

Клінічна медицина

УДК 547.466:577.11/16.612.015

І.І. Андрушко

ФАКТОРИ РИЗИКУ АТЕРОСКЛЕРОЗУ У ЗДОРОВИХ ОСІБ З ОБТЯЖЕНОЮ ПО СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ СПАДКОВІСТЮ ЗАЛЕЖНО ВІД НАЯВНОСТІ СУПУТНОЇ ГІПЕРГОМОЦИСТЕЇНЕМІЇ

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

Резюме. Обстежено 94 нащадки з обтяженою спадковістю (ОС) та 99 практично здорових осіб без ОС. В осіб з ОС спостерігалися проатерогенні зрушення в ліпідному спектрі та прозапальні зміни крові порівняно з такими без позитивного сімейного анамнезу. Ізольована дисліпідемія (ДЛП) у батьків виступає предиктором значних порушень у ліпідному спектрі проатерогенної спрямованості, мінімального підвищення вмісту

С-РБ та ЛЛ-6 у нащадків. Гіпергомоцистеїнемія (ГГЦ) і, особливо, її поєднання з ДЛП у батьків, асоціювались із максимальними проявами дисліпідемії та значним підвищенням вмісту С-РБ та ЛЛ-6 у крові їх нащадків.

Ключові слова: обтяжена спадковість, ліпіди, С-РБ, ЛЛ-6.

Вступ. Згідно з результатами багатьох клінічних досліджень, традиційні фактори ризику розвитку серцево-судинних захворювань, такі, як дисліпопротеїнемія, куріння, надлишкова маса тіла, можуть виникати вже в дитячому віці [10]. Значною мірою ці порушення можуть мати спадковий характер, і встановлена значно більша частота виникнення дисліпідемії в дітей, батьки яких хворіли на ІХС [10, 8] або артеріальну гіпертензію [4, 5]. Це підтверджує важливість раннього виявлення предикторів ССЗ, особливо у здорових осіб з обтяженим сімейним анамнезом. Значну увагу необхідно приділяти виявленню порушень ліпідного обміну, оскільки дисліпопротеїнемія є основою атеросклеротичного процесу та пов'язаних з ним ССЗ.

Згідно з сучасними уявленнями, до числа патогенетичних факторів атерогенезу відноситься ГГЦ, значимість якої особливо зростає в поєднанні з іншими проатерогенними факторами, перш за все – ГХС [2, 11]. Встановлено, що розвиток ГГЦ може мати не тільки набутий характер, але й бути наслідком ОС [7, 1]. У той же час, характер порушень обміну ГЦ, ліпідів та розвитку інших факторів атерогенезу в нащадків залежно від наявності ССЗ та системних метаболічних порушень у їх батьків на сьогодні вивчений недостатньо.

Мета дослідження. Вивчити характер обміну ліпідів, ліпопротеїнів, ГЦ, інтенсивності системного запалення у здорових осіб з обтяженою щодо ССЗ спадковістю залежно від наявності ГГЦ.

Матеріал і методи. Відповідно до мети роботи обстежено 94 практично здорові особи з ОС по серцево-судинній патології. Середній вік цієї групи обстежених склав $24,6 \pm 0,61$ року. До контрольної групи увійшли 99 практично здорових молодих осіб без ОС віком від 14 до 39 років

(середній вік $24,3 \pm 0,63$). Вміст загального холестерину (ЗХС), холестерину в ліпопротеїнах високої щільності (ЛПВЩ) та тригліцеридів (ТГ) у сироватці крові визначали уніфікованими методами. Рівень холестерину в ліпопротеїнах низької щільності (ЛПНЩ) розраховували за формулою Friedwald:

$$\text{ХС ЛПНЩ} = \text{Загальний ХС} - \text{ХС ЛПВЩ} - (0,45 \times \text{ТГ}).$$

Концентрацію С-РБ у сироватці крові визначали імунотурбідиметричним методом з використанням набору фірми DRG (США) згідно з інструкцією виробника. Вміст інтерлейкіну-6 визначали імуноферментним методом із використанням стандартних наборів фірми IMMUNO-TECH, Франція.

