

# Лабораторные маркеры в прогнозе неблагоприятных коронарных событий у пациентов с ишемической болезнью сердца, подвергшихся чрескожным коронарным вмешательствам

**Е. Ю. Васильева**, аспирант кафедры лабораторной медицины и генетики, зав. центральной клиничко-диагностической лабораторией

**М. А. Карпенко**, зам. директора по научной и клинической работе

**О. С. Мельничникова**, с.н.с. научно-исследовательской лаборатории клинической ангиологии института сердца и сосудов

**Е. А. Стаброва**, врач клинической лабораторной диагностики центральной клиничко-диагностической лаборатории

**Е. Е. Казакова**, врач клинической лабораторной диагностики центральной клиничко-диагностической лаборатории

**Т. В. Вавилова**, д.м.н., проф., зав. кафедрой лабораторной медицины и генетики

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия

## Laboratory markers in prognosis of adverse coronary events in patients with cardiovascular disease who underwent percutaneous coronary interventions

E. Yu. Vasilyeva, O. S. Melnichnikova, E. E. Kazakova, M. A. Karpenko, T. V. Vavilova

National Medical Research Centre n.a. V. A. Almazov, Saint-Petersburg, Russia

### Резюме

**Цель.** Анализ концентрации лабораторных маркеров у пациентов с ишемической болезнью сердца до операции и в течение года после стентирования коронарных артерий. **Материал и методы.** В исследование был включен 71 пациент, перенесший чрескожное коронарное вмешательство (58 пациентов с неосложненным послеоперационным течением и 13 с осложнениями стентирования). Всем включенным в исследование был выполнен клинический анализ крови с автоматическим подсчетом лейкоцитарной формулы, измерены уровни С-реактивного белка, фибриногена, мочевой кислоты, показателей липидного обмена, с расчетом коэффициента атерогенности, концентрации секреторной фосфолипазы А2 и уровни антител к окисленному липопротеинам низкой плотности до операции и через 3, 6 и 12 месяцев после вмешательства.

**Результаты.** Значимых различий в уровне периферических биомаркеров в группах с благоприятным и неблагоприятным вариантами течения послеоперационного периода выявлено не было. Показаны большая вариабельность значений маркеров воспаления на протяжении всего периода наблюдения и повышение уровня секреторной фосфолипазы А2 через 6 месяцев после чрескожных коронарных вмешательств в группе с последующими осложнениями стентирования ( $p < 0,05$ ). Пациенты с неблагоприятным течением послеоперационного периода характеризуются более низким уровнем антител к окисленным ЛПНП, с меньшим коэффициентом вариаций по сравнению с группой контроля.

**Заключение.** Определение активности секреторной фосфолипазы А2 (IIA) в сыворотке крови после ЧКВ может быть полезно в качестве прогностического маркера для идентификации пациентов с повышенным риском неблагоприятных коронарных событий.

**Ключевые слова:** секреторная фосфолипаза А2, чрескожные коронарные вмешательства, стентирование коронарных артерий, ишемическая болезнь сердца, кардиальные маркеры, сердечно-сосудистые заболевания.

### Summary

**Objective.** Study analysis on the concentration of the laboratory markers in patients with cardiovascular disease (CVD) before percutaneous coronary intervention (PCI) and within a year after coronary stent introduction. **Material and methods.** This article presents the data collected through annual (one-year) observation of 71 patients after they had undergone PCI (58 patients, who didn't have any complications, and 13, who got restenosis or clinical significant stenosis in a new site). All participants of the study had their investigated clinical blood test with automatic counting of the leukocyte formula, C-reactive protein, fibrinogen, uric acid, markers of lipid metabolism, calculating the coefficient of atherogenicity, the concentration of secretory phospholipase A2 and the level of antibodies to oxidized low-density lipoproteins, before the operation as well as 3, 6 and 12 months after PCI. **Results.** Significant differences in the level of peripheral biomarkers in groups with different variants of postoperative course were not revealed. A greater variability in the values of inflammation markers throughout the observation period and an increase in the level of secretory phospholipase A2 at 6 months after percutaneous coronary interventions in the group followed by complications of stenting ( $p < 0.05$ ) is shown. Patients with adverse course of the postoperative period are characterized by a lower level of antibodies to oxidized LDL, with a lower coefficient of variation, compared to the control group. **Conclusions.** Determination of the activity of secretory phospholipase A2 (IIA) in the serum after PCI can be useful as a prognostic marker for identifying patients at increased risk of adverse coronary events.

**Key words:** secretory phospholipase A2; percutaneous coronary intervention; coronary stent introduction; cardiac markers; biomarker; cardiovascular disease.

## Введение

По данным ВОЗ, одной из ведущих причин смертности населения в экономически развитых странах являются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ). Снижение смертности от болезней сердечно-сосудистой системы в РФ — важный вектор государственной политики в об-

ласти здравоохранения [1]. С учетом того, что в России выполняется более 700 тыс. чрескожных коронарных вмешательств ежегодно [2], поиск новых информативных методов раннего выявления риска осложнений в послеоперационном периоде приобретает важное медико-социальное значение.

