

Лipopотеин–ассоциированная фосфолипаза а₂: роль в развитии атеросклероза и пригодность для использования в качестве биомаркера риска сердечно–сосудистых заболеваний

Colley K.J.¹, Wolfert R.L.¹, Cobble M.E.^{2,3}

¹ diaDexus, Inc., South San Francisco, CA 94080 USA; ² Atherotech, Inc., Birmingham, AL USA; ³ Canyons Medical Center, University of Utah School of Medicine, Sandy, UT 84094 USA

Перевод с английского Герценберг М.З., под редакцией Власик Т.Н.

Абстракт

Атеросклероз и его клинические проявления широко распространены среди населения различных стран мира. Будучи исключительно сложным явлением, атерогенез подвержен модулирующему влиянию генетических и экологических факторов риска. Многочисленные фундаментальные и клинические исследования позволяют сделать вывод о важной роли воспаления на всех этапах атерогенеза. Воспаление оказывает неблагоприятное влияние на транспорт и метаболизм внутрисосудистых липидов, в результате чего макрофаги превращаются в пенистые клетки, образуются жировые полосы и атероматозные бляшки. Сывороточные маркеры воспаления оказались важным компонентом группы факторов риска. Лipopотеин-ассоциированная фосфолипаза А₂ (Лп-ФЛА₂) усиливает внутрисосудистое воспаление и стимулирует развитие атеросклероза. В целом ряде работ по эпидемиологии обоснована целесообразность измерения уровня Лп-ФЛА₂ для оценки риска сердечно-сосудистых заболеваний. Разрабатываются многообещающие медикаментозные схемы подавления Лп-ФЛА₂, в том числе с использованием препарата дараладиб, являющегося специфическим молекулярным ингибитором этого фермента. В дополнение к существенному подавлению активности Лп-ФЛА₂ дараладиб замедляет рост некротических ядер атероматозных бляшек в коронарных артериях человека.

Ключевые слова: атеросклероз, воспаление, холестерин липопротеинов низкой плотности, лизофосфатидилхолин, макрофаг, окисленная жирная кислота, фосфолипид, фосфолипаза.

Ключевые вопросы

- Использование доступных в настоящее время методов классификации риска развития сердечно-сосудистых заболеваний нередко сопряжено с недооценкой данного риска у некоторых индивидуумов. В особенности, это касается пациентов, отнесенных к группе с умеренным риском (то есть с двумя или более факторами риска что по Фремингемской шкале 10-летнего риска соответствует 10 – 20%).
- Атеросклероз является хроническим воспалительным заболеванием. Воспаление создает в субэндотелиальном пространстве токсическую среду, стимулирующую рост атеросклеротической бляшки, способствующую её дестабилизации, что в конечном итоге приводит к разрыву бляшки и закупорке просвета коронарной артерии.
- Маркеры воспаления помогают более детально провести оценку риска возникновения острых сердечно-сосудистых событий. По мере повышения уровня сывороточной Лп-ФЛА₂ риск непрерывно возрастает.

- Основные свойства Лп-ФЛА₂: (1) биомаркер характеризуется низкой биовариабельностью в сыворотке; (2) фермент играет механистическую роль в атерогенезе; (3) уровень сывороточной Лп-ФЛА₂ отражает степень внутрисосудистого воспаления и нестабильности бляшки; (4) повышенная экспрессия фермента в бляшке является признаком более сложных и запущенных поражений; (5) лечение специфическим молекулярным ингибитором оказывает положительное воздействие на размер некротического ядра бляшки в коронарном сосуде; (6) повышение уровня Лп-ФЛА₂ в сыворотке крови свидетельствует о пропорциональном увеличении риска возникновения сердечно-сосудистых событий.

Несмотря на впечатляющие масштабы достижений науки за последние пятьдесят лет, острые сердечно-сосудистые события (инфаркт миокарда, инсульт и внезапная смерть) остаются основными причинами заболеваемости и смертности в промышленно развитых странах. Список известных и вновь открытых факторов риска развития

сердечно-сосудистых заболеваний выглядит внушительно. К факторам, наиболее существенным и имеющим наиболее подробную эпидемиологическую характеристику, относятся, в частности, дислипидемия, артериальная гипертензия, возраст, табакокурение, инсулинорезистентность и сахарный диабет, а также ранний коронарный атеросклероз в семейном анамнезе. Разработано большое число методов оценки сердечно-сосудистого риска на этапе первичной профилактики [1]. К сожалению, возможности количественной оценки риска остаются, большей частью, нереализованными, в результате чего многие пациенты получают недостаточное лечение. Хотя традиционные факторы риска развития ишемической болезни сердца (ИБС) хорошо описаны, при оценке риска они учитываются не полностью. Многообещающим является использование биомаркеров, способствующих выявлению пациентов с высокой степенью риска на этапе как первичной, так и вторичной профилактики [2-4].

В настоящее время атеросклероз и острые коронарные синдромы считаются проявлениями сосудистого воспаления [5,6]. Факторы риска ИБС способствуют развитию дисфункции эндотелия. Клетки дисфункционального эндотелия экспрессируют молекулы адгезии, вызывающие связывание и приток участвующих в воспалении лейкоцитов (Т-лимфоцитов, моноцитов и тучных клеток) в субэндотелиальное пространство [7]. Лейкоциты продуцируют интерлейкины, цитокины и молекулы активного кислорода, в результате чего в стенке артерии формируется очаг воспаления. Атерогенные липопротеины (например, липопротеины низкой плотности) проникают в субэндотелиальное пространство, где захватываются сетью белков межклеточного матрикса, подвергаются ферментативной окислительной модификации, агрегируют и, наконец, поглощаются макрофагами, что ведет к образованию пенистых клеток [8,9]. Происходит постепенный рост атероматозной бляшки и формирование ее липидного ядра. По мере усугубления воспаления и ослабления способности фагоцитов убирать остатки апоптотических и некротических клеток формируется некротическое ядро бляшки [8]. Клиническим последствием усиления воспаления внутри бляшки является возрастание риска возникновения сердечно-сосудистых событий. Это повышает вероятность внезапного разрыва бляшки с последующим образованием пристеночного тромба и закупоркой артериального просвета. Таким образом, атеросклероз можно рассматривать как воспалительное заболевание. Растет число фактов, подтверждающих то, что по мере повышения уровня сывороточной Лп-ФЛА₂ существенно возрастает риск возникновения инфаркта миокарда, инсульта и внезапной смерти [10-13].

В настоящем обзоре суммированы результаты недавних исследований, связанных с этим биомаркером воспаления. Основное внимание уделено механизму действия Лп-ФЛА₂, эпидемиологиче-

ской характеристике и пригодности для использования в клинической практике в качестве маркера риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Лп-ФЛА₂ – биомаркер воспаления

Биомаркер – это вещество, используемое в качестве индикатора биологического состояния. Уровень биомаркера, объективно измеренный с помощью тех или иных методов, служит показателем нормального или патологического протекания биологических процессов, а также позволяет оценить реакцию организма на лечебное вмешательство.

Липопротеин-ассоциированная фосфолипаза А₂ (Лп-ФЛА₂) – это новый биомаркер, специфичный в отношении сосудистого воспаления и информирующий о воспалении в атеросклеротической бляшке и степени стабильности бляшки. Повышенный уровень Лп-ФЛА₂ в сыворотке крови указывает на наличие бляшки, склонной к разрыву, и является независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе коронарного атеросклероза, инфаркта миокарда и инсульта [12, 13]. Клинически повышение уровня Лп-ФЛА₂ ассоциируется с возросшим риском развития ИБС. В многочисленных публикациях приводятся данные эпидемиологических исследований, наглядно подтверждающие наличие связи между уровнем Лп-ФЛА₂ и риском возникновения сердечно-сосудистых заболеваний [14-17].

В биологическом смысле Лп-ФЛА₂ представляет собой провоспалительный фермент, специфичный в отношении сосудистого воспаления и проявляющий физиологическую активность в интиме артерии. Лп-ФЛА₂ локализуется в атеросклеротических бляшках, особенно в тех, которые имеют некротическое ядро [18]. Лп-ФЛА₂ в высокой концентрации обнаруживается в бляшках, склонных к разрыву, и, судя по всему, именно оттуда Лп-ФЛА₂ попадает в кровоток. Вначале Лп-ФЛА₂ продуцируется макрофагами, а затем связывается с различными липопротеинами, в том числе, с апополипротеином В и с липопротеином (а) [19]. Результаты окрашивания тканей коронарных и сонных артерий свидетельствуют о наличии Лп-ФЛА₂ в тонкой фиброзной покрышке бляшек, склонных к разрыву, и о ее отсутствии в бляшках на ранних стадиях их формирования [18, 20]. В атеромах коронарных и сонных артерий концентрация Лп-ФЛА₂ оказывается заметно более высокой в плечевой зоне тонкой фиброзной покрышки, а данные, полученные с использованием различных гистологических красителей, показывают, что Лп-ФЛА₂ локализуется в бляшках там же, где обнаруживаются макрофаги и окисленные ЛПНП [21].

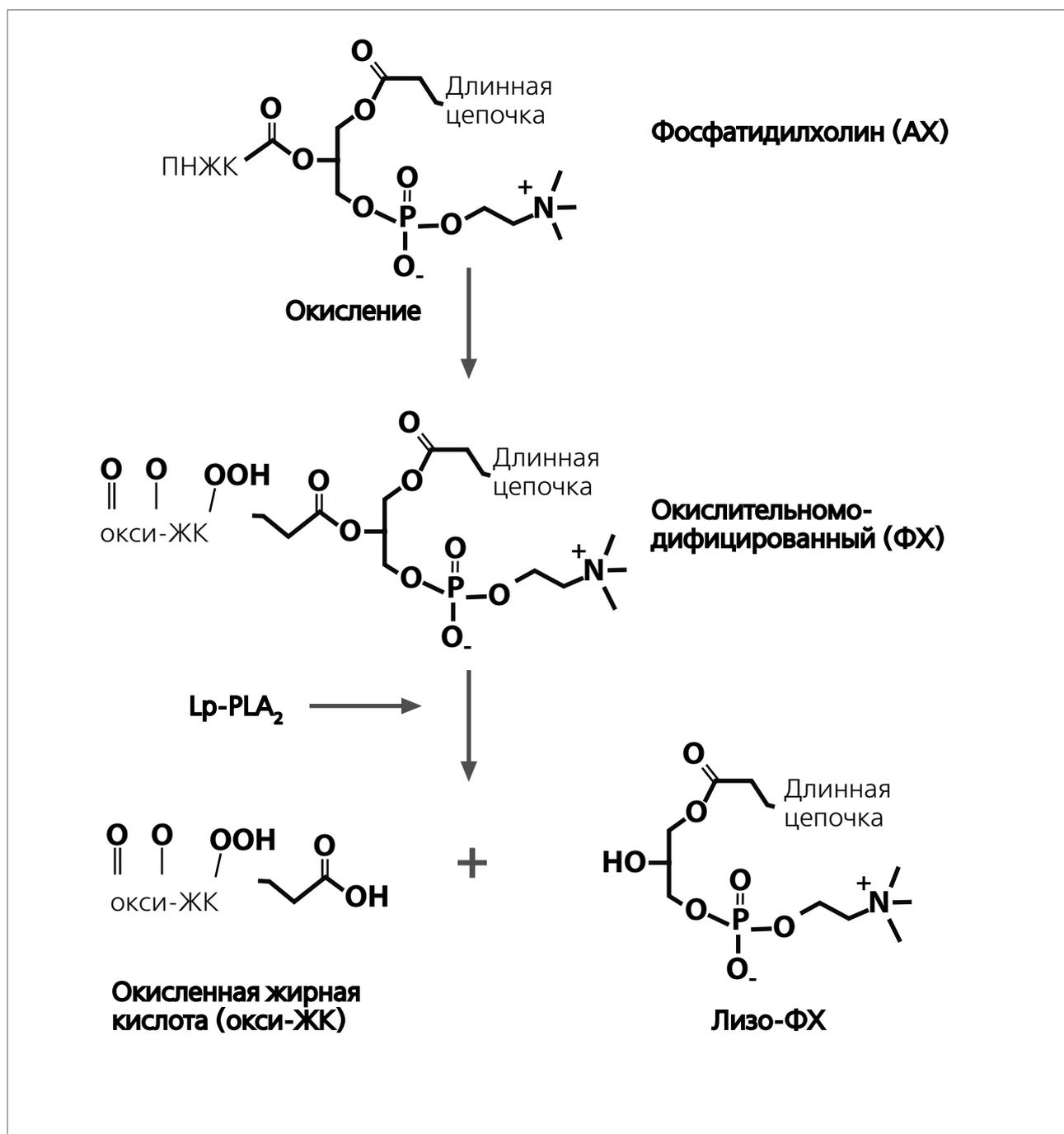
Лп-ФЛА₂ гидролизует фосфолипиды на поверхности окисленных ЛПНП в субэндотелиальном пространстве (рис. 1). Гидролизу подвергается центральная эфирная связь фосфолипидов

(sn-2), в результате чего образуются окисленные жирные кислоты и лизофосфатидилхолин (лизо-ФХ), молекула которого способна производить целый ряд потенциально атерогенных эффектов, в числе которых привлечение моноцитов, повышение экспрессии молекул адгезии и угнетение производства эндотелиального оксида азота [22, 23]. Таким образом, создается порочный круг: в интиму привлекаются моноциты, дифференцирующиеся там в макрофаги, которые, в свою очередь, превращаются в пенистые клетки, наряду с этим моно-

циты в то же время продуцируют Лп-ФЛА₂, локально увеличивая ее концентрацию. Кроме того, было обнаружено, что лизо-ФХ является цитотоксичным по отношению к гладкомышечным клеткам сосудов и способен также вызывать локальный синтез матричных металлопротеиназ (ММП), которые могут дестабилизировать структурную целостность атероматозной бляшки за счет разрушения коллагенового матрикса и, тем самым, повышать склонность бляшки к разрыву [24].

Лп-ФЛА₂ пригодна для использования в ка-

Рисунок 1. Лп-ФЛА₂ гидролизует окисленные ЛПНП с образованием провоспалительных липидов. Окислительные ферменты осуществляют окисление фосфолипидов в частицах ЛПНП. Лп-ФЛА₂ гидролизует окисленный фосфатидилхолин с образованием окисленной жирной кислоты и лизофосфатидилолина.



честве циркулирующего биомаркера, поскольку, являясь продуктом активированных макрофагов и пенистых клеток, эта фосфолипаза постоянно попадает в кровоток, где ее содержание может быть количественно измерено. Lavi et al. [19] провели измерение концентрации Лп-ФЛА₂ в образцах крови, взятой несколько раз через одинаковые промежутки времени из синусов коронарных артерий разных индивидуумов. Оказалось, что при прохождении кровью сосудистого ложа, в котором имеется ярко выраженное атеросклеротическое поражение, она каждый раз «захватывает» новую порцию Лп-ФЛА₂, так что в соответствующей серии образцов наблюдается увеличение концентрации этого фермента. Напротив, при отсутствии бляшки обнаруживается даже некоторое падение уровня Лп-ФЛА₂. Кроме того, это исследование показало, что наличие лизо-ФХ, являющегося продуктом гидролиза окисленных ЛПНП, осуществленного посредством Лп-ФЛА₂, в значительной степени связано с дисфункцией эндотелия коронарных артерий.

Измерение уровня циркулирующего биомаркера, который предупреждает о наличии бляшки, склонной к разрыву, удовлетворяет давно назревшую клиническую потребность: ведь свыше 2/3 всех инфарктов миокарда происходит у лиц с менее чем 50% ангиографически установленным коронарным стенозом, а по данным Kologie et al. [18], изучавшим аутопсийный материал, оказывается, что свыше 75% случаев внезапной коронарной смерти связано с разрывом бляшки и тромбозом. Широко распространенные в настоящее время диагностические средства оценки риска сердечно-сосудистых заболеваний включают расчеты, связанные с традиционными факторами риска, различные шкальные методы оценки (например, Фремингемскую шкалу), измерение содержания липидов и липопротеинов, УЗИ сонных артерий, тесты с физической нагрузкой, эхокардиографию, коронарную ангиографию и внутрисосудистое УЗИ коронарных артерий. Однако, ни один из этих методов не позволяет установить, имеются ли у пациента нестабильные, склонные к разрыву бляшки. Хотя ряд новейших технологий (например, внутрисосудистое УЗИ с виртуальной гистологической картиной, внутрисосудистая ультразвуковая эластография и тер-мография, когерентная оптическая томография, МРТ сонных артерий) и помогают определить структуру и морфологические свойства бляшки, эти средства либо являются инвазивными, либо слишком затратны для широкого использования [16, 25].

Лп-ФЛА₂ – это маркер, обладающий специфичностью относительно сосудистого воспаления и отражающий наличие склонной к разрыву бляшки. Он является самостоятельным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний. При этом тесты на наличие других эффективных маркеров могут обладать клинической пользой как дополнительные. Так, было установлено, что сочетание двух

маркеров, Лп-ФЛА₂ и вч-СРБ, каждый из которых сам по себе является независимым фактором риска, дает гораздо больше значимой для оценки риска информации, чем использование одного лишь вч-СРБ. Относительно определения уровня вч-СРБ в качестве самостоятельного теста необходимо отметить, что здесь имеет место заметный разброс измеренных значений, подверженных влиянию таких факторов как общее воспаление, инфекция или ожирение. Поэтому для верификации уровня в период тестирования требуется проведение нескольких независимых измерений. В отличие от вч-СРБ Лп-ФЛА₂ обладает высокой специфичностью и низкой биовариабельностью.

Лп-ФЛА₂ как независимый предиктор сердечно-сосудистых заболеваний: эпидемиологические данные.

Многочисленные эпидемиологические исследования подтверждают тот факт, что повышенный уровень Лп-ФЛА₂ в плазме независимо ассоциируется с риском возникновения ИБС и ишемического инсульта [13, 14, 26-29].

Результаты, приведенные в таблице и на рис 2, говорят о том, что Лп-ФЛА₂ является как эффективным независимым предиктором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и инсульта, так и стабильным прогностическим индикатором риска у мужчин и женщин с уже установленным диагнозом ССЗ. Хотя в ходе клинических исследований было показано, что с риском ССЗ ассоциированы оба параметра, характеризующие Лп-ФЛА₂ (масса и ферментативная активность), в настоящее время лишь тест для определения массы Лп-ФЛА₂ разрешен Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) для клинического применения. Этому тесту присвоен также знак «СЕ», подтверждающий соответствие стандартам качества и безопасности Европейского Союза. Поэтому слово «уровень» в настоящем обзоре относится исключительно к массе циркулирующей Лп-ФЛА₂, измеренной с помощью иммуноанализа.

Недавно были опубликованы результаты метаанализа 32 проспективных клинических исследований [30]. Изучена связь массы и активности Лп-ФЛА₂ с риском развития ССЗ у 79 036 индивидуумов, среди которых было зафиксировано свыше 17 000 лиц из различных клинических популяций с последствиями повышенного риска, включающими ИБС, инсульт и смерть, что составило в общей сложности 474 976 человеко-лет с повышенным риском. Исследователи проанализировали около 36 000 лиц с анамнезом, неотягощенным ССЗ, примерно 35 000 пациентов со стабильным сосудистым заболеванием в анамнезе и около 10 000 пациентов с недавним острым ишемическим событием.

В отчете содержатся несколько ключевых выводов: 1) уровни массы и активности Лп-ФЛА₂ ассоци-

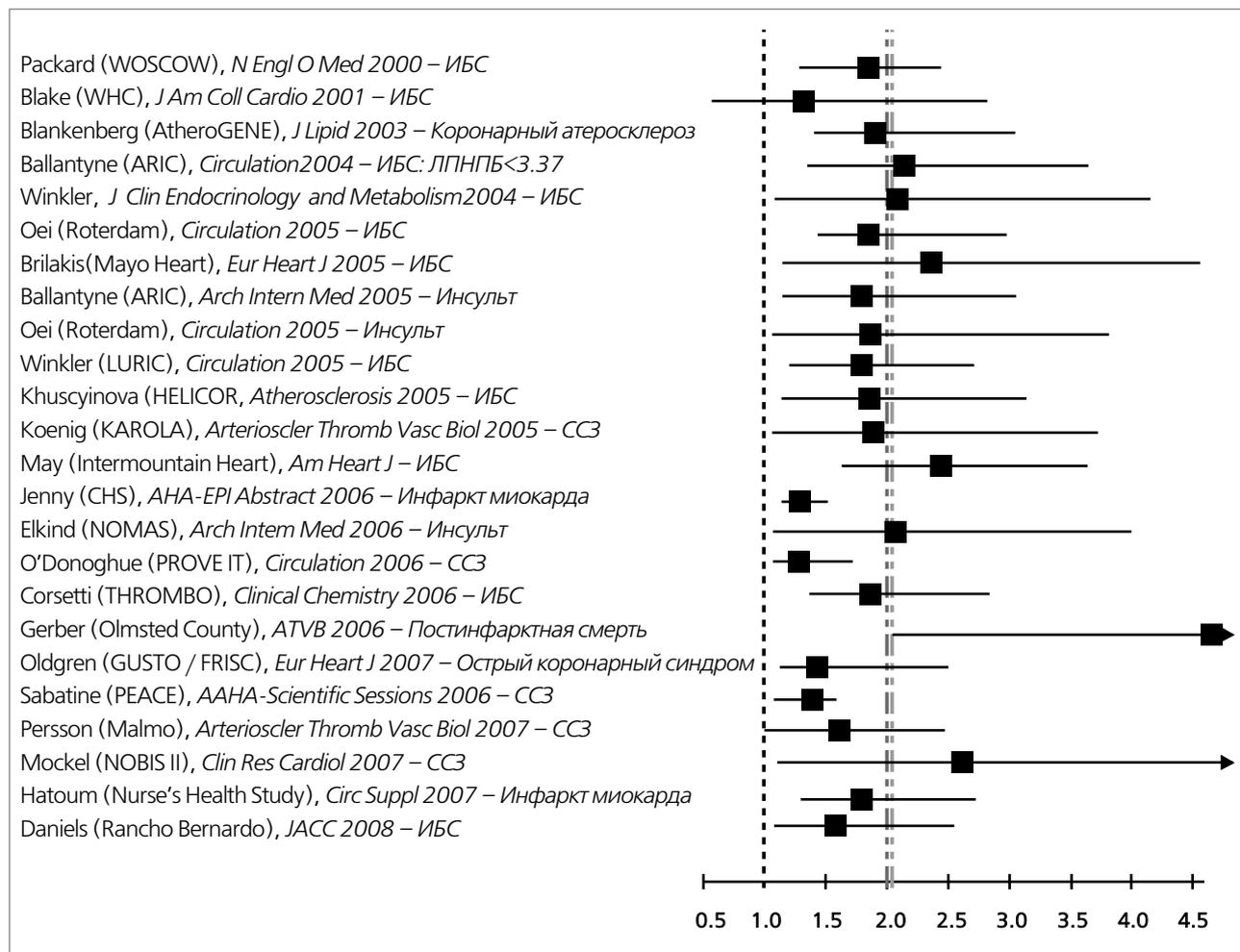
Таблица. Гликирование модифицированной хондроитинсульфатом гиалуронидазы (ГУ-ХС) моно- (глюкоза и галактоза), дисахаридами (мальтоза, целлобиоза, лактоза) и N-ацетилгексозаминами (N-ацетилглюкозамином и N-ацетилгалактозамином) в течение восьмисуточной инкубации (37°C, 0,15 M NaCl).

Наименование исследования	Обследованная популяция	Оцениваемая конечная точка исследования	Основные результаты
Первичная профилактика			
Atherosclerosis Risk in Communities ^[12]	Здоровые лица в возрасте 45-64 лет	ИБС	После коррекции по традиционным факторам риск развития ИБС возрастает вдвое среди лиц с уровнем ЛПНП <3,37 ммоль/л и макс. уровнями Лп-ФЛА ₂ .
Atherosclerosis Risk in Communities ^[13]	Здоровые лица в возрасте 45-64 лет	Ишемический инсульт	После коррекции по курению, систолической гипертензии, уровням липидов и диабетическому статусу риск ишемического инсульта возрастает вдвое. Максимальному риску подвержены лица с макс. уровнями Лп-ФЛА ₂ и вч-СРБ.
Women's Health Initiative ^[26]	Здоровые женщины в период постменопаузы		После полной коррекции было установлено возрастание риска в 1,6 раза среди лиц, не получающих гормонозамещающую терапию и имеющих макс. уровни Лп-ФЛА ₂ . У таких же женщин с высокими уровнями Лп-ФЛА ₂ и вч-СРБ риск инсульта был более чем вдвое выше (отношение шансов: 2.26).
MONICA ^[51]	Здоровые мужчины в возрасте 45-64 лет		Каждое увеличение уровня Лп-ФЛА ₂ на 1 стандартное отклонение ассоциировалось с 37% повышением риска событий, связанных с ИБС.
Вторичная профилактика			
PEACE ^[2]	Преимущественно мужчины со стабильной ИБС	Сердечно-сосудистые события	После полной коррекции отмечался возросший в 1,4 раза риск наступления комбинированной конечной точки исследования (сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда, коронарная реваскуляризация, нестабильная стенокардия или инсульт).
Northern Manhattan Stroke Study ^[28]	Пациенты, пережившие ишемический инсульт	Повторный ишемический инсульт	С коррекцией на такие факторы как возраст, мерцательная аритмия, курение, гипертония и уровень вчСРБ определялось повышение риска в 2 раза
Исследование в клинике Mayo ^[29]	Пациенты, прошедшие коронарную ангиографию	Крупные неблагоприятные сердечно-сосудистые события	Отмечалась независимая от традиционных кардиоваскулярных факторов риска и уровня СРБ корреляция между уровнями Лп-ФЛА ₂ и повышением частоты крупных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в период наблюдения.

ируются как друг с другом, так и с проатерогенными липопротеиновыми маркерами – холестерином не-ЛПВП и аполипопротеином В; 2) уровни Лп-ФЛА₂ значимо связаны с риском ССЗ по типу непре-

рывной линейно-логарифмической зависимости; 3) увеличение степени риска ССЗ, связанное с повышенным уровнем Лп-ФЛА₂ (10% на каждое возрастание уровня Лп-ФЛА₂, равное 1 стандартному

Рисунок 2. Эпидемиологические данные демонстрируют клиническую значимость измерений уровня Лп-ФЛА₂
Результаты всех исследований полностью скорректированы по традиционным факторам риска



отклонению), сопоставимо с повышенным риском ССЗ, ассоциированным с холестерином не-ЛПВП и артериальным давлением. Таким образом, знание уровня Лп-ФЛА₂ дает возможность оценить риск развития ССЗ независимо от других факторов риска, а также дает более четкое представление о взаимосвязи между воспалением, атеросклерозом и сердечно-сосудистыми исходами.

Значение Лп-ФЛА₂ как дополнения к традиционным факторам риска

В недавно опубликованной статье, где анализируются площади под ROC-кривыми, отмечается что новые маркеры (вч-СРБ, миелопероксидаза и Лп-ФЛА₂) при их использовании в качестве дополнений к традиционным факторам риска с целью улучшения качества прогноза будущих ССЗ обладают малой или нулевой значимостью [31]. Метод статистического анализа, на котором основывается этот вывод, принято называть «си-статистикой». Он не позволяет оптимально проверить биомаркер на способность быть предиктором будущих ССЗ. Так,

исследования показали, что си-статистика мало чувствительна даже к общепринятым традиционным факторам риска – курению, дислипидемии и гипертонии [28]. Cook [32] указывает на то, что для определения ценности новых биомаркеров в клинических условиях предпочтительнее установить, способен ли биомаркер, дополнив традиционные факторы риска, более точно стратифицировать пациентов на группы с более и менее высоким риском, в которых стратегия лечения диктуется установленным уровнем риска. Nambi и соавт. изучили возможность использования уровней Лп-ФЛА₂ и вч-СРБ для реклассификации пациентов, разделенных на группы с низким, умеренным и высоким риском на основании традиционных риск-факторов [33]. Низким считался риск возникновения ишемического инсульта в течение 5 лет, составляющий менее 2%, умеренным – от 2 до 5%, высоким – свыше 5%. Традиционные факторы риска, примененные для первоначальной классификации риска, включали возраст, пол, курение, систолическое кровяное давление, прием гипертензивных препаратов, общий холестерин,

холестерин ЛВП и диабетический статус. В соответствии с первоначальной классификацией, 86% обследованных лиц были отнесены к группе низкого риска, 11% – к группе умеренного и 3% – к группе высокого риска. Весьма показательно, что после дополнительного тестирования на такие маркеры как вч-СРБ и Лп-ФЛА₂ около 39% пациентов из группы умеренного риска были реклассифицированы с перемещением 28% в группу низкого и 11% в группу высокого риска.

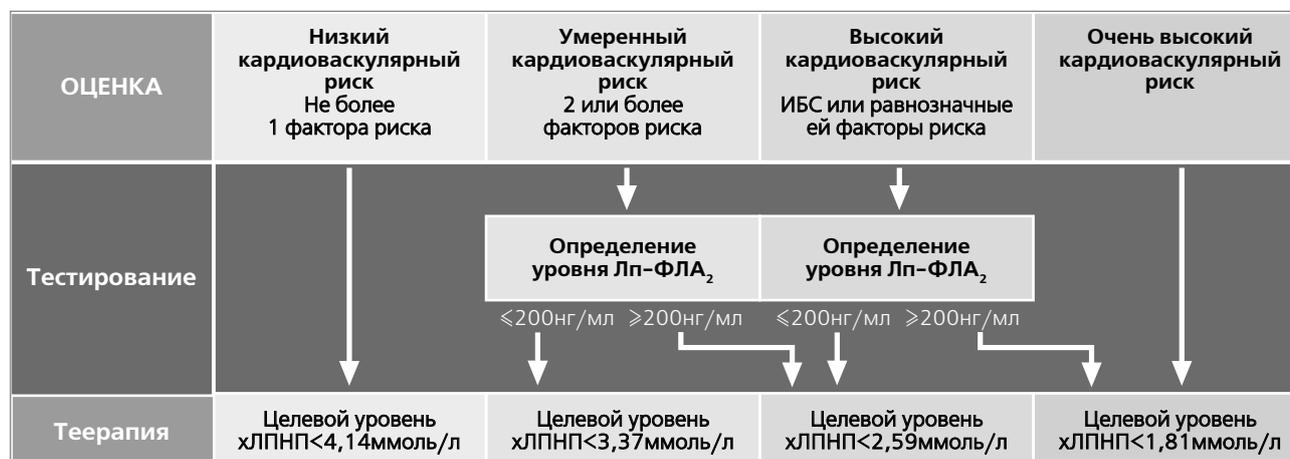
Клиническое применение измерений уровня Лп-ФЛА₂

Группа экспертов пришла к единодушному заключению, что следует измерять уровень Лп-ФЛА₂ и использовать полученные данные в дополнение к традиционным факторам риска, что позволяет улучшить прогнозирование риска развития ССЗ [34]. Измерение уровня Лп-ФЛА₂ рекомендуется проводить у пациентов с умеренным риском (то есть у предположительно здоровых лиц с двумя или более традиционными факторами риска, что по Фремингемской шкале 10-летнего риска соответствует 10–20%) и у пациентов с высоким риском (с установленным диагнозом ИБС или факторами риска, равнозначными ИБС), нуждающихся в бо-

лее радикальной коррекции стиля жизни и в гиполлипидемической терапии (рис. 2). За клинический порог уровня Лп-ФЛА₂, дающий право на принятие решения о реклассификации риска, принято значение ≥ 200 нг/мл. Группа экспертов одобрила это пороговое значение, основанное на данных, полученных в исследованиях уровня Лп-ФЛА₂ [28, 35, 36], показавших заметный рост риска наступления сердечно-сосудистых событий у пациентов с превышением данного порога. Лица из группы умеренного риска, у которых обнаруживались значения Лп-ФЛА₂ ≥ 200 нг/мл, реклассифицировались и получали статус пациентов с высоким риском развития ИБС, в то время как пациенты с ИБС или факторами риска, равнозначными ИБС, и повышенным уровнем Лп-ФЛА₂ переводились в группу очень высокого риска (рис. 3). Врачебная практика показала, что имеет смысл учитывать при принятии текущих клинических решений пограничные значения уровня Лп-ФЛА₂. Во многих клинических лабораториях в качестве пограничного используется диапазон 200–235 нг/мл, где 200 нг/мл – пороговое значение, рекомендованное группой экспертов, а 235 нг/мл – среднее значение, полученное при определении так называемого контрольного интервала (reference interval) с помощью измерения уровня Лп-ФЛА₂ у здоровых индивидуумов.

Рисунок 3. Алгоритм скрининга уровня Лп-ФЛА₂ с целью детализации оценки кардиоваскулярного риска.

Не рекомендуется производить измерение уровня Лп-ФЛА₂ у пациентов с низким уровнем сердечно-сосудистого риска (не более 1 фактора риска). Пациенты с двумя и более факторами риска (что по Фремингемской шкале 10-летнего риска развития ИБС соответствует 10 – 20%) являются оптимальными кандидатами для скринингового наблюдения за уровнем Лп-ФЛА₂. Если концентрация этого фермента в сыворотке крови у пациента данной группы ниже 200 нг/мл, уровень риска не нуждается в дальнейшей коррекции. Однако если уровень Лп-ФЛА₂ выше 200 нг/мл, пациента следует отнести к группе с высоким сердечно-сосудистым риском, а целевые значения холестерина ЛПНП и не-ЛПВП установить на уровне менее 2,59 ммоль/л и менее 3,37 ммоль/л, соответственно. Среди пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском (установленный диагноз ИБС, сахарный диабет, аневризма абдоминальной аорты, периферический атеросклероз, симптоматический каротидный стеноз), то есть в группе, где по Фремингемской шкале 10-летний риск развития ИБС превышает 20%, целесообразно за счет измерения уровня Лп-ФЛА₂ провести дальнейшую детализацию оценки риска. При обнаружении у таких пациентов концентрации сывороточной Лп-ФЛА₂ выше 200 нг/мл риск реклассифицируют на «очень высокий», а целевые значения холестерина ЛПНП и не-ЛПВП устанавливают на уровне менее 1,81 ммоль/л и менее 2,59 ммоль/л, соответственно.



Уровень Лп-ФЛА₂ и липидснижающая терапия

Исследования, посвященные определению контрольных интервалов, показали, что диапазон уровней Лп-ФЛА₂ составляет 120 – 342 нг/мл для женщин и 131 – 376 рг/мл для мужчин (средние значения находятся в пределах 90-го перцентиля) [37]. Хотя для признания Лп-ФЛА₂ мишенью для терапевтического воздействия требуются дальнейшие исследования, в настоящее время известно, что традиционные липидснижающие средства – статины, фибраты, ниацин и омега-3 рыбьего жира – заметно уменьшают концентрацию Лп-ФЛА₂ в плазме. Так, статины и фибраты снижают уровень Лп-ФЛА₂ на 30 %. У лиц, уже принимающих какой-либо статин, омега-3 рыбьего жира и ниацин уменьшают концентрацию Лп-ФЛА₂ на 13 % и 20 %, соответственно [38-41]. На сегодняшний день представление о механизме снижения уровня Лп-ФЛА₂ с помощью этих соединений остается отчасти умозрительным. Предполагается, что вызванное ими уменьшение в плазме концентрации апо В-содержащих липопротеинов, а также стимуляция под их действием переноса Лп-ФЛА₂ из апо В-содержащих липопротеинов в ЛВП вносят вклад в снижение уровня Лп-ФЛА₂ [40]. Уменьшение концентрации Лп-ФЛА₂, которым сопровождается прием гиполипидемических препаратов, невозможно полностью отнести на счет терапевтического снижения уровня ЛНП. Результаты исследования PRINCE показали, что при терапии статинами снижение концентрации Лп-ФЛА₂ ассоциируется с уменьшением уровня ЛНП примерно на 6% [42].

Дарапладиб – низкомолекулярный препарат, предназначенный для перорального введения, специфический ингибитор Лп-ФЛА₂, обладающий дозозависимым действием, проходит в настоящее время последние стадии клинических испытаний. В ходе доклинических исследований было установлено, что препарат способен уменьшать содержание лизофосфатидилхолина в атероме и подавлять экспрессию многочисленных генов, связанных с деятельностью макрофагов и Т-лимфоцитов, в результате чего происходит существенное сокращение размеров бляшки и её некротического ядра [43]. Предполагается, что дарапладиб должен стать антиатеросклеротическим средством, применяемым в качестве дополнения к текущей гиполипидемической терапии и направленным на снижение остаточного сердечно-сосудистого риска с помощью механизмов, отличных от тех, которые используются для воздействия на традиционные мишени [44]. Способность дарапладиба быстро ингибировать ферментативную **активность** Лп-ФЛА₂ является известным фактом. Но до сих пор не выяснено, действует ли дарапладиб на **массу** фермента.

В одной из первых публикаций, посвященных клиническим исследованиям дарапладиба, оценивались пациенты с установленным диагнозом ИБС

или факторами риска, равнозначными ИБС, проходившие курс интенсивной гиполипидемической терапии аторвастатином в дозах 20 или 80 мг/день и случайным образом разделенные на 4 группы, в которых участники получали плацебо или дарапладиб в дозировке 40, 80 и 160 мг/день [45]. Прием дарапладиба вызывал дозозависимое снижение активности Лп-ФЛА₂, причем в группе лиц, получавших 160 мг препарата в день, активность Лп-ФЛА₂ снижалась почти на 66% по сравнению с группой плацебо. Кроме того, прием дарапладиба в дозировке 160 мг/день приводил к снижению уровней других биомаркеров воспаления. Так, уровень СРБ уменьшился на 20%, несмотря на небольшие исходные величины. Благодаря дарапладибу снизился также уровень интерлейкина-6 (ИЛ-6). Но при этом тестируемые дозы дарапладиба никак не повлияли на концентрацию миелопероксидазы (МПО) и матриксной металлопротеиназы-9 (ММП-9). Кроме того, выяснилось, что дарапладиб существенно снижал активность Лп-ФЛА₂, даже если дополняемая им терапия аторвастатином сама по себе была интенсивной [46]. Препарат хорошо переносился и в начальной фазе исследований не были зафиксированы какие-либо неблагоприятные клинические события или непредвиденные лабораторные результаты.

В рандомизированном исследовании IBIS-2 (фаза II) принимали участие 330 пациентов с ангиографически доказанным диагнозом ИБС. В течение 12 месяцев часть из них получала дарапладиб в дозировке 160 мг/день, а часть – плацебо, после чего с помощью внутрисосудистого УЗИ с виртуальной гистологической картиной была выполнена повторная оценка объемов коронарных атером и охарактеризованы бляшки [47]. В результате активность Лп-ФЛА₂ под действием дарапладиба уменьшилась на 59%, а уровень вч-СРБ не изменился. Обращает на себя внимание тот факт, что в группе плацебо объем некротического ядра бляшки заметно увеличился ($p = 0,009$), в то время как в группе, получавшей дарапладиб, рост этого показателя приостановился ($p = 0,71$ от исходного состояния). Упомянутые процессы: рост в группе плацебо и стабилизация объема некротического ядра бляшки под действием дарапладиба – позволили зафиксировать значительное терапевтическое различие: $-5,2 \text{ мм}^3$ ($p = 0,01$). Однако изменения состава бляшек не сопровождались столь же заметными изменениями общего объема атером или же степени их кальцификации ($p = 0,95$). Полученные результаты послужили основанием для перехода к фазе III – большому исследованию, получившему название STABILITY.

Исследование STABILITY включает 15 500 участников со стабильной ИБС, уже принимающих статины и случайным образом разделенных на 2 группы – получающих ежедневно по 160 мг дарапладиба и плацебо. Запланированная длительность наблюдений – 3 года [48, 49]. Первичной конеч-

ной точкой является любое серьезное сердечно-сосудистое событие: смерть, нефатальный инфаркт миокарда и нефатальный инсульт. Недавно начат набор пациентов с острым коронарным синдромом для участия в другом большом исследовании SOLID-TIMI 52. Наблюдению подвергнутся 11 500 человек. Дозы дарапладиба и конечные точки подобны тем, которые используются в исследовании STABILITY [50].

Испытания ингибитора Лп-ФЛА₂ подчеркивают важность выхода за пределы рассмотрения традиционных факторов риска при лечении пациентов с коронарным атеросклерозом. В целом ряде предыдущих клинических испытаний наблюдалось присутствие значительного остаточного риска, причем это имело место даже в тех исследованиях, в которых факторы риска были объектом интенсивного медикаментозного лечения. В масштабных испытаниях статинов (например, 4S, WOSCOPS, LIPID, PROSPER, ASCOT) было продемонстрировано снижение сердечно-сосудистого риска на 25–35 %, обусловленное приемом этих препаратов, однако, 65–75 % событий предотвратить не удалось. Это было связано с наличием у пациентов остаточного риска, находящегося вне области традиционного терапевтического воздействия.

Заключение

Атеросклероз является хроническим воспалительным заболеванием. Воспаление вызывает дисфункцию клеток эндотелия, приток участвующих в воспалительном процессе лейкоцитов в субэн-

дотелиальное пространство и окисление ЛНП. По мере развития воспаления бляшки последняя дестабилизируется и становится склонной к разрыву. Разрыв бляшки ответственен за острые проявления атеросклероза, в том числе, инфаркт миокарда, нестабильную стенокардию и смерть. Лп-ФЛА₂ обладает рядом существенных отличий от известных маркеров воспаления, с помощью которых можно прогнозировать увеличение риска сердечно-сосудистых событий. Так, Лп-ФЛА₂ обладает специфичностью в отношении сосудистого воспаления, в то время как прочие биомаркеры, например, вч-СРБ, отражают наличие системного воспаления. Ведущая роль СРБ в развитии атеросклероза по-прежнему является объектом дискуссий. Уровень СРБ в сыворотке может сильно изменяться в ответ на изменения состояния человека, в числе которых ожирение в сочетании с инсулинорезистентностью, инфекция, ревматологические и прочие общие нарушения. Что касается Лп-ФЛА₂, то этот фермент принимает непосредственное участие в атерогенезе, вызывая модификацию липидов и стимулируя развитие воспаления. Лп-ФЛА₂ гидролизует фосфатидилхолин (ФХ) с образованием лизо-ФХ и окисленных свободных жирных кислот, причем оба эти продукта стимулируют развитие атеросклероза. Уровень Лп-ФЛА₂ в сыворотке обладает низкой биовариабельностью, а его повышение свидетельствует о наличии бляшки, склонной к разрыву. Лп-ФЛА₂ – это важный показатель риска ССЗ, применимый для реклассификации риска у пациентов из групп со средним и высоким риском сердечно-сосудистых событий [51].