Статистичну обробку результатів дослідження проводили в "MS Excel XP" та SPSS-17 for Window. Для оцінки міжгрупової різниці застосовували параметричний t-критерій Стьюдента, при порівнянні частоти змін – критерій Фішера. Достовірною вважалась різниця при $p < 0,05$. Результати наведено як $M \pm m$.

Результати дослідження та їх обговорення. Аналіз середніх величини ліпідів у осіб з позитивним сімейним анамнезом щодо серцево-судинної патології показав (табл. 1), що вміст ЗХС, ХС ЛПНЩ та ТГ перевищував, відповідно на 13%, 26% та 14%, а рівень ХС ЛПВЩ на 13% нижчий за такі показники в нащадків без ОС.

Нами виділено три основних метаболічних профілі в батьків, хворих на ІХС: ГГЦ, ДЛП та ГГЦ з ДЛП. Залежно від цього проаналізовано метаболічні порушення в їх нащадків. Не виявлено вірогідної різниці в середніх значеннях ліпідів між нащадками батьків із нормальним чи високим вмістом ГЦ. При цьому наявність у батьків поєднання ГГЦ із ДЛП асоціювалось у їх нащад-

ків із зростання на 9% вмісту ЗХС, на 15% – ХС ЛПНЦ, на 27% – ТГ, зі зниженням на 16% концентрації ХС ЛПВЦ щодо нащадків батьків з ізольо-

ваною ГГЦ, зростанням ЗХС, ХС ЛПНЦ, ТГ, відповідно на 20, 38, 39% та зниженням ХС ЛПВЦ на 24% відносно здорових осіб без ОС.

Таблиця 1

Вміст ліпідів у осіб з обтяженою щодо серцево-судинної патології спадковістю залежно від порушень обміну ліпідів та гомоцистеїну в їх батьків (M±m)

Групи обстежених	ЗХС, ммоль/л	ХС ЛПВЦ, ммоль/л	ХС ЛПНЦ, ммоль/л	ТГ, ммоль/л
Нашадки без ОС, n=99	4,74±0,06	1,41±0,03	2,80±0,07	1,18±0,05
Нашадки з ОС, n=94	5,34±0,07 p ₁ <0,001	1,22±0,02 p ₁ <0,001	3,52±0,07 p ₁ <0,001	1,34±0,05 p ₁ <0,05
Нашадки батьків із ССЗ та нормальним рівнем ГЦ				
Нашадки, n=31	5,47±0,12 p ₁ <0,001	1,21±0,04 p ₁ <0,001	3,64±0,12 p ₁ <0,001	1,41±0,09 p ₁ <0,05
Нашадки батьків із ССЗ та ГГЦ				
Нашадки, n=26	5,22±0,08 p ₁ <0,001 p ₂ >0,05	1,27±0,03 p ₁ <0,001 p ₂ >0,05	3,37±0,08 p ₁ <0,001 p ₂ >0,05	1,29±0,07 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05
Нашадки батьків із ССЗ та ДЛП				
Нашадки, n=24	5,66±0,11 p ₁ <0,001	1,17±0,03 p ₁ <0,001	3,83±0,12 p ₁ <0,001	1,47±0,09 p ₁ <0,001
Нашадки батьків із ССЗ та поєднанням ГГЦ і ДЛП				
Нашадки, n=24	5,67±0,13 p ₁ <0,001	1,07±0,04 p ₁ <0,001	3,86±0,13 p ₁ <0,001	1,64±0,11 p ₁ <0,001

Примітка. 1. p₁ – відмінність щодо нащадків без ОС по ССЗ;
2. p₂ – щодо нащадків батьків із нормальним рівнем ГЦ