Таблица 1  
Исходная клиническая характеристика пациентов

Показатель	Все пациенты (n = 71)	Пациенты с благоприятным течением послеоперационного периода (n = 58)	Пациенты с неблагоприятным течением послеоперационного периода (n = 13)
Возраст, лет	58,50 ± 7,79 (40–75)	58,36 ± 7,79 (40–74)	60,20 ± 10,32 (41–75)
Мужчины, n (%)	56 (78%)	45 (77%)	11 (84%)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	29,65 ± 4,13 (23,2–40,6)	29,7 ± 4,2 (23,2–40,6)	29,80 ± 3,48 (24,2–34,9)
Статус курения	48 (67,6%)	37 (63,7%)	11 (84%)
Сахарный диабет	19 (26,7%)	16 (27%)	3 (23%)
Артериальная гипертензия	54 (76%)	43 (74%)	12 (92,3%)

Доступным способом диагностики являются лабораторные методы исследования. Лабораторные маркеры относятся к широкой подкатегории количественных и воспроизводимых характеристик биологических признаков. В широком смысле они являются «характеристикой, которая объективно измеряется и оценивается как показатель нормальных биологических процессов, патогенных процессов или фармакологических реакций на терапевтическое вмешательство» [3]. Большое количество биомаркеров в разное время были предложены в качестве потенциальных критериев риска развития сердечно-сосудистых событий и при стабильной ишемической болезни сердца, однако в настоящее время нет каких-либо твердых рекомендаций по этому вопросу.

Общепризнано, что основным этиологическим звеном развития ишемической болезни сердца является атеросклероз: полиэтиологическое заболевание со сложным патогенезом и вовлечением аутоиммунно-воспалительных процессов в сосудистой стенке. Прогрессирование атеросклероза и связанные с этим молекулярные процессы, а также пролиферация неоинтимы в зоне коронарного вмешательства могут лежать в основе послеоперационных осложнений.

**Целью настоящего исследования** является анализ динамики лабораторных маркеров воспаления, иммунного ответа и дестабилизации атеросклеротической бляшки у пациентов с ишемической болезнью сердца с благоприятным или осложненным течением отдаленного послеоперационного периода в течение года после стентирования коронарных артерий.

#### Материалы и методы исследования

Данная работа проведена как проспективное наблюдательное аналитическое исследование по типу «случай-контроль». В основную группу был включен 71 пациент со стабильной формой ишемической болезни сердца: 15 женщин и 56 мужчин в возрасте 58,50 ± 7,79 года (от 41 до 75 лет), которым по данным коронарографии было показано (стеноз более 70% по крайней мере в одной из основных коронарных артерий) и в последующем выполнено чрескожное коронарное вмешательство. В табл. 1 представлена исходная клинико-лабораторная сравнительная характеристика больных в группах с наличием и отсутствием неблагоприятных коронарных событий после чрескожных коронарных вме-

шательства. По данным коронарографии 28 (40%) пациентов имели однососудистое поражение, 43 (60%) — двухсосудистое; 31 пациенту был установлен один стент (в том числе 13 с лекарственным покрытием, 18 — без покрытия), 40 пациентам — два и более стента (34 без лекарственного покрытия, 6 — разные типы стентов); 54 (76%) человека из исследуемой группы страдали артериальной гипертензией, 19 (26,7%) — сахарным диабетом. У 21 пациента диагностирован I класс сердечной недостаточности, у 15 — II класс. Курильщики, в том числе курившие ранее, составили 67,6% (48 человек). Всем пациентам проводилось стандартное физикальное обследование, измерение роста, веса, окружности талии (ОТ) с расчетом индекса массы тела по Кетле (ИМТ). У 12 человек (16%) ИМТ составил 23–25, у 35 (49,2%) — 25–30, у 24 (34,8%) — 30 и более. Все пациенты получали стандартную терапию ИБС: антиагреганты, антиангинозные препараты, статины.

В контрольную группу (КГ) были включены 30 здоровых добровольцев без анамнеза и клинических проявлений ИБС, сопоставимых по полу и возрасту с исследуемой группой: 12 женщин и 18 мужчин, средний возраст которых составил 55,4 ± 11,7 (от 43 до 67 лет) года.

По результатам динамического наблюдения в течение года пациенты были разделены на две группы. Первую составили 13 больных с осложненным течением в отдаленном периоде, 11 мужчин и 2 женщины, средний возраст 60,20 ± 10,32 года (41 до 75 лет), у семи из которых был зафиксирован рестеноз стента (у трех пациентов со стентированием одной артерии и у четырех со стентированием двух и более артерий; все стенты кроме одного — голометаллические), а у шести больных были зафиксированы стенозы коронарных артерий другой локализации. В этой группе 84% (11 человек) были курильщиками, в том числе курившими ранее, 23% (3 человека) страдали сахарным диабетом. У восьми пациентов с осложнениями диагностирован I класс сердечной недостаточности, у пяти — II класс. Все пациенты этой группы имели ИМТ 24 и более.

