

Клиническое значение повышенных уровней аполипопротеина-В при ишемической болезни сердца

С.А. Патарая, Д.В. Преображенский

Учебно-научный медицинский центр Управления делами Президента РФ. Москва, Россия

Clinical role of increased apolipoprotein B levels in coronary heart disease

S.A. Pataraya, D.V. Preobrazhensky

Educational and Research Medical Center, RF President Administration. Moscow, Russia

Цель. Изучить клиническое значение сывороточных концентраций аполипопротеина-В (апо-В) при ишемической болезни сердца (ИБС).

Материал и методы. 122 больных (средний возраст $49,7 \pm 7,1$ лет) прошли клинико-инструментальное обследование в связи с подозрением на ИБС. Диагноз основан на анамнестических данных, результатах нагрузочных проб и коронароангиографии. Концентрацию апо-В определяли иммуноферментным методом.

Результаты. У женщин чувствительность повышенных концентраций апо-В ниже, чем у гиперхолестеринемии (ГХС), однако специфичность обоих показателей практически одинаковая. У мужчин в целом ГХС превосходит повышенные концентрации апо-В по чувствительности и специфичности.

Заключение. Установлены существенные различия в чувствительности и специфичности повышенных концентраций апо-В у женщин и мужчин с подозрением на ИБС, а также у различных категорий мужчин.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, концентрация аполипопротеина В, чувствительность и специфичность.

Aim. To investigate clinical role of serum apolipoprotein B (apo B) levels in coronary heart disease (CHD).

Material and methods. The study included 122 patients (mean age $49,7 \pm 7,1$ years) with possible CHD diagnosis, who underwent clinical and instrumental examination. The diagnosis was confirmed by anamnesis data, stress tests and coronary angiography results. Apo B concentration was measured by immune-enzyme method.

Results. In women, sensitivity of elevated apo B levels was lower than that of hypercholesterolemia (HCH); nevertheless, specificity of both parameters was similar. In men, HCH was more sensitive and specific than increased apo B levels.

Conclusion. Substantial differences in sensitivity and specificity of increased apo B levels were observed in women and men with possible CHD, as well as in various groups of men.

Key words: Coronary heart disease, apolipoprotein B concentration, sensitivity and specificity.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются ведущей причиной смерти населения промышленно развитых стран мира. В 2001г от ишемической болезни сердца (ИБС) в мире умерли 7,1 млн. человек, а к 2020г эта цифра достигнет предположительно 11,1 млн. человек [1]. Одним из основных факторов риска (ФР) ИБС и стенозирующего атеросклероза коронарных артерий (КА) является дислипидемия, связанная с повышенными уровнями липопротеидов низкой плотности (ЛНП) и липопротеидов очень низкой плотности.

О содержании ЛНП в крови обычно судят по уровню в плазме или сыворотке входящего в их состав холестерина (ХС). Однако разработаны весьма чувствительные иммунохимические методы, позволяющие определить концентрации основного белкового компонента ЛНП — аполипопротеина-В (апо-В) [2,3]. В настоящее время к методам, применяемым для определения концентрации апо-В, относятся электрофорез в натрий додецил-сульфат-полиакриламидном геле (sodium dodecyl sulphat polyacrylamide gel electrophoresis; SDS-PAGE), им-

муноблоттинг и проба с ферментосвязывающим иммуносорбентом (Enzyme-linked immunosorbant assay; ELISA).

Показано, что повышенные концентрации апо-В являются более чувствительным и специфическим показателем наличия ИБС, чем уровни ХС ЛНП и других плазменных липидов и липопротеидов. Эти данные были впоследствии подтверждены другими исследователями [4–7]. Однако не удалось выявить достоверных различий в средних концентрациях апо-В в плазме или сыворотке крови между больными ИБС, обусловленной стенозирующим атеросклерозом КА, и больными с ангиографически неизмененными КА.

Целью исследования явилось изучение клинического значения сывороточных концентраций апо-В, определяемого иммуноферментным методом, при ИБС.

Материал и методы

В исследование включены 122 больных в возрасте 28–63 лет (средний возраст $49,7 \pm 7,1$), подвергшихся комплексному клинико-инструментальному обследованию по поводу болей в грудной клетке, напоминающих стенокардию. У всех больных были выявлены основные ФР сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и определены концентрации апо-В, общего ХС (ОХС) и триглицеридов (ТГ). Критериями исключения служили острый инфаркт миокарда (ИМ), нестабильная стенокардия, мозговой инсульт в течение 6 месяцев, предшествующих исследованию; сахарный диабет (СД) 1 типа или декомпенсация СД 2 типа; первичные гиперлипидемии (ГЛП); ГЛП, связанные с алкоголизмом, гипотиреозом, заболеваниями печени и почек; применение гиполипидемических препаратов; онкологические и другие заболевания с неблагоприятным прогнозом.

Среди больных — 92 мужчины и 30 женщин. ИБС диагностировали на основании клинико-анамнестических данных, результатов проб с физической нагрузкой и коронароангиографии (КАГ) или у лиц с ИМ в анамнезе.