Встановлено, що 84% практично здорових осіб без ОС мали нормальний рівень ЗХС, хоча і траплялись особи з гранично високим та високим його вмістом, відповідно 10 та 6% (табл. 2). Серед осіб з ОС уже в 1,4 раза (p<0,001) рідше траплялись особи з нормальним рівнем ЗХС порівняно з такими без ОС та втричі частіше виявлялись особи з гранично високим його значенням (p<0,001). Окрім цього, у здорових осіб з ОС втричі частіше виявляли людей з високим вмістом ХС ЛПНЦ, ТГ та в 6 разів – з низьким ХС ЛПВЦ порівняно з нащадками без ОС (p<0,001). Наявність у батьків ССЗ та поєднання ДЛП та ГГЦ найбільшою мірою позначалося на частоті виявлення аберантних рівнів ліпідів у їх нащадків порівняно з групами осіб, батьки яких мали ізольовані метаболічні порушення та особами без ОС.

Аналіз маркерів запалення в молодих осіб залежно від наявності чи відсутності обтяженої спадковості засвідчив (табл. 3), що в нащадків батьків із серцево-судинною патологією рівні С-РБ та ІЛ-6 значно перевищували такі в осіб контрольної групи, зокрема, на 42 та 48% відповідно (p<0,001).

Що стосується особливостей прозапального патерну в нащадків залежно від характеру метаболічних змін у їх батьків із серцево-судинною патологією, то слід зазначити, що ізольована ДЛП асоціювалась з мінімальним підвищенням у крові як С-РБ, так і ІЛ-6. Зокрема, рівень С-РБ у цієї категорії обстежених склав 3,88±0,19 мг/л, а

ІЛ-6 – 6,35±0,43 нг/л. Це істотно вище за такі показники в осіб без ОС (p<0,001). Наявність у батьків із серцево-судинною патологією ГГЦ проявлялося подальшим збільшенням у крові їх нащадків рівнів С-РБ та ІЛ-6. Однак максимальний вміст маркерів системного запалення виявлялись у нащадків батьків з поєднанням ДЛП та ГГЦ. В осіб групи рівні С-РБ та ІЛ-6 виявились достовірно вищими не лише стосовно здорових осіб без ОС, але й стосовно нащадків з ОС – від батьків з ізольованою ДЛП та в більшій мірі з ГГЦ.

Встановлені вище закономірності в подальшому підтверджені та деталізовані ранжируванням рівнів С-РБ та ІЛ-6 (табл. 4).

Зокрема показано, що серед молодих здорових осіб з ОС значно рідше, ніж серед молодих людей без обтяженого анамнезу траплялись особи з нормальним рівнем С-РБ (p<0,001) та достовірно частіше - з високим його рівнем. При цьому ранжирування серед осіб з ОС від батьків з ізольованою ДЛП практично не відрізнялося від такого в осіб без ОС. Водночас серед нащадків батьків із серцево-судинною патологією та ГГЦ частота осіб з нормальним рівнем виявилась в 1,4 раза меншою від такої серед нащадків батьків з ізольованою ДЛП (p>0,05), а частота високого рівня С-РБ – в 1,5 раза вищою (p>0,05). Що стосується нащадків батьків з комбінованим метаболічним дисбалансом, то серед них нормальний та високий рівні С-РБ траплялись у дев'ять разів частіше, ніж

Таблиця 2

Ранжирування рівнів ліпідів у сироватці крові практично здорових осіб та осіб з обтяженою спадковістю щодо серцево-судинної патології