Вторая группа состояла из 58 пациентов с благоприятным течением отдаленного послеоперационного периода (45 мужчин и 13 женщины), средний возраст 58,36 ± 7,79 года (от 40 до 74 лет), 22 из которых был установлен один стент, 36-ти — два и более стента (20-ти — без лекарственного покрытия, двум — с покрытием и 16-ти пациентам — стенты разных типов). Преобладали стенты голометаллические (у 34 пациентов в одной и более артериях).

### Лабораторные методы исследования

Забор крови для лабораторных исследований осуществлялся в утренние часы натощак (после 8–10-часового голодания) из кубитальной вены. Исследования выполнялись в четырех точках: перед операцией, через 3, 6 и 12 месяцев после операции стентирования коронарных артерий. В течение часа после забора проводилось центрифугирование образцов 10–15 минут при ускорении 2000 g и разделение проб с последующим аликвотированием сыворотки.

Всем лицам, вошедшим в исследование, были измерены уровень С-реактивного белка, мочевой кислоты, холестерина, липопротеинов высокой, низкой и очень низкой плотности, триглицеридов высокочувствительным методом на автоматическом биохимическом анализаторе Abbot Architect 8000, произведен расчет коэффициента атерогенности.

Клинический анализ крови с автоматическим подсчетом лейкоцитарной формулы выполнен на гематологическом анализаторе Cell-Dyn Ruby Abbott (США).

Концентрация фибриногена в плазме крови была измерена в течение двух часов после забора биоматериала на автоматическом анализаторе STA-Compact Stago клоттинговым методом с использованием набора реагентов Sta-Fibrinogen.

Кроме того, была измерена концентрация секреторной фосфолипазы А2 методом твердофазного планшетного иммуноферментного анализа с использованием коммерческого набора sPLA2 (human Type IIА) для определения человеческой секреторируемой фосфолипазы типа IIА (sPLA2) иммуноферментным методом производства Cayman Chemical Company; исследования выполнялись в строгом соответствии с инструкцией производителя. Уровень антител к окисленным липопротеинам низкой плотности был измерен с помощью набора реагентов для количественного определения методом твердофазного планшетного иммуноферментного анализа производства Biomedica (Германия). Измерение оптической плотности проводилось с использованием планшетного ридера — фотометра BioRad 680 при длине волны 450 нм (с применением референсного фильтра 650 нм), оценка результатов — с помощью программного обеспечения Zmfira.

Полученные данные обрабатывали с использованием стандартного пакета программ прикладного статистического анализа STATISTICA for Windows (версия 10). Для описания количественных признаков использовались стандартные показатели описательной статистики (среднее арифметическое значение, стандартное отклонение ( $M \pm SD$ ) или медиана, 25-й и 75-й перцентиль  $Me [Q_1-Q_3]$ ). Для описания качественных данных использовался частотный анализ с учетом пропущенных значений, сравнение двух независимых групп проводили с помощью критерия  $\chi^2$  Пирсона, либо точным критерием Фишера в случае небольших выборок.

Для сравнения переменных, относящихся к порядковой шкале, но не относящихся нормальному закону распределения, использовались методы непараметрические статистики. Две группы независимых переменных

сравнивались тестом Манна-Уитни. При количестве независимых сравнимых групп больше двух использовался критерий Краскела-Уолиса.

Для изучения связи между количественными переменными пользовались методом корреляционного анализа. При отсутствии нормального распределения хотя бы у одной из двух переменных использовалась ранговая корреляция по Спирмену. Коэффициент корреляции  $r$  от 0,30 до 0,70 при  $p < 0,05$  означал положительную умеренную, но достоверную корреляцию между признаками;  $r > 0,70$  при  $p < 0,05$  — сильную и достоверную связь;  $r < 0,30$  при  $p < 0,05$  — положительную, но слабую достоверную связь.

Уровень значимости всех статистических тестов принимался равным 0,05.

### Результаты и обсуждение

Циркулирующие биомаркеры, связанные с риском сердечно-сосудистых событий, отражают различные патофизиологические процессы. Мы проанализировали ряд аналитов, традиционно используемых в наблюдении за пациентами с ИБС. Биомаркеры воспаления: С-реактивный белок, лейкоциты, фибриноген; уровень мочевой кислоты как маркер метаболического статуса и окислительного повреждения миокарда, маркер аутоиммунного повреждения — антитела к окисленным липопротеидам низкой плотности, а также маркер дестабилизации атеросклеротической бляшки и ремоделирования миокарда — секреторная фосфолипаза А2.

Значимость определения С-реактивного белка (СРБ) высока не только в оценке воспалительного ответа, но и в качестве маркера сердечно-сосудистых заболеваний, хотя в литературе нет единого мнения о том, является ли повышение СРБ причиной воспаления в сосудистой стенке или только отражает активность атеросклеротического процесса, как любого другого воспаления [4]. В современной медицинской практике используют термин «базовый уровень» СРБ, обозначающий концентрацию СРБ, которая стабильно выявляется у практически здоровых лиц, а также у пациентов при отсутствии острого воспалительного процесса или вне обострения заболевания. Именно для определения базового уровня СРБ используют методы высокочувствительного анализа [5].