Список литературы

1. Yosbinaga K, Tamaki N Imaging myocardial metabolism// *Current Opinion in Biotechnology* – 2007 – Vol 18 – P. 52–59
2. Tamaki N, Kawamoto M, Takahashi N, et al. Assessment of myocardial fatty acid metabolism with positron emission tomography at rest and during dobutamine infusion in patients with coronary artery disease// *Am Heart J* – 1993 – Vol 125 – P. 702–710
3. Ukkonen H, Beanlands R: Oxidative metabolism and cardiac efficiency. In *Principles and Practice of Positron Emission Tomography*// Edited by Wahl RL. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins – 2002 – pp. 351–367
4. Рыжкова Д.В., Нифонтов Е.М., Тютин Л.А., Зыков Е.М. Позитронная эмиссионная томография в диагностике ишемической болезни сердца (обзор литературы)// *Consilium Medicum* – 2007 – №4 – С. 17–22
5. Kitsiou AN, Bacharach SL, Bartlett ML, et al. ¹³N-ammonia myocardial blood flow and uptake: relation to functional outcome of synergic regions after revascularization// *J Am Coll Cardiol* – 1999 – Vol 33 – P. 678–686.
6. Keng FY Clinical applications of positron emission tomography in cardiology: a review// *Ann Acad Med Singapore* – 2004 – Vol 33 – P. 175–182
7. Лишманов Ю.Б., Чернов В.И. Радионуклидная диагностика для практических врачей// Издательство STT, Томск – 2004 – с. 388
8. Сергиенко В.Б., Аншлес А.А. Молекулярные изображения в оценке атеросклероза и перфузии миокарда// *Кардиологический вестник* – 2010 – №2 – С. 76–83
9. Choi Y, Brunken RC, Hawkins RA, et al. Factors affecting myocardial 2-[F-18]fluoro-2-deoxy-D-glucose uptake in positron emission tomography studies of normal humans// *Eur J Nucl Med* – 1993 – Vol 20 – P. 308–318
10. Чазов Е.И. Атеросклероз// Издательство медицина, М. – 2000
11. Сергиенко В.Б., Панчовская Е.В., Манукова В.А., Рудас М.С. Позитронно-эмиссионная томография в диагностике атеросклеротических бляшек у онкологических больных// *Терапевтический архив* – 2010 – №4 – С. 45–48

12. Rudd JHF, Warburton EA, Fryer TD, Jones HA, Clark JC, Antoun N, Johnson P, Davenport AP, Kirkpatrick PJ, et al. Imaging Atherosclerotic Plaque Inflammation With [18F]-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography// *Circulation* – 2002 – Vol 105 – P. 2708-2711
13. Korngold EC, Jaffer FA, David RW, Sosnovik E. Noninvasive imaging of apoptosis in cardiovascular disease// *Heart Fail Rev* – 2008 – Vol 13 – P. 163–173.
14. Danial NN, Korsmeyer SJ. Cell death: critical control points// *Cell* – 2004 – Vol 116 – P. 205–219
15. Cauchon N, Langlois R, Rousseau JA, et al. PET imaging of apoptosis with (64)Cu-labeled streptavidin following pretargeting of phosphatidylserine with biotinylated annexin-V// *Eur J Nucl Med Mol Imaging* – 2006
16. Aloya R, Shirvan A, Grimberg H, et al. Molecular imaging of cell death in vivo by a novel small molecule probe// *Apoptosis* – 2006 – Vol 11 – P. 2089–2101
17. Schoder H, Campisi R, Obtake T, et al. Blood flow-metabolism imaging with positron emission tomography in patients with diabetes mellitus for the assessment of reversible left ventricular contractile dysfunction// *J Am Coll Cardiol* – 1999 – Vol 33 – P. 1328-1337
18. Pagano D, Townsend JN, Littler WA, et al. Coronary artery bypass surgery as treatment of ischemic heart failure: the predictive value of viability assessment with quantitative positron emission tomography for symptomatic and functional outcome// *J Thorac Cardiovasc Surg* – 1998 – Vol 115 – P. 791-799
19. Cai H, Harrison DG. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress// *Circ Res* – 2000 – Vol 87 – P. 840–844
20. Kaufmann PA, Gneccchi-Ruscione T, Schafers KP, et al. Low density lipoprotein cholesterol and coronary microvascular dysfunction in hypercholesterolemia// *J Am Coll Cardiol* – 2000 – Vol 36 – P. 103–109
21. Munzel T, Daiber A, Ullrich V, Mulsch A. Vascular consequences of endothelial nitric oxide synthase uncoupling for the activity and expression of the soluble guanylyl cyclase and the cGMP-dependent protein kinase// *Arterioscler Thromb Vasc Biol* – 2005 – Vol 25 – P. 1551–1557
22. Heller R, Unbehaun A, Schellenberg B, et al. L-ascorbic acid potentiates endothelial nitric oxide synthesis via a chemical stabilization of tetrahydrobiopterin. *J Biol Chem* – 2001 – Vol 276 – P. 40–47
23. Elsasser A, Schlepfer M, Klovekorn WP, et al. Hibernation myocardium: an incomplete adaptation to ischemia// *Circulation* – 1997 – Vol 96 – P. 2920-2931
24. Beanlands RS, Hendry PJ, Masters RG, et al. Delay in revascularization is associated with increased mortality rate in patients with severe left ventricular dysfunction and viable myocardium on fluorine 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging// *Circulation* – 1998 – Vol 98 – P. 1151-1156
25. Frangioni JV, Hajjar RJ. In vivo tracking of stem cells for clinical trials in cardiovascular disease// *Circulation* – 2004 – Vol. 110 – P. 3378-3384
26. Peterson LR, Herrero P, Schechtman KB, et al. Effect of obesity and insulin resistance on myocardial substrate metabolism and efficiency in young women// *Circulation* – Vol 2004 – Vol 109 – P. 2191–2196.
27. Knuuti J, Takala TO, Nagren K, et al. Myocardial fatty acid oxidation in patients with impaired glucose tolerance// *Diabetologia* – Vol 2001 – Vol. 44 – P. 84–187.
28. Szczepaniak LS, Dobbins RL, Metzger GJ, et al. Myocardial triglycerides and systolic function in humans: in vivo evaluation by localized proton spectroscopy and cardiac imaging// *Magn Reson Med* – 2003 – Vol 49 – P. 417–423.
29. Рыжкова Д.В., Тютин Л.А., Нифонтов Е.М. Позитронная эмиссионная томография для неинвазивной оценки параметров коронарной гемодинамики у пациентов с факторами риска ишемической болезни сердца// *Медицинская визуализация* – 2007 – №3 – С.109-114
30. vom Dahl J, Herman WH, Hicks RJ, et al. Myocardial glucose uptake in patients with insulin-dependent diabetes mellitus assessed quantitatively by dynamic positron emission tomography// *Circulation* – 1993 – Vol 88 – P. 395–404.
31. de las Fuentes L, Herrero P, Peterson LR, et al. Myocardial fatty acid metabolism: independent predictor of left ventricular mass in hypertensive heart disease// *Hypertension* – 2003 – Vol 41 – P. 83–87.
32. Peterson L. Metabolic imaging in the metabolic syndrome// *Heart And Metabolism* – 2006 – Vol. 30 – P. 167-171