Ранжирування	Нашадки без ОС, n=90	Нашадки батьків з метаболічними порушеннями			
		нашадки з ОС, n=94	ГГЦ, n=26	ДЛП, n=24	ГГЦ+ДЛП, n=24
ЗХС, ммоль/л					
<5,2	76 (84%)	56 (60%)*	17 (65%)*	7 (29%)*^	6 (25%)*^
5,2-6,2	9 (10%)	28 (30%)*	8 (31%)*	15 (63%)*^	13 (54%)*^
>6,2	5 (6%)	10 (10%)	1 (4%)	2 (8%)	5 (21%)*
ХС ЛПВЩ, ммоль/л					
>1,18	73 (81%)	57 (61%)*	22 (85%)	11 (46%)*^	6 (25%)*^
1,18 – 1	15 (17%)	26 (27%)	3 (11%)	10 (42%)*^	8 (33%)^
<1	2 (2%)	11 (12%)*	1 (4%)	3 (12%)	10 (42%)*^&
ХС ЛПНЩ, ммоль/л					
<3,5	84 (93%)	57 (61%)*	19 (73%)*	8 (33%)*^	8 (33%)*^
3,5- 4,1	0	15 (16%)*	5 (19%)*	7 (29%)*	5 (21%)*
>4,1	6 (7%)	22 (23%)*	2 (8%)	9 (38%)*^	11 (46%)*^
ТГ, ммоль/л					
<1,7	76 (85%)	75 (80%)	21 (81%)	15 (63%)*	11 (46%)*^
1,7-2,2	12 (13%)	12 (13%)	5 (19%)	9 (37%)*	10 (42%)*^
>2,2	2 (2%)	7 (7%)*	0	0	3 (12%)^&

Примітка. 1. «*» вірогідні відмінності щодо осіб без ОС;
 2. «^» щодо групи нащадків батьків з ГГЦ;
 3. «&» щодо групи нащадків з ДЛП

Таблиця 3

Вміст С-РБ та ЛЛ-6 в осіб з обтяженою щодо серцево-судинної патології спадковістю залежно від порушень обміну ліпідів та ГЦ у їх батьків (M±m)

Групи обстежених	С-РБ, мг/л	ЛЛ-6, нг/л
Нашадки без ОС, n=94	2,96±0,13	4,89±0,28
Нашадки з ОС, n=99	4,20±0,14 p<0,001	7,25±0,28 p<0,001
Нашадки батьків із ССЗ та ГГЦ		
Нашадки, n=25	4,06±0,24 p<0,001	7,27±0,58 p<0,001
Нашадки батьків із ССЗ та ДЛП		
Нашадки, n=37	3,88±0,19 p<0,001	6,35±0,43 p<0,05
Нашадки батьків із ССЗ та поєднанням ГГЦ і ДЛП		
Нашадки, n=25	4,94±0,37 p<0,001	8,40±0,71 p<0,001

Примітка. p - вірогідні відмінності щодо групи дітей без ОС

Таблиця 4

Ранжирування рівнів С-РБ та ІЛ-6 у сироватці крові практично здорових осіб та осіб з обтяженою спадковістю щодо серцево-судинної патології

Ранжирування	Нашадки без ОС, n ₁ =77; n ₂ =74	Нашадки батьків з метаболічними порушеннями			
		нашадки з ОС, n=94	ГГЦ, n=26	ДЛП, n=24	ГГЦ+ДЛП, n=24
С-РБ, мг/л					
<4,0	59 77%	56 60%*	14 54%*	18 75%	9 37,5%*^
4,0-5,0	15 19%	14 15%	7 27%	3 12,5%	6 25%
>5,0	3 4%	24 25%*	5 19%	3 12,5%	9 37,5%*^
ІЛ-6, нг/л					
<7,5	63 85%	49 52%*	14 54%*	18 75%	9 37,5%*^
7,5-9,0	9 12%	26 28%	6 23%	4 17%	6 25%
>9,0	2 3%	19 20%*	6 23%*	2 8%	9 37,5%*^

Примітка. 1. n₁ – кількість досліджень С-РБ, n₂ – кількість досліджень ІЛ-6;
2. «*» вірогідні відмінності щодо осіб без ОС;
3. «#» щодо групи нащадків батьків з ГГЦ;
4. «^» щодо групи нащадків з ДЛП.