Начиная с середины 90-х годов прошлого столетия, обширные проспективные эпидемиологические и клинические исследования показали, что величина базового уровня СРБ имеет важное практическое значение, т.к. она непосредственно связана с риском развития тяжелых сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений — острого инфаркта миокарда и инсульта, осложнений после хирургических вмешательств [6].

Базовый уровень СРБ не имел статистически значимых отличий в группах пациентов с благоприятным и осложненным течением после ЧКВ и составил 2,64 [1,14–4,79] мг/л и 2,74 [1,81–6,05] мг/л соответственно, находясь на верхней границе референсного интервала, рекомендуемого производителем. Обращает на себя внимание большая вариабельность значений в группе пациентов с последующим неблагоприятным течением послеоперационного

периода. В дискретные моменты времени уровень СРБ в обеих исследуемых группах имел однонаправленную динамику снижения и не превышал референсных значений.

Фибриноген представляет собой острофазовый белок, синтезированный в печени, его концентрация во время острого воспаления может превышать 7 мг/мл [7]. Кроме того, он участвует в агрегации тромбоцитов, реализации эндотелиального повреждения, вязкости плазмы и играет центральную роль в формировании тромба. Повышенные уровни фибриногена связаны с увеличением риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний. В исследовании FSC были оценены соотношения концентраций фибриногена и риска как основных сосудистых, так и внесосудистых исходов, основанные на 154211 индивидуальных данных участников без известных ССЗ 31 проспективного исследования [8]. Результаты исследования ERFC Kaptoge и др. [9] показали, что концентрация фибриногена была фактором риска для неблагоприятных коронарных событий, инсульта, и смертности.

Анализ концентрации фибриногена в исследуемой группе пациентов на дооперационном этапе не показал значимых различий в группе пациентов с благоприятным и неблагоприятным течением послеоперационного периода и составил 4,1 [3,8–4,6] г/л и 4,1 [3,1–4,2] г/л соответственно. В дальнейшем динамика уровня фибриногена имела однонаправленный характер, в пределах нормальных значений в обеих группах пациентов (рис. 1).

Мы выявили положительную корреляцию между уровнем фибриногена и С-реактивного белка у пациентов с ИБС с благоприятным течением отдаленного послеоперационного периода ( $r = 0,5$ ;  $p < 0,05$ ); примечательно, что у лиц с неблагоприятным течением послеоперационного периода такой взаимосвязи выявлено не было.

В продукции медиаторов воспаления принимает участие большое число клеток, ведущую роль среди которых играют лейкоциты. Лейкоциты крови являются источником множества факторов, оказывающих как прямое, так и опосредованное влияние на возникновение и течение атеросклероза. Анализ результатов экспериментальных и клинических исследований показал, что лейкоцитоз является таким же независимым фактором риска ИБС, как уровень общего холестерина, артериальная гипертензия, курение, сахарный диабет (СД), утолщение комплекса интима-медиа [10]. В ряде работ число лейкоцитов, помимо взаимосвязи с острыми сердечно-сосудистыми событиями, оценивалось как фактор отдаленного прогноза ИБС. Так, доказано, что повышенные количества лейкоцитов в позднем послеоперационном периоде у пациентов, подвергшихся процедуре чрескожных коронарных вмешательств, имело прямую корреляцию с увеличением вероятности возникновения неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и смерти [11]. Содержание лейкоцитов на дооперационном этапе у пациентов с ИБС в исследуемых группах пациентов не имело статистически значимых различий и составило  $7,1 [5,7-7,8] \times 10^9/л$  в группе с благоприятным течением послеоперационного периода и  $8,3 [7,0-9,6] \times$

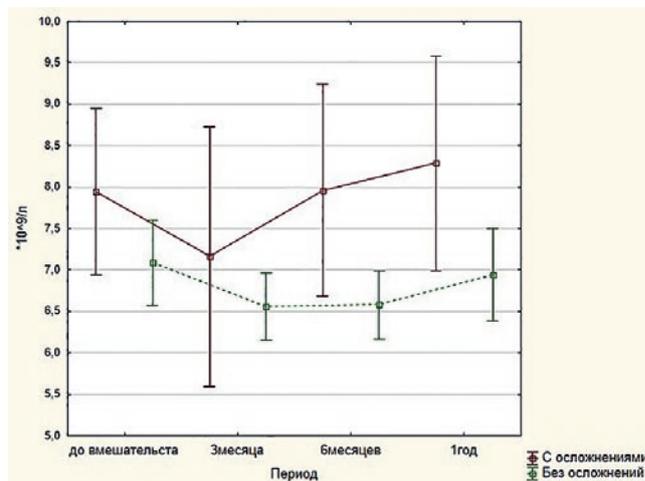


Рисунок 1. Динамика уровня фибриногена у пациентов с различными вариантами течения послеоперационного периода.

