$2,9\pm 0,7$
ХС ЛПОНП, ммоль/л	$0,8\pm 0,4$	$0,83\pm 0,3$	$0,8\pm 0,4$	$0,8\pm 0,4$	$0,9\pm 0,4$	$0,8\pm 0,4$
Коэффициент атерогенности, ед.	$2,9\pm 0,5$	$2,90\pm 0,6$	$2,8\pm 0,5$	$2,9\pm 0,6$	$3,1\pm 0,6$	$2,9\pm 0,6$

Количественные переменные представлены, как $M\pm SD$. Различия в группах не достоверны, $p > 0,05$.

Также нами проводилась оценка влияния показателей липидного обмена на выраженность атеросклеротического поражения сосудов как в общей выборке пациентов. При анализе связи корреляционных взаимосвязей между выраженностью поражения КА и показателями липидного обмена у пациентов с ИБС было установлено, что уровень общего ХС был связан слабой недостоверной корреляционной связью с количеством атеросклеротических бляшек КА ($R=0,17$; $p=0,058$), с количеством атеросклеротически пораженных КА ($R=0,14$; $p=0,12$), количеством атеросклеротически пораженных сегментов ($R=0,19$; $p=0,031$).

Уровень ХС ЛПНП не коррелировали достоверно с количественными показателями атеросклеротического поражения сосудов. Было установлено, что уровень ТГ был связан слабой недостоверной корреляционной связью с количеством атеросклеротических бляшек КА ($R=0,12$; $p=0,19$), с количеством атеросклеротически пораженных КА ($R=0,11$; $p=0,24$), количеством атеросклеротически пораженных сегментов ($R=0,12$; $p=0,18$); уровень ХС ЛПОНП был связан слабой достоверной корреляционной связью с количеством атеросклеротических бляшек КА ($R=0,28$; $p=0,0013$), с количеством атеросклеротически пораженных КА ($R=0,28$; $p=0,0018$), количеством атеросклеротически пораженных сегментов ($R=0,28$; $p=0,0013$). При оценке корреляционных связей между ХС ЛПВП и количественными показателями атеросклеротического поражения сосудов было установлено наличие слабой отрицательной достоверной корреляционной связи между ХС ЛПВП и количеством атеросклеротических бляшек КА ($R= -0,28$; $p=0,0018$), с количеством атеросклеротически пораженных КА ($R= -0,29$; $p=0,001$), количеством атеросклеротически пораженных сегментов ($R= -0,25$; $p=0,004$) (Табл.8).

Табл.8. Оценка корреляционных взаимосвязей между выраженностью поражения коронарных артерий и показателями липидного обмена (коэффициент ранговой корреляции Спирмена R).

Критерий	Общий ХС, ммоль/л	ХС ЛПНП, ммоль/л	ХС ЛПОНП, ммоль/л	ХС ЛПВП, ммоль/л	ТГ, ммоль/л
----------	----------------------	---------------------	----------------------	---------------------	----------------

Количество атеросклеротических бляшек КА	R=0,17* p=0,058	R<0,1	R=0,28 p=0,0013	R= -0,28 p=0,0018	R=0,12* p=0,19
Количество пораженных сосудов	R=0,14* p=0,12	R<0,1	R=0,28 p=0,0018	R= -0,29 p=0,001	R=0,11* p=0,24
Количество пораженных сегментов	R=0,19 p=0,031	R<0,1	R=0,28 p=0,0013	R= -0,25 p=0,004	R=0,12* p=0,18

*недостаточно, $p > 0,05$

Кроме того, при проведении оценки чувствительности и специфичности показателей липидного обмена в прогнозировании наличия атеросклеротического поражения сосудов с помощью ROC-анализа было продемонстрировано, что информативность в отношении коронарного атеросклероза установлена для значения ХС ЛПВП менее 1,38 ммоль/л, чувствительность и специфичность метода составляют 76,3% и 80% соответственно, площадь под ROC кривой (AUC) - $0,837 \pm 0,0530$ (95% доверительный интервал: 0,768 до 0,892; $p < 0,0001$); для значения общего ХС более 4,69 ммоль/л, чувствительность и специфичность метода 48% и 95% соответственно, площадь под ROC кривой (AUC) - $0,753 \pm 0,0487$ (95% доверительный интервал: 0,676 до 0,819; $p < 0,0001$); для значения триглицеридов более 1,77 ммоль/л, чувствительность и специфичность метода составляют 38,2% и 100% соответственно, площадь под ROC кривой (AUC) - $0,634 \pm 0,0538$ (95% доверительный интервал: 0,552 до 0,711; $p = 0,0126$); для значения ХС ЛПНП более 2,91 ммоль/л, чувствительность и специфичность метода составляют 38,9% и 100% соответственно, площадь под ROC кривой (AUC) - $0,553 \pm 0,0465$ (95% доверительный интервал: 0,470 до 0,634; $p = 0,2522$); для значения ХС ЛПОНП более 0,43 ммоль/л, чувствительность и специфичность метода составляют 92,4% и 60% соответственно, площадь под ROC кривой (AUC) - $0,835 \pm 0,0446$ (95% доверительный интервал: 0,766 до 0,890; $p < 0,0001$) (Табл.9., Рис.1.).