серед осіб без ОС (p<0,001). Подібні тенденції прослідковувались і стосовно ранжирування рівнів ІЛ-6. Частота, з якою зустрічались високі та низькі його рівні серед осіб з ОС була дуже близькою до такої, з якою траплялися високі та низькі рівні С-РБ. Для ОС характерним було зниження частоти (в 1,6 раза, p<0,001), з якою траплялися низькі рівні ІЛ-6 та шестикратне зростання частоти високого рівня ІЛ-6 (p<0,001). Як і у випадку із С-РБ, для нащадків батьків з ізольованою ДЛП характерне мінімальне відхилення частот розподілу рівнів ІЛ-6, тоді як за наявності в батьків ГГЦ нормальний рівень ІЛ-6 траплявся майже в половині нащадків (54%), а високий – у 23% проти 4% у контролі. Більш ніж дворазовим зниженням частоти нормальних рівнів ІЛ-6 характеризувалася група здорових осіб від батьків з ДЛП та ГГЦ (p<0,001). У цій групі нараховувалось 37,5% осіб з нормальним та високим рівнем ІЛ-6, що достовірно вище не лише стосовно осіб без ОС, але й стосовно нащадків батьків з ізольованою ДЛП.

Таким чином, проведене нами дослідження показало, що в осіб з ОС без ознак ураження ССС створюється несприятливий метаболічний фон, який характеризується формуванням дисліпідемії, зростанням у крові рівнів таких маркерів системного запалення, як С-РБ та ІЛ-6. При цьому глибина метаболічних порушень асоціюється з певними особливостями метаболічного патерну в батьків. Так, ізольована ДЛП у батьків виступає предиктором значних порушень у ліпідному спектрі проатерогенної спрямованості, мінімального підвищення вмісту С-РБ та ІЛ-6 у дітей. Водночас ГГЦ і, особливо, її поєднання з ДЛП виступають предикторами несприятливого метаболічно-

го дисбалансу – максимальних ознак дисліпідемії та значного підвищення вмісту С-РБ та ІЛ-6.

Висновки

1. Обтяжена спадковість є важливим чинником детермінації обміну ліпідів, формування ознак системного запалення, суттєво змінюючи вміст цих сполук у крові, створюючи передумови для судинної дисфункції з можливим наступним розвитком серцево-судинної патології.

2. Особливості проатерогенного метаболічного патерну осіб з обтяженою спадковістю залежать від профілю метаболічних порушень у батьків. У групі дітей, батьки яких мали гіпергомоцистеїнемію, накопичується більша частка дітей з аберантними рівнями загального холестерину, холестерину в ліпопротеїнах низької щільності, холестерину в ліпопротеїнах високої щільності, тригліцеридів та маркерів запалення (С-РБ, ІЛ-6). Частота дисліпідемії вища серед тих дітей, батьки яких мали порушення обміну ліпідів.

Перспективи подальших досліджень. Подальше вивчення дозволить своєчасно виявляти здорових молодих осіб з групи високого ризику для медикаментозної корекції несприятливої дії надлишку гомоцистеїну на серцево-судинну систему з метою первинної профілактики розвитку атеросклерозу та ішемічної хвороби серця.

Література

- Carey A. Homocysteine, the MTHFR 677 C→T polymorphism and family history of premature cardiovascular disease / A. Carey // Journal of Human Nutrition and Dietetics. – 2009. – № 22. – P. 263-264.
- Daly C. Homocysteine increases the risk associated with hyperlipidaemia / C. Daly // Eur.