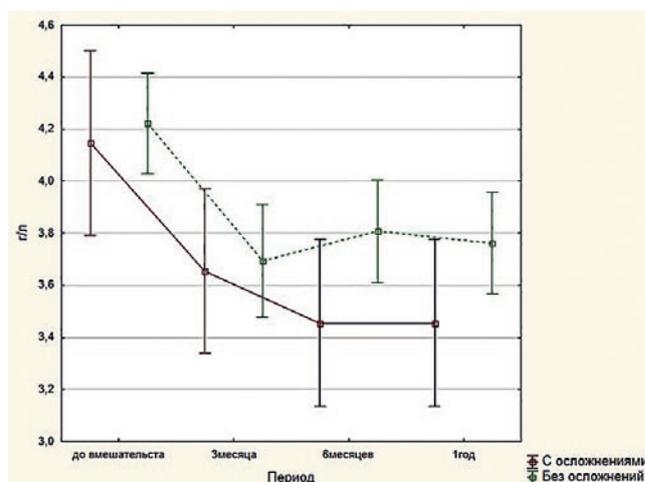


Рисунок 2. Динамика уровня лейкоцитов у пациентов с различными вариантами течения послеоперационного периода.

$10^9/л$  в группе с неблагоприятным. Динамика уровня лейкоцитов (рис. 2) в обеих группах пациентов была однонаправленной, в пределах референсного интервала.

Достоверных отличий между этими группами не было выявлено, однако группа с последующими осложнениями стентирования характеризовалась большей вариабельностью значений на протяжении всего периода наблюдения.

Мочевая кислота является конечным продуктом пуринового обмена у человека. Инактивация уриказы и увеличение уровня мочевой кислоты, как полагают, обеспечили эволюционные преимущества, защищая от окислительного повреждения [12]. Было высказано предположение, что повышенный уровень мочевой кислоты сыворотки может вносить вклад в развитие сердечно-сосудистых заболеваний даже в концентрации ниже клинического порога гиперурикемии [13] путем повышения окислительного стресса, стимулирования эндотелиальной дисфункции и усиления воспаления. Недавние исследования показали независимую положительную ассоциацию между уровнем мочевой кислоты и сердечно-сосудистой смертностью [14]. Мы отметили стабильно нормальный уровень

Таблица 2

Концентрация мочевой кислоты в сыворотке крови пациентов с ИБС после чрескожных коронарных вмешательств

	До вмешательства	3 месяца	6 месяцев	1 год
Благоприятное течение	377,1 ± 81,2	374,9 ± 88,3	381,7 ± 97,5	383,3 ± 84,2
Неблагоприятное течение	367,6 ± 58,2	371,1 ± 85,7	355,1 ± 76,4	346,4 ± 100,3

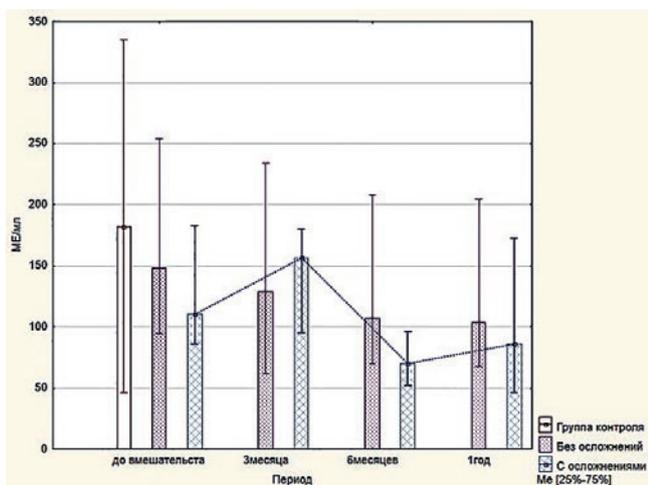


Рисунок 3. Уровень антител к окисленным липопротеинам низкой плотности у пациентов с ИБС с различными вариантами течения послеоперационного периода.

этого анализита в течение года наблюдения у пациентов обеих групп, не выходящий за рамки референсного интервала, рекомендованного производителем (табл. 2). Корреляция между уровнем мочевой кислоты и уровнем СРБ в обеих исследуемых группах отсутствовала во все дискретные моменты наблюдения.

Есть несколько антигенных стимулов, которые участвуют в патогенезе атеросклероза. Наиболее выраженными атерогенными свойствами обладают окисленные липопротеиды и антитела к ним. Наличие таких эпитопов на окисленных липопротеидах было продемонстрировано в сыворотке и атеросклеротических повреждениях как у экспериментальных животных, так и людей. Образовавшиеся детерминанты могут выступать в качестве аутоантигенов за счет взаимодействия с Toll-подобными рецепторами, активируя Т-лимфоциты, ответственные за индукцию и поддержание локального иммунного ответа в атеросклеротической бляшке, а также активацию В-клеток с сопутствующей выработкой антител [15].