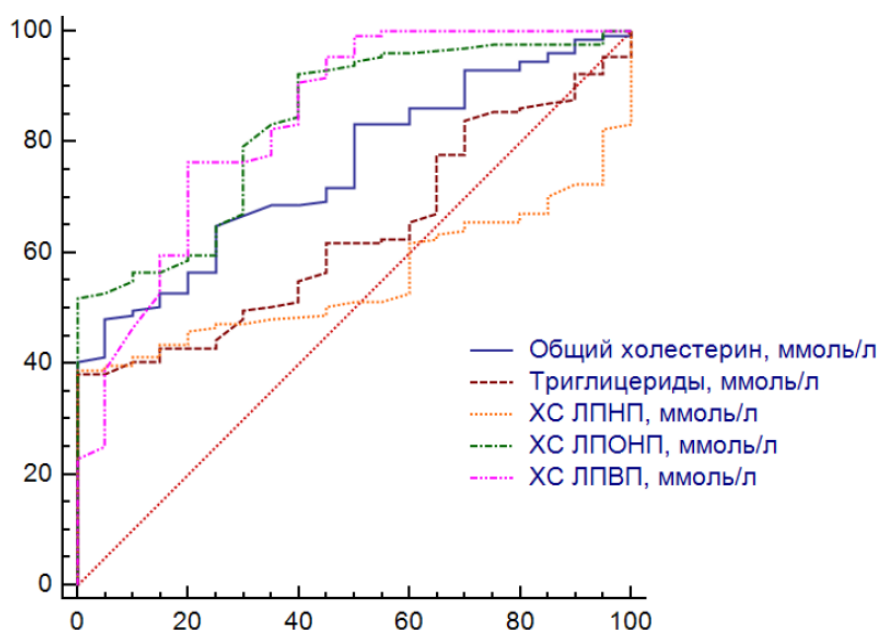


Рисунок 1. Чувствительность и специфичность определения показателей липидного обмена при прогнозировании наличия атеросклеротического поражения КА.

При сравнении AUC ROC-кривых общего ХС и ХС ЛПНП для прогнозирования наличия атеросклеротического поражения коронарных сосудов была установлена достоверная разница между AUC общего ХС и ХС ЛПНП: разница между площадями ROC-кривых $0,199 \pm 0,0477$ (95% доверительный интервал: 0,106 до 0,293; $p < 0,0001$); между AUC ХС ЛПОНП и ТГ: разница между площадями ROC-кривых $0,201 \pm 0,0519$ (95% доверительный интервал: 0,0988 до 0,302; $p = 0,0001$); между AUC ХС ЛПВП и ТГ: разница между площадями ROC-кривых $0,203 \pm 0,0691$ (95% доверительный интервал: 0,0674 до 0,338; $p = 0,0033$); между AUC ХС ЛПОНП и ХС ЛПНП: разница между площадями ROC-кривых $0,282 \pm 0,0654$ (95% доверительный интервал: 0,153 до 0,410; $p < 0,0001$); между AUC ХС ЛПВП и ХС ЛПНП: разница между площадями ROC-кривых $0,284 \pm 0,0747$ (95% доверительный интервал: 0,138 до 0,430; $p = 0,0001$) (Табл.9.).

Табл.9. Оценка площади под ROC-кривыми (AUC) показателей липидного обмена для выявления пациентов с атеросклеротическим поражением КА.