- J. Cardiovasc. Prev. Rehabil. – 2009. – Vol. 6, № 2. – P. 150-155.
3. Gaeta G. Lipoprotein(a) levels are increased in healthy young subjects with parental history of premature myocardial infarction / G. Gaeta // Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. – 2008. – Vol. 18, № 7. – P. 492-496.
 4. Glowinska B. Correlation between body mass index, lipoprotein (a) level and positive family history of cardiovascular diseases in children and adolescents with obesity, hypertension and diabetes / B. Glowinska, M. Urban, A. Koput // Pol. Merkurusz Lek. – 2002. – Vol. 12, № 68. – P. 108-114.
 5. Glowinska B. Elevated concentrations of homocysteine in children and adolescents with arterial hypertension accompanying Type 1 diabetes / B. Glowinska // Med. Sci Monit. – 2001. – Vol. 7, №6. – P. 1242-1249.
 6. Factor analysis of markers of inflammation and oxidation and echocardiographic findings in children with a positive family history of premature coronary heart disease / R. Kelishadi, M. Sabri, N. Motamedi, M.A. Ramezani // Pediatr Cardiol. – 2009. – Vol. 30, № 4. – P. 477-481.
 7. Mager A. Family History, Plasma Homocysteine, and Age at Onset of Symptoms of Myocardial Ischemia in Patients With Different Methylene-tetrahydrofolate Reductase Genotypes / A. Mager // American Journal of Cardiology. – 2005. – Vol. 95, № 15. – P. 1420-1424.
 8. Homocysteine and some lipid parameters in hypercholesterolemic children / E. Szymczak, M. Chelchowska, B. Radomska, T. Laskowska-Klita // Med. Wieku Rozwoj. – 2001. – № 2. – P. 158-164.
 9. Subclinical atherosclerosis in subjects with family history of premature coronary artery disease / C. Taraboanta, E. Wu, S. Lear [et al.] // Am. Heart J. – 2008. – Vol. 155, № 6. – P. 1020-1026.
 10. The controversy over homocysteine and cardiovascular risk / P.M. Ueland, H. Refsum, S.A. Beresford, S.E. Vollset // Am. J. Clin. Nutr. – 2000. – Vol. 72, № 2. – P. 324-332.
 11. Yan J. Elevated homocysteine and C-reactive protein levels independently predict worsening prognosis after stroke in Chinese patients / J. Yan, J.K. Liao, D. Wang // J. Huazhong Univ Sci Technol. Med. Sci. – 2010. – Vol. 30, № 5. – P. 643-647.

ФАКТОРЫ РИСКА АТЕРОСКЛЕРОЗА У ЗДОРОВЫХ МОЛОДЫХ ЛЮДЕЙ С ОТЯГОЩЕННЫМ ПО СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМ ЗАБОЛЕВАНИЯМ АНАМНЕЗОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ СОПУТСТВУЮЩЕЙ ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИИ

И.И. Андрушко

Резюме. Обследовано 94 молодых человека с положительным семейным анамнезом и 99 практически здоровых человек без отягощенной наследственности (ОН). У детей с ОН выявили нарушения в липидном спектре проатерогенного характера и провоспалительные изменения в крови в сравнении с детьми без ОН. ДЛП у родителей является предиктором значительных нарушений в липидном спектре проатерогенного характера, минимального повышения уровней С-РБ и ИЛ-6 у детей. ГГЦ и, особенно, её сочетание с ДЛП у родителей ассоциировались с максимальными проявлениями дислипидемии и значительным повышением уровней С-РБ и ИЛ-6 в крови их детей.

Ключевые слова: отягощенная наследственность, липиды, С-РБ, ИЛ-6.

RISK FACTORS OF ATHEROSCLEROSIS IN HEALTHY YOUNG SUBJECTS WITH AN AGGRAVATED HEREDITY OF CARDIO-VASCULAR DISEASES, DEPENDING ON THE PRESENCE OF CONCOMITANT HYPERHOMOCYSTEINEMIA

I.I. Andrushko

Abstract. The author has examined 94 descendants with aggravated heredity (AH) and 99 apparently healthy persons without AH. Persons with AH demonstrated proatherogenic derangements in the lipid spectrum and blood inflammatory changes as compared with those without a positive family history. Isolated dislipidemia (DLP) in progenitors poses as a predictor of considerable disturbances in the lipid spectrum of a proatherogenic character, a minimal increase of the levels of C-RP and IL-6 in the progeny. Hyperhomocysteinemia (HHC) and especially, its combination with dislipidemia in the parents were associated with maximal manifestations of dislipidemia and a considerable elevation of the content of C-RP and IL-6 in the blood of their descendants.

Key words: burdened heredity, lipids, C-RP, IL-6.

M.I. Pyrohov National Medical University (Vinnytsia)

Рецензент – проф. Ю.М.Нечитайло

Buk. Med. Herald. – 2011. – Vol. 15, № 4 (60). – P. 3-7

Надійшла до редакції 30.08.2011 року