Презентация аутоантигенов в сформированной атеросклеротической бляшке осуществляется при связывании их рецепторами макрофагов и дендритных клеток через МНС-белки II класса при взаимодействии с антиген-специфическими CD4<sup>+</sup> Т-клетками. Далее происходит активация адаптивного иммунного ответа, включая клональную пролиферацию Т-клеток, продукцию цитокинов и иммуноглобулинов В-клетками. Th1-клетки активируют макрофаги и индуцируют воспаление. Th2-клетки посредством цитокинов принимают участие в продукции антител, аллергических реакциях и оказывают противовоспалительное действие [16]. Данные, полученные при анализе экспрессии цитокинов в атеросклеротической

бляшке, свидетельствуют о доминировании Th1-клеток, которые обычно ассоциируются с развитием органоспецифических аутоиммунных заболеваний. На ранних стадиях развития атеросклероза у апоЕ<sup>-/-</sup> мышей IgG антитела к окисленным ЛПНП представлены главным образом 2а-подтипом IgG, характерным для Th1 — иммунного ответа, в то время как на поздних происходит экспрессия Th2-специфических Ig G. Установлено, что отсутствие функциональных Т- и В-клеток на 70 % редуцирует атеросклероз, а восстановление функциональных CD4<sup>+</sup> Т-клеток способствует его развитию. Таким образом, уровень антител к окисленным липопротеинам низкой плотности может отражать окисление липидов в сосудистой стенке на тканевом уровне.

В нашем исследовании уровень антител к окисленным липопротеинам низкой плотности в группе пациентов с ИБС составил 124 [88–229] мЕ/мл, что ниже, чем в группе сравнения — 181 [46,63–335] мЕ/мл, однако различия оказались недостоверными (p = 0,59).

Среднее значение уровня антител к окисленным ЛПНП на дооперационном этапе у пациентов с ИБС с неблагоприятным течением отдаленного послеоперационного периода составил 110 [88–182] мЕ/мл, коэффициент вариации — 76,8 %, а у пациентов с благоприятным течением — 147 [93,9–254] мЕ/мл, коэффициент вариации — 100,9 %. Эти различия также оказались недостоверными (p = 0,6). На представленной диаграмме (рис. 3) видно, что и медиана, и межквартильный интервал у пациентов с ИБС значительно меньше, чем в группе доноров. Уровень антител к окисленным липопротеинам низкой плотности не имел статистически значимых различий на протяжении всего периода наблюдения в обеих группах пациентов.

Таким образом, для пациентов с ИБС характерен более низкий уровень антител к окисленным ЛПНП с меньшим коэффициентом вариации по сравнению с группой контроля, несмотря на то, что достоверных различий выявлено не было. Наименьшее значение показателя и его разброса отмечается у пациентов с развившимися после стентирования осложнениями, что также подтверждает эту тенденцию. Меньший разброс значений в этих группах может быть связан с проводимой терапией статинами, снижающими уровень холестерина фракции ЛПНП, хотя данных о влиянии терапии на уровень окисленных липопротеинов и антител к ним на сегодняшний день нет [17].

В гранулах лейкоцитов содержится свыше 20 видов различных ферментов, одним из активно изучаемых является семейство секреторной фосфолипазы (sPLA2), состоящее из 10 богатых дисульфидом изоферментов низкой молекулярной массы, эти изоферменты являются участниками различных биологических процессов [18]. Они были выявлены при атеросклеротических поражениях

и в участках миокарда, которые выдержали ишемическое повреждение. sPLA2 является гидролитическим ферментом, участвующим в образовании таких липидных медиаторов воспаления, как лейкотриены, простагландины, фактор активации тромбоцитов [19]. В последнее время повышенный интерес вызывает способность sPLA2 модифицировать липопротеиды плазмы крови, этот фермент может способствовать атерогенезу и воспалению, благоприятствуя связыванию липопротеинов с сосудистыми протеогликанами, индуцирующими активацию тромбоцитов через активацию простаноидного пути, облегчая окисление ЛПНП. В результате этих процессов образуются пенные клетки, являющиеся ключевым фактором в возникновении и прогрессировании атеросклеротического процесса [20]. Под действием sPLA2 в липопротеидах низкой плотности (ЛПНП) происходят образование и накопление лизолецитина. Показано, что ЛПНП, накопившие лизолецитин, становятся атерогенными и захватываются сквенджер-рецепторами макрофагов, активно взаимодействуют с матриксными белками, что приводит к их задержке в стенке сосуда и увеличивает риск дальнейших модификаций [21]. Наблюдательные исследования показали, что более высокие уровни циркулирующих sPLA2-IIA и sPLA2 связаны с повышенным риском возникновения и рецидива сердечно-сосудистых событий (сердечно-сосудистая смерть, ОИМ и инсульт) [22, 23]. По мнению ряда авторов [24], определение активности sPLA2 в сыворотке крови после ЧКВ можно рекомендовать в качестве прогностического параметра для идентификации пациентов с повышенным риском развития рестеноза.