На основании результатов КАГ больные были разделены на 3 группы: I группа с поражением одной КА — 13 мужчин и 14 женщин; II группа с поражением 2 КА — 18 мужчин и 1 женщина; III с поражением 3 КА — 25 мужчин и 7 женщин. Контрольную группу составили больные, у которых при КАГ признаки коронарного атеросклероза отсутствовали — 19 мужчин и 8 женщин.

Кровь для исследования брали не ранее чем через 12–14 часов после последнего приема пищи. Содержание апо-В определяли с помощью твердофазного иммуноферментного метода с использованием поликлональных антител кролика ELISA. В качестве ферментной метки использовали пероксидазу хрена (фирмы «Sigma»). Содержание ОХС и ТГ в сыворотке крови определяли на анализаторе «Technicon-ААII» (США).

Результаты исследования обработаны при помощи пакетов прикладных программ BioStat (S.Glanz ©, США 1999), STATGRAPHICS Plus for Windows 2.1 (Statistical Graphics Corp.©, США 1994–1996), Statistika for Windows 6/0 (StatSoft Inc. ©, США 2001), а также пакета статистического анализа программы Excel (Microsoft ©, США 2000).

Результаты

В целом больные ИБС отличались от пациентов без поражения КА достоверно более высокими уровнями ОХС — $294,8$ мг/дл vs $224,3$ мг/дл; концентрации ТГ и апо-В не различались между сравниваемыми группами. Значения липидного спектра (ЛС) крови в зависимости от пола больных представлены в таблице 1.

В связи с тем, что группы больных значительно различались по ЛС крови в зависимости от пола и распространенности ФР, то дальнейший анализ полученных результатов проводили отдельно для мужчин и женщин.

У женщин не обнаружено различий между сравниваемыми группами в средних уровнях ОХС, ТГ и апо-В, в то время как у мужчин средние уровни ОХС и апо-В были достоверно выше у больных ИБС по сравнению с больными без поражения КА — $297,3$ мг/дл vs $214,7$ мг/дл, $139,1$ мг/дл vs $120,1$ мг/дл соответственно. У женщин с ИБС отмечена тенденция к повышению концентрации ОХС и апо-В в сыворотке крови в зависимости от числа пораженных КА. У больных с многососудистым поражением коронарного русла средний уровень ОХС (но не апо-В) был достоверно выше, чем у женщин без поражения КА — $415,4$ мг/дл vs $240,0$ мг/дл. В связи с малочисленностью группы женщин анализ динамики ЛС крови в зависимости от наличия ФР ИБС не проводился. Не было отмечено существенной зависимости концентраций апо-В от возраста ни в группе больных ИБС, ни в группе без поражения КА. У женщин с ИБС в возрасте 50 лет средний уровень ОХС был достоверно выше по сравнению с показателем контрольной группы того же возраста — 403 ± 133 мг/дл vs 232 ± 33 соответственно ($p < 0,05$).

Наибольшую диагностическую ценность при подозрении на ИБС у женщин имеет повышение ОХС > 200 мг/дл и апо-В ≥ 120 мг/дл (чувствительность — 82 % и 77 %, а специфичность — 62,5 % и 60 % соответственно).

У мужчин не обнаружены достоверные различия в ЛС крови между больными ИБС и больными контрольной группы. Были проанализированы изменения показателей ЛС крови в зависимости от наличия и распространенности атеросклероза КА (таблица 2).

При сравнении показателей ЛС крови у мужчин в зависимости от наличия и распространенности коронарного атеросклероза выявлены достоверные различия в концентрациях апо-В (но не ОХС или ТГ) между больными ИБС с однососудистым поражением коронарного русла и больными с многососудистым поражением, а также больными без КАГ изменений. У мужчин больных ИБС отмечена тенденция к повышению уровней ОХС в зависимости от числа пораженных КА. Напротив, наиболее высокое содержание апо-В об-

Таблица 1

Показатели ЛС крови в зависимости от пола			
Показатель (мг/дл)	Контрольная группа	Больные ИБС	p
Мужчины	n=17	n=75	
ОХС	231,0±37,3	291,3±73,4*	<0,05
ТГ	161,8±88,0	205,1±104,9	нд
Апо-В	118,8±40,3	135,5±42,8*	нд
Женщины	n=8	n=22	
ХС	240,0±38,6	377,4±100,3	<0,05
ТГ	149,4±61,2	216,3±162,5	нд
Апо-В	144,1±44,6	175,0±61,8	нд

Примечание: * — $p < 0,05$ между мужчинами и женщинами, нд — недостоверно.

Таблица 2

Показатели ЛС крови в зависимости от наличия и распространенности атеросклероза КА					
Показатель (мг/дл)	Контрольная группа (n=17)	Больные с ИБС (n=75)	Число стенозированных КА		
			1 КА (n=13)	2 КА (n=18)	3 КА (n=25)
ОХС	231,0±37,3	291,7±73,4	286,4±97,2	296,9±79,2	288,0±52,7
ТГ	161,8±88,0	205,1±104,9	199,5±127,8	225,2±96,1	188,1±97,4
Апо-В	118,8±40,3	135,5±42,8	156,6±36,0*	130,1±44,1	130,9±35,2

Примечание: — $p < 0,05$ между больными с однососудистым поражением, с одной стороны, и контрольной группой и больными с многососудистым поражением КА.

наружено в группе мужчин с однососудистым поражением КА — 159,6 мг/дл vs 120,1 мг/дл.

Связь между повышением концентрации апо-В, ОХС и ТГ и наличием или отсутствием таких ФР как возраст, длительность заболевания, возраст начала болезни, наследственность, курение, ожирение, СД и артериальная гипертензия не имела статистической значимости.

Проведено сравнение диагностической ценности содержания апо-В по сравнению с концентрацией ОХС (таблица 3).

Обнаружено, что ГХС у женщин является более чувствительным диагностическим признаком при подозрении на ИБС, чем у мужчин (82 % vs 69 %), при одинаковой специфичности. У женщин чувствительность повышенных концентраций апо-В ниже, чем ГХС, однако специфичность обоих показателей практически одинаковая. У мужчин в целом ГХС превосходит повышенные концентрации апо-В по чувствительности и специфичности.

Обсуждение

В целом повышенные уровни апо-В уступают по чувствительности ГХС при подозрении на ИБС у мужчин. Однако при однососудистом поражении коронарного русла чувствительность апо-В значительно, хотя и недостоверно, выше,

чем ГХС — 77 % vs 62 %. Это может быть использовано при диагностике стенозирующего атеросклероза уже на начальной стадии. При многососудистом поражении коронарного русла ГХС оказалась более чувствительной. Следовательно, повышенные уровни апо-В и ГХС имеют разную диагностическую ценность у различных категорий больных с подозрением на ИБС. На ранних стадиях коронарного атеросклероза более чувствительным показателем могут служить повышенные концентрации апо-В, а на более поздних стадиях — ГХС.

Таким образом, концентрация апо-В может не только отражать содержание в крови атерогенных ЛНП, но и указывать на вероятность развития стенозирующего атеросклероза в КА, особенно на ранних его стадиях. Однако о тяжести и распространенности коронарного атеросклероза невозможно судить с определенностью по концентрациям ОХС или апо-В. Это может быть связано с различиями в методах определения апо-В, избранными критериями повышения уровней апо-В, а также с возрастными, половыми и расовыми особенностями обследованных групп.

Заключение

Выполненное исследование позволило определить диагностическую ценность повышенных кон-

Таблица 3

Сравнение диагностической ценности повышенных уровней апо-В и ГХС у женщин и мужчин с подозрением на ИБС				
Пол обследованных больных	Чувствительность		Специфичность	
	ОХС (≥ 250 мг/дл)	Апо-В (> 120 мг/дл)	ОХС (≥ 250 мг/дл)	Апо-В (> 120 мг/дл)
Женщины	82 %	77 %	63 %	60 %
Мужчины	69 %	55 %*	65 %	47 %

Примечание: * — $p < 0,05$ по сравнению с чувствительностью ГХС.

центраций апо-В (в сравнении с ГХС) у пациентов с болевым синдромом в грудной клетке для исключения ИБС. Установлены существенные различия в чувствительности и специфичности повышенных концентраций апо-В у женщин и мужчин с подозре-

нием на ИБС, а также у различных категорий мужчин. Показано, что наибольшее диагностическое значение повышенные концентрации апо-В (>120 мг/дл) имеют у мужчин с подозрением на ИБС в возрасте < 50 лет.

Литература

1. Serruys PW, Aoki J. Therapeutic option for patients with chronic myocardial ischemia. *Eur Heart J Suppl* 2004; 6: E2–11.
2. Alaupovic P. Use of apolipoprotein parameters and endpoints in drug development and approval processes. *Am J Cardiol* 1998; 81: 40–7.
3. P, Bittolo Bon G, Cazzolato G. Latent dyslipoproteinemias and atherosclerosis. Eds J.L. de Gennes, J. Polonovski, R. Paolletti. New York 1984; 147–55.
4. Jackson KG, Williams CM. Apolipoprotein B-48: comparison of fasting concentrations measured in normolipidaemic individuals using SDS-Page, immunoblotting and ELISA. *Atherosclerosis* 2004; 176: 207–17.
5. Desager JP, Rousseau M, Reisen WF. Latent dyslipoproteinemias and atherosclerosis. New York 1984; 165–74.
6. Tsuji A, Ikeda N, Nakamura T. Plasma lipids, lipoproteins and apolipoproteins and sudden cardiac death. *Int J Legal Med* 1999; 112(3): 151–4.
7. Assman G. (Ed.). *Lipid Metabolism Disorders and Coronary Heart Disease*. MMV Medizin Verlag, Munich 1993.

Поступила 10/05–06

Принята к печати 28/11–2006