	AUC	Стандартная ошибка	95% доверительный интервал
ХС ЛПВП	0,837***/##	0,0530	0,768-0,892

Общий ХС	0,753*	0,0487	0,676-0,819
Триглицериды	0,634	0,0538	0,552-0,711
ХС ЛПНП	0,553	0,0465	0,470-0,634
ХС ЛПОНП	0,835**/#	0,0446	0,766-0,890

Примечание: * Различие в сравнении с величиной площади под ROC-кривой ХС ЛПНП статистически достоверно: $p < 0,0001$; ** различие в сравнении с величиной площади под ROC-кривой ТГ статистически достоверно: $p = 0,0001$; *** различие в сравнении с величиной площади под ROC-кривой ТГ статистически достоверно: $p = 0,0033$; # различие в сравнении с величиной площади под ROC-кривой ХС ЛПНП статистически достоверно: $p < 0,0001$; ## различие в сравнении с величиной площади под ROC-кривой ХС ЛПНП статистически достоверно: $p = 0,0001$; все остальные различия недостоверны $p > 0,05$.

Также нами оценивалась диагностическое значение определения показателей липидного обмена в отношении прогнозирования выраженности поражения КА – наличия гемодинамически значимых стенозов и диффузного поражения КА.

В нашем исследовании информативность в отношении наличия гемодинамически значимых стенозов КА установлена для значения общего ХС более 3,9 ммоль/л, чувствительность и специфичность метода составляют 86,7% и 35,8% соответственно, площадь под ROC кривой (AUC) - $0,603 \pm 0,0505$ (95% доверительный интервал: 0,521-0,682; $p = 0,0410$); для значения ТГ более 1,77 ммоль/л, чувствительность и специфичность метода составляют 41,8% и 83% соответственно, площадь под ROC кривой (AUC) - $0,617 \pm 0,0469$ (95% доверительный интервал: 0,534-0,695; $p = 0,0127$); для значения ХС ЛПНП более 2,03 ммоль/л, чувствительность и специфичность метода составляют 21,4% и 90,6% соответственно, площадь под ROC кривой (AUC) - $0,494 \pm 0,0478$ (95% доверительный интервал: 0,411-0,576; $p = 0,8942$); для значения ХС ЛПОНП более 0,68 ммоль/л, чувствительность и специфичность метода составляют 57,1% и 77,4% соответственно, площадь под ROC кривой (AUC) - $0,695 \pm 0,0455$ (95% доверительный интервал: 0,615-0,767; $p < 0,0001$); для значения ХС ЛПВП менее 1,38 ммоль/л, чувствительность и специфичность метода составляют 80,6% и 52,8% соответственно, площадь под ROC кривой (AUC) - $0,669 \pm 0,0509$ (95% доверительный интервал: 0,588-0,743; $p = 0,0009$). (Табл.10., Рис.2.).

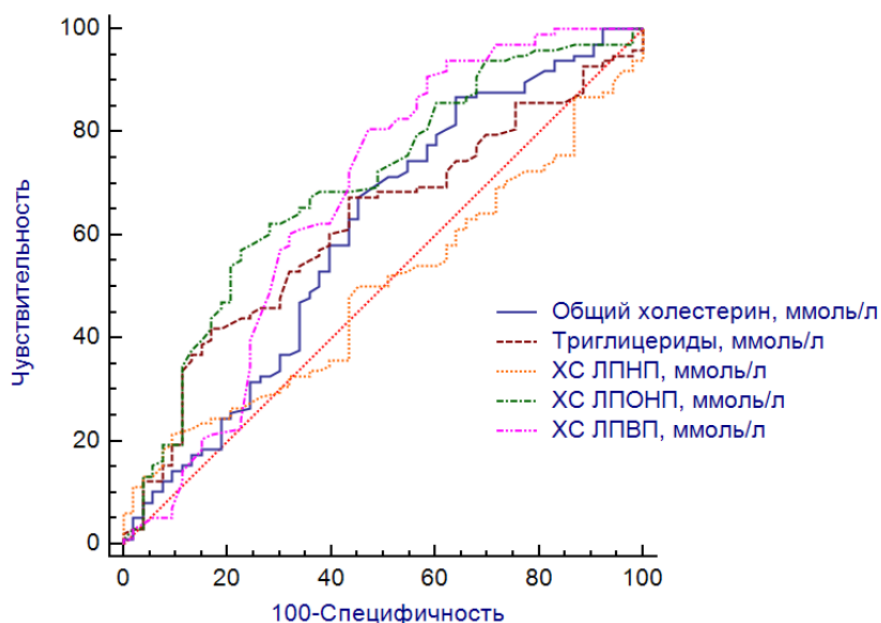


Рисунок 2. Чувствительность и специфичность определения показателей липидного обмена при прогнозировании наличия гемодинамически значимых стенозов КА.