На протяжении всего периода наблюдения у лиц без осложнений стентирования концентрация этого фермента значимо не менялась (рис. 4). Мы также не выявили статистически значимых различий концентрации в группах с последующим благоприятным и неблагоприятным течением послеоперационного периода до вмешательства: 997,5 [693,8–1376,6] и 971,5 [932,8–1797,5] и через три месяца после него 871,6 [716,8–1153,9] и 923,1 [493,8–1201,5] пг/мл соответственно. Однако через шесть месяцев после вмешательства уровень секреторной фосфолипазы значительно вырос в группе пациентов с последующими осложнениями течения послеоперационного периода, составив 1903,5 [1125–2307,5] пг/мл по сравнению с 901,5 [556,2–1116,7] пг/мл в группе без осложнений ( $p < 0,05$ ) (рис. 4), что подтверждает данные о том, что более высокие циркулирующие уровни sPLA2-IIA и sPLA2 связаны с повышенным риском возникновения и рецидива сердечно-сосудистых событий (сердечно-сосудистая смерть, ОИМ и инсульт) [22, 23].

Уровень секреторной фосфолипазы A2 на дооперационном этапе положительно коррелировал с уровнем С-реактивного белка ( $p < 0,05$ ,  $r = 0,7$ ), с другими маркерами воспаления и показателями липидного обмена корреляционная связь отсутствовала.

## Заключение

У больных со стабильным течением ИБС, подготовленных к операции реваскуляризации миокарда,

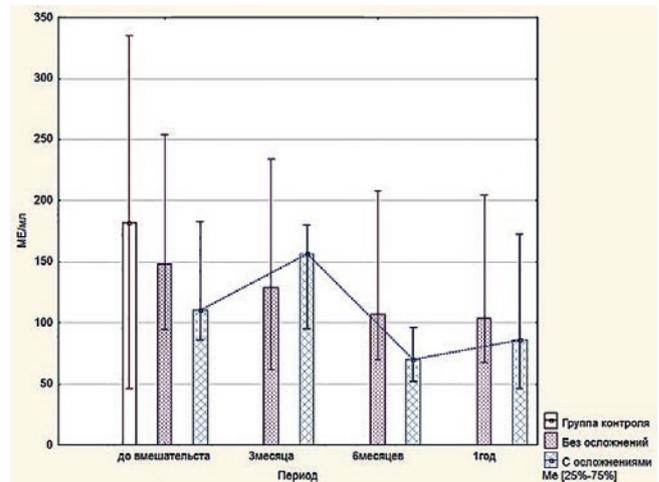


Рисунок 3. Уровень антител к окисленным липопротеинам низкой плотности у пациентов с ИБС с различными вариантами течения послеоперационного периода.

Примечание: \* $p < 0,05$  — достоверность отличий в группах пациентов с благоприятным и осложненным течением послеоперационного периода.

получающих стандартную терапию (антиагреганты, антиангинозные и антигипертензивные препараты, статины), значимых различий в уровне периферических биомаркеров в группах с различными вариантами течения послеоперационного периода как до операции, так и в другие дискретные моменты времени не выявлено. Группа пациентов с последующими осложнениями стентирования отличается большей вариабельностью значений биомаркеров воспаления в пределах нормальных значений по сравнению с группой с благоприятным течением отдаленного послеоперационного периода. Имеет место положительная корреляционная связь между уровнем фибриногена и С-реактивного белка, уровнем лейкоцитов и антител к окисленным липопротеидам низкой плотности.

У пациентов с ИБС концентрация антител к окисленным липопротеинам низкой плотности ниже, чем в группе сравнения; отмечается тенденция к снижению концентрации этого маркера у пациентов с осложнениями после ЧКВ.

Активность секреторной фосфолипазы A2 (IIA) в сыворотке крови значимо повышается через шесть месяцев после ЧКВ у пациентов с последующими осложнениями стентирования, в связи с чем этот показатель можно рекомендовать в качестве прогностического маркера для идентификации пациентов с повышенным риском неблагоприятных коронарных событий.

## Список литературы

1. В. С. Фисенко, Н. И. Рогинко, А. В. Корочкин. Выполнение основных целевых показателей по снижению смертности от болезней системы кровообращения в субъектах Российской Федерации (по результатам контрольно-надзорных мероприятий Росздравнадзора). Вестник росздравнадзора № 5–2016 с. 26–32.
2. Бокерия Л. А., Гудкова П. Г. Сердечно-сосудистая хирургия. 2013.
3. Biomarkers Definitions Working G. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. Clin Pharmacol Ther 2001; 69: 89–95.

4. Walter D. H., Fichtlscherer S., Sellwig M., et al. Preprocedural C-reactive protein levels and cardiovascular events after coronary stent implantation. // *J Am Coll Cardiol.*— 2001 — Vol. 37.— pp. 839–846.
5. Шевченко О. П. Высокочувствительный анализ С-реактивного белка и его применение в кардиологии. // *Лабораторная медицина.*— 2003.— № 6.— стр. 35–41.
6. Карпов Ю. А., Сорокин Е. В., Фомичева О. А. Воспаление и атеросклероз: состояние проблемы и нерешенные вопросы. // *Сердце.*— 2003.— № 4.— стр. 190–193.
7. Lowe GD. Fibrinogen assays for cardiovascular risk assessment. *Clin Chem* 2010; 56: 693–695.
8. Danesh J, Lewington S, Thompson SG, et al. Plasma fibrinogen level and the risk of major cardiovascular diseases and nonvascular mortality: an individual participant metaanalysis. *JAMA.*
9. Kaptoge S, Di Angelantonio E, Pennells L, et al. C-reactive protein, fibrinogen, and cardiovascular disease prediction. *N Engl J Med* 2012; 367: 1310–1320.
10. Holme I, Aastveit AH, Hammar N, et al. Inflammatory markers, lipoprotein components and risk of major cardiovascular events in 65005 men and women in the Apolipoprotein Mortality rSk study (AMORIS) *Atherosclerosis.* 2010; Nov; 213(1):299–305.
11. Men M, Zhang L, Li t, et al. Prognostic Value of the Percentage of Neutrophils on Admission in Patients with ST-elevated Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention. *Arch Med res.* 2015 May; 46 (4): 274–9.
12. Fabbrini E, Serafini M, Colic Baric I, et al. Effect of plasma uric acid on antioxidant capacity, oxidative stress, and insulin sensitivity in obese subjects. *Diabetes* 2014; 63: 976–981.
13. Jin YL, Zhu T, Xu L, et al. Uric acid levels, even in the normal range, are associated with increased cardiovascular risk: the Guangzhou Biobank Cohort Study. *Int J Cardiol* 2013; 168: 2238–2241.
14. Dutta A, Henley W, Pilling LC, et al. Uric acid measurement improves prediction of cardiovascular mortality in later life. *J Am Geriatr Soc* 2013; 61: 319–326.
15. Шогенова М. Х., Жетишева Р. А., Карпов А. М., Доценко Ю. В., Масенко В. П., Наумов В. Г. Роль окисленных липопротеинов низкой плотности и антител к ним в иммунно-воспалительном процессе при атеросклерозе. // *Атеросклероз и дислипидемии.*— 2015.— № 2 — с. 17–21
16. Душкин М. И. Вакцины против атеросклероза: настоящее и будущее. // *Атеросклероз. Научно-практический журнал.*— 2011.— № 1 — с35–37.
17. Огуркова О. Н., Сулова Т. Е., Левашкина Е. А., Кулагина И. В., Лихоманов К. С., Кошельская О. А. Изменение содержания окисленно-модифицированных липопротеинов низкой плотности и антител к ним при применении аторвастатина у больных с ишемической болезнью сердца // *СМЖ* — 2008.— № 4–2 — с. 21–23.
18. Stafforini DM, McIntyre TM, Zimmerman GA, et al. Platelet-activating factor acetylhydrolases. *J Biol Chem* 1997; 272: 17895–17898.
19. Jonsson-Rylander AC, Lundin S, Rosengren B, et al. Role of secretory phospholipases in atherogenesis. *Curr Atheroscler Rep* 2008; 10: 252–259.
20. Rosengren B, Peilott H, Umaerus M, et al. Secretory phospholipase a2 group v: lesion distribution, activation by arterial proteoglycans, and induction in aorta by a western diet. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26: 1579–1585.
21. Elinder LS, Dumitrescu A, Larsson P, Hedin U, Frostegard J, Claesson HE: Expression of phospholipase A2 isoforms in human normal and atherosclerotic arterial wall. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 2257–2263.
22. Mallat Z, Benessiano J, Simon T, et al. Circulating secretory phospholipase a2 activity and risk of incident coronary events in healthy men and women: the epic-norfolk study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27: 1177–1183.
23. Lind L, Simon T, Johansson L, et al. Circulating levels of secretory and lipoprotein-associated phospholipase a2 activities: relation to atherosclerotic plaques and future all-cause mortality. *Eur Heart J* 2012; 33: 2946–2954.
24. Коротаева А. А. Секреторная фосфолипаза А2 группы IIa в сыворотке крови больных после коронарной ангиопластики: регуляция липидами и липопротеидами. Автореферат диссертации. М., 2009.



Мэрия Москвы,  
14-15 ноября 2018г.

## IV Российская научно-практическая конференция «Актуальные проблемы менингококковой инфекции и гнойных бактериальных менингитов»

Документация по данному учебному мероприятию представлена в Комиссию по оценке учебных мероприятий и материалов для НМО. Регистрация на сайте обязательна

www.expodata.info

Оргкомитет конгресса:

ООО «Экспо пресс»  
Москва, ул. Ак. Королева, 13;  
Тел.: +7 (495) 617-36-43/44;  
Факс: (495) 617-36-79;  
E-mail: lvov.m.g@inbox.ru;  
[www.expodata.info](http://www.expodata.info)

# Надежность и безопасность в лабораторном секторе

- Профессиональная модель, электронное управление с ЖК-дисплеем и точностью заданной температуры до 0,1 °C
- Визуальная и звуковая сигнализация изменения температуры, открытия двери и отключения питания
- Визуальная и звуковая сигнализация изменения температуры, открытия двери и отключения питания
- Интегрированная регистрация и хранение данных о температуре и случаях аварийной сигнализации
- Последовательный интерфейс RS 485 для регистрации данных о температуре и беспотенциальные контакты для дополнительной сигнализации
- Калибровка по 3 точкам обеспечивает точность температуры хранения

LKPv 6520



lab.liebherr.com



home.liebherr.com

# LIEBHERR

Качество, дизайн и инновации