

Список литературы.

1. Grundy S.M., Cleeman J.I., Merz N.B. et al. Implication of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation*. 2004; 110: 227-239.
2. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European Heart Journal*. 2003; 24: 1601-1610.
3. Национальные клинические рекомендации. Всероссийское научное общество кардиологов. Москва 2010. 592 с.
4. Hoffmann R.G. Statistics in the practice of medicine. *JAMA*. 1963; 185: 864-873.
5. Pediatric References Intervals, 5th Ed. S.J. Soldin, C. Brugnara, and E. C. Wong, editors; Washington, DC: AACC Press, 2005; 257 pp.
6. Roth G.A. et al. *Bull World Health Organ*. 2011; 89: 92-101.
7. Энциклопедия клинических лабораторных тестов. Под ред. Н.У. Тица. – М.: «ЮНИМЕД – пресс», 2003; 960 с.
8. Sullivan L.M., Massaro J.M., D'Agostino R.B. Presentation of multivariate data for clinical use: the Framingham Study risk score functions. *Statist. Med*. 2004; 23: 1631-1660.
9. Руководство по лечению дислипидемий (*European Heart Journal* (2011) 32, 1769-1818) и комментарий к последней версии рекомендаций «Руководство по лечению дислипидемий», подготовленного Рабочей группой по лечению дислипидемий Европейского кардиологического общества (ЕКО) и Европейского общества по изучению атеросклероза (ЕОА) при участии Европейской ассоциации профилактики сердечнососудистых заболеваний и реабилитации (Кухарчук В.В.). – Атеросклероз и дислипидемии. 2011; №4 (5).
10. Титов В.Н. Первичный и вторичный атеросклероз, атероматоз и атеротромбоз. М. 2008, с. 342.
11. Superko R.H., King S. Lipid management to reduce cardiovascular risk. A new strategy is required. – *Circulation*. 2008, 117, pp. 560-568.
12. Бойцов С.А., Ю.А. Карпов Ю.А., В.В. Кухарчук В.В. и др. Проблемы выявления лиц с высоким сердечно-сосудистым риском и возможные пути их решения (Часть I). Атеросклероз и дислипидемии. 2010, 1 (1): 8-14.
13. Ueshima H. Explanation for the Japanese paradox: prevention of increase in coronary heart disease and reduction in stroke. *J. Atheroscl. Tromb.* 2007, 14 (8): 278-286.
14. Hockley T, Gemmill M. European cholesterol guidelines report. London: London School of Economics, Policy Analysis Centre; 2007. Доступ: <http://www.policy-centre.com/downloads/European-Cholesterol-Guidelines07.pdf> [accessed 26 August 2010].

Взаимосвязь уровня и активности секреторной фосфолипазы А2 группы IIA с выраженностью атеросклеротического поражения коронарных артерий

Павлунина Т. О., Шувалова Ю. А., Коротаева А. А. Самойлова Е. В., Каминная В. И., Масенко В. П., Каминный А. И., Кухарчук В. В.
ФГБУ РКНПК МЗ РФ, Москва

Абстракт

Цель: Оценить связь уровня и активности секреторной фосфолипазы А2 группы IIA (секФЛА2-IIA) с выраженностью коронарного атеросклероза.

Методы: Включались пациенты (n=271), которым выполнена коронарография. Выделены 3 группы по количеству пораженных коронарных артерий и группа контроля. Оценивались факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, активность и концентрация секФЛА2-IIA.

Результаты: Повышение уровня секФЛА2-IIA ассоциируется с увеличением числа пораженных артерий (p=0,03). Активность секреторной фосфолипазы А2 имела лишь тенденцию к повышению по мере увеличения степени коронарного атеросклероза (p=0,07). Уровень холестерина липопротеидов высокой плотности снижался (p=0,0008), а количество лейкоцитов повышалось (p=0,03) с увеличением степени атеросклероза коронарных артерий. Уровень С-реактивного белка достоверно не различался между группами, но коррелировал с концентрацией секФЛА2-IIA (r=0,32).

Заключение: Степень атеросклеротического поражения коронарных артерий по данным коронарографии ассоциируется с повышением уровня секФЛА2-IIA.

Ключевые слова: атеросклероз коронарных артерий, холестерин липопротеидов высокой плотности, секреторная фосфолипаза А2 группы IIA, С-реактивный белок.

Associations between the level and activity of secretory phospholipase A2 group IIA and the severity of coronary atherosclerosis.