При сравнении AUC ROC-кривых показателей липидного обмена для прогнозирования наличия гемодинамически значимых стенозов КА было установлено наличие достоверных различий между AUC ХС ЛПОНП и ТГ: разница между площадями ROC-кривых $0,0781 \pm 0,0244$ (95% доверительный интервал: 0,0302 - 0,126; $p=0,0014$); между AUC ХС ЛПОНП и ХС ЛПНП: разница между площадями ROC-кривых $0,201 \pm 0,0712$ (95% доверительный интервал: 0,0618 - 0,341; $p=0,0047$); между AUC ХС ЛПВП и ХС ЛПНП: разница между площадями ROC-кривых $0,175 \pm 0,0473$ (95% доверительный интервал: 0,0824-0,268; $p=0,0002$) (Табл.10.).

Табл.10. Оценка площади под ROC-кривыми (AUC) показателей липидного обмена для прогнозирования наличия гемодинамически значимых стенозов КА.

	AUC	Стандартная ошибка	95% доверительный интервал
ХС ЛПВП	0,669 ***	0,0509	0,588-0,743
Общий холестерин	0,603	0,0505	0,521-0,682
Триглицериды	0,617	0,0469	0,534-0,695
ХС ЛПНП	0,494	0,0478	0,411-0,576
ХС ЛПОНП	0,695 */**	0,0455	0,615-0,767

Примечание: * Различие в сравнении с величиной площади под ROC-кривой ТГ статистически достоверно: $p=0,0014$; ** различие в сравнении с величиной площади под ROC-кривой ХС ЛПНП статистически достоверно: $p=0,0047$; *** различие в сравнении с величиной площади под ROC-кривой ХС ЛПНП статистически достоверно: $p=0,0002$; все остальные различия недостоверны $p>0,05$.

Также мы оценивали прогностическую ценность определения показателей липидного обмена у больных с ИБС для прогнозирования наличия диффузного поражения КА: информативность в отношении наличия диффузного поражения КА у больных с ИБС установлена для значения общего ХС более 5,29 ммоль/л, чувствительность и специфичность метода составляют 40% и 77,2% соответственно, площадь под ROC кривой (AUC) - $0,543\pm 0,0520$ (95% доверительный интервал: 0,460-0,624; $p=0,4061$); для значения ТГ - более 1,33 ммоль/л, чувствительность и специфичность метода составляют 72% и 47,5% соответственно, площадь под ROC кривой (AUC) - $0,610\pm 0,0499$ (95% доверительный интервал: 0,527-0,688; $p=0,0277$); для значения ЛПНП - более 2,01 ммоль/л, чувствительность и специфичность метода составляют 26% и 89,1% соответственно, площадь под ROC кривой (AUC) - $0,527\pm 0,0546$ (95% доверительный интервал: 0,445-0,609; $p=0,06165$); для значения ХС ЛПОНП - более 0,68 ммоль/л, чувствительность и специфичность метода составляют 62% и 63,4% соответственно, площадь под ROC кривой (AUC) - $0,632\pm 0,0474$ (95% доверительный интервал: 0,550-0,709; $p=0,0054$); для значения ХС ЛПВП - менее 1,2 ммоль/л, чувствительность и специфичность метода составляют 30% и 85,1% соответственно, площадь под ROC кривой (AUC) - $0,557\pm 0,0495$ (95% доверительный интервал: 0,474-0,638; $p=0,2476$); (Табл.11., Рис.3.).

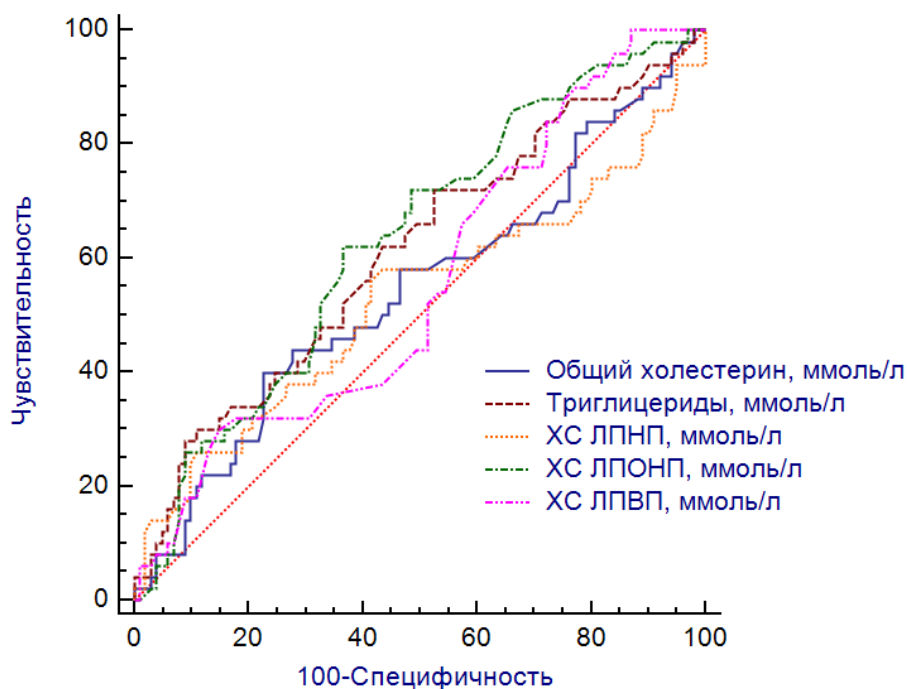


Рисунок 3. Чувствительность и специфичность определения показателей липидного обмена при прогнозировании наличия диффузного поражения КА.

При сравнении AUC ROC-кривых показателей липидного обмена для прогнозирования наличия диффузного поражения КА не было выявлено достоверных различий между AUC кривыми, однако необходимо отметить, что имелась тенденция, демонстрирующая наибольшее значение в развитии диффузного поражения КА ТГ и ХС ЛПОНП (Рис.3., Табл.11.).

Табл.11. Оценка площади под ROC-кривыми (AUC) показателей липидного обмена для прогнозирования наличия диффузного поражения КА.

	AUC	Стандартная ошибка	95% доверительный интервал
ХС ЛПВП	0,557	0,0495	0,474-0,638
Общий холестерин	0,543	0,0520	0,460-0,624
Триглицериды	0,610	0,0499	0,527-0,688
ХС ЛПНП	0,527	0,0546	0,445-0,609
ХС ЛПОНП	0,632	0,0474	0,550-0,709

Примечание: все различия недостоверны $p > 0,05$.

По данным проведенного нами исследования снижение уровня ХС ЛПВП ассоциировано с неблагоприятным течением атеросклеротического процесса, кроме того повышение уровня ХС ЛПОНП также ассоциировалось с

прогрессированием атеросклероза, а именно наличием гемодинамически значимых стенозов, диффузного поражения коронарных артерий.

Выводы.

Таким образом, полученные в ходе исследования данные демонстрируют влияние на развитие и прогрессирование атеросклеротического поражения коронарных артерий как у больных ИБС на фоне сопутствующего СД 2-го типа, так и без него, наряду с липидными - нелипидных механизмов развития и прогрессирования атеросклероза, что требует проведения дальнейших исследований для разработки эффективных стратегий первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий.

Список литературы

1. Бідучак А.С. Епідеміологічні особливості хвороб системи кровообігу в Україні й Чернівецькій області / А.С. Бідучак, І.Д. Шкробанець, С.І. Леонець // Буковинський медичний вісник. – Том 17. – № 3 (67). – ч. 2. – 2013. – С. 100-103.
2. Дисліпідемії: діагностика, профілактика та лікування / Методичні рекомендації Асоціації кардіологів України / под ред.: Мітченко О.І., Лутай М.І. Київ. – 2011. –25 с.
3. Москаленко В.Ф., Гульчій О.П., Голубчиков М.В., Лєдошук БО., Лехан В.М., Огнєв В.А. Литвинова Л.О.. Максименко О.П., Тонковид О.Б./ За загальною редакцією члена-кореспондента АМН України, професора В.Ф. Москаленка / Біостатистика. – К.: Книга плюс, 2009. – 184 с.
4. Рекомендации по диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям. EASD/ESC / Российский кардиологический журнал. – № 3 – (107). – 2014. – С 6 –70.
5. Стабільна ішемічна хвороба серця: адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. –2016. –К. – 177 с.
6. Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги: Стабільна ішемічна хвороба серця / Наказ МОЗ України від 02.03.2016 № 152. – 61 с.

7. Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги: цукровий діабет 2 типу (наказ МОЗ №1118 від 21.12.2012 р.). –115.
8. Huang Y. Associations of prediabetes with all-cause and cardiovascular mortality: A meta-analysis / Y. Huang, X. Cai, P. Chen, W. Mai et al. // *Annals of Medicine*. – 2014. – Vol.46. –P.684–692.
9. Naito R. Coronary artery disease in type 2 diabetes mellitus: Recent treatment strategies and future perspectives / R. Naito, T. Kasai // *World Journal of Cardiology*. – 2015 Mar 26. – 7(3). – p.119–124.
10. Standards of medical care in diabetes — 2016. American Diabetes Association // *Diabetes Care*. – 2016. – Vol. 39 (Suppl. 1). – S.1–S.109.