Pavlutina T.O., Shuvalova Y.A., Korotaeva A.A., Samoylova E.V., Kaminnaya V.I., Masenko V.P., Kukharchuk V.V., Kaminnyi A.I.
Cardiology Research Complex, Moscow, Russia

Abstract

Aim: To determine the influence of the secretory phospholipase A2 group IIA (sPLA2-IIA) on the severity of coronary atherosclerosis.

Methods: We studied patients (n = 271), who underwent coronary angiography. They were divided into 3 groups by the number of affected coronary arteries and the control group. Risk factors for cardiovascular disease, the level and activity of sPLA2-IIA and C-reactive protein (CRP) were determined.

Results: The level of sPLA2-IIA increased with increasing number of affected arteries (p = 0,03). Activity of sPLA2 has tendency to increase with increasing number of affected arteries (p = 0,07). The high density lipoprotein decreased with increasing degree of coronary atherosclerosis (p = 0,0008), and the level of leukocytes increased (p = 0,03). CRP level was not significantly different between the groups, but correlated with the concentration of sPLA2-IIA (r = 0,32).

Conclusion: The increase of the severity of coronary atherosclerosis is associated with a significant increase of the level of sPLA2-IIA.

Key words: coronary atherosclerosis, secretory phospholipase A2 group IIA, high density lipoprotein, C-reactive protein.

Введение.

Воспаление играет важную роль в развитии атеросклероза [1], что подтверждается наличием циркулирующих в крови провоспалительных маркеров, повышенный уровень которых ассоциирован с увеличением риска сердечно-сосудистых осложнений. Одним из таких маркеров является секреторная фосфолипаза А2 (секФЛА2) – фермент, относящийся к классу гидролаз и играющий центральную роль в метаболизме фосфолипидов. Она экспрессируется многими типами клеток и считается ферментным компонентом защитного механизма, направленного против бактериальной инвазии, а также частью клеточного ответа, ассоциированного с воспалением [2]. Секреторная фосфолипаза А2 группы IIA (секФЛА2-IIA) секретируется в ответ на провоспалительные стимулы и вовлечена в различные физиологические и патологические процессы. в настоящее время известно, что ее циркулирующий уровень выше у пациентов с пораженными коронарными артериями и ассоциирован с развитием сердечно-сосудистых осложнений [3], тем не менее, в литературе имеется ограниченное количество данных о связи секФЛА2-IIA со степенью выраженности атеросклероза. Исходя из этого, мы изучили взаимосвязь между тяжестью поражения коронарного русла, маркерами воспаления – секФЛА2-IIA, С-реактивным белком (СРБ) и липидными факторами риска развития атеросклероза – уровнями холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) и триглицеридов (ТГ).

Материал и методы.

В исследование был включен 271 пациент (мужчины и женщины) в возрасте 40-80 лет с ишемической болезнью сердца (ИБС) и пациентами высокого риска, имеющие показания для проведения коронароангиографии. Критериями исключения являлись – оперативное вмешательство, перенесенный инфаркт миокарда или эпизод нестабильной стенокардии менее чем за 6 месяцев до начала исследования, а также сопутствующие заболевания воспалительного характера (тяжелые хронические процессы или острые на момент включения), почечная и печеночная недостаточность, онкологические заболевания. Пациенты получали стандартную терапию, включая β -блокаторы, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, антагонисты кальция (по показаниям), статины и антиагреганты.

Забор венозной крови осуществлялся не ранее чем через 12 часов после последнего приема пищи из локтевой вены. Уровень ХС, ТГ, ХС ЛВП в сыворотке крови определяли на биохимическом анализаторе «ARCHITECT» фирмы «Abbott» (США) с ис-

пользованием реактивов этой же фирмы. ХС ЛНП рассчитывали по формуле Фридвальда, результаты выражали в ммоль/л. Уровень СРБ измеряли иммуноферментным методом. Подсчет количества лейкоцитов проводили на гематологическом анализаторе. Концентрация секФЛА2-IIA в плазме крови определялась с использованием моноклональных антител, специфичных для секФЛА2-IIA (Cayman Chemical Company Ann Arbor, MI, USA). Активность секФЛА2 определяли флуориметрическим методом.

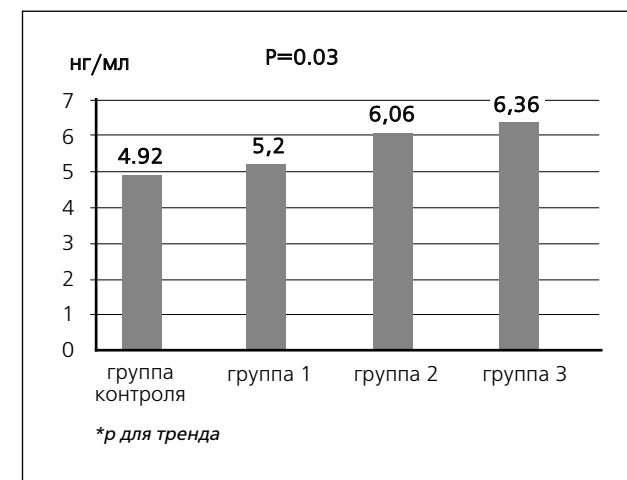
Статистическую обработку результатов исследований проводили с использованием пакета статистических программ STATISTICA 6.0. При сравнении групп по количественному признаку использовались t-критерий Стьюдента, критерий Манна-Уитни и метод Краскела-Уоллиса. При сравнении групп по качественному признаку применяли критерий χ^2 и точный критерий Фишера (для бинарных признаков). Параметры, имеющие нормальное распределение признака, представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ($\text{Mean} \pm \text{SD}$), имеющие отличное от нормального распределение признака – в виде медианы и размаха квартилей ($\text{Med} \pm \text{QR}$). Статистически достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты.

За период с 2010 по 2012 годы в исследование был включен 271 пациент. По результатам коронароангиографии пациенты были разделены на 3 группы по количеству пораженных магистральных коронарных артерий с учетом наличия стенозов в артериях более 70%, а также была выделена группа с интактными коронарными артериями – группа контроля (63 человека). Группа 1 – с однососудистым поражением включала 54 человека, группа 2 – с двухсосудистым поражением – 71 человек, группа 3 – с трехсосудистым поражением – 83 человека. По основным клиническим параметрам – возраст, индекс массы тела (ИМТ), артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет (СД), группы были сопоставимы. в группе контроля число женщин было достоверно больше по сравнению с группами 1,2,3. Число курящих было достоверно меньше в группе контроля по сравнению с группами пациентов, имеющими атеросклероз коронарных артерий (таблица 1). При анализе биохимических показателей обращает на себя внимание тот факт, что уровень ХС ЛВП был наиболее высоким в группе контроля и постепенно снижался по мере увеличения количества пораженных артерий ($p=0,0008$). Количество лейкоцитов, напротив, было самым низким в группе контроля и достоверно возрастало с увеличением степени атеросклероза коронарных артерий ($p=0,03$). Концентрация секФЛА2-IIA также была наиболее низкой в группе контроля и достоверно повышалась с увеличе-

нием числа пораженных артерий ($p=0,02$) (рисунок 1). Показатели активности секФЛА2 имели такую же тенденцию, как и концентрация, но не до-

Рисунок 1. Распределение концентрации секреторной ФЛА2 (IIA) по группам.



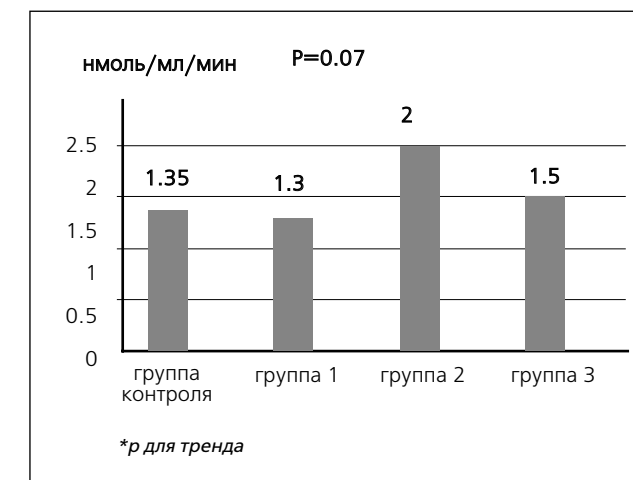
Обсуждение.

Многососудистое поражение коронарного русла в связи с обширной зоной ишемии миокарда, как правило, является наиболее прогностически неблагоприятным [4]. Поэтому в нашем исследовании, сравнивались не только пациенты с наличием и отсутствием коронарного атеросклероза, как в ранее проведенных исследованиях [5-8], но и были выделены группы пациентов по количеству пораженных артерий.

Так как атеросклероз является заболеванием, в этиологии которого важную роль играет воспаление в сосудистой стенке, его активность может быть обусловлена уровнем провоспалительных биомаркеров. в настоящем исследовании мы оценили вклад в поражение коронарного русла таких провоспалительных маркеров, как секФЛА2 и СРБ. Оказалось, что концентрация секФЛА2-IIA достоверно повышалась с увеличением числа пораженных артерий ($p=0,02$), что было отмечено ранее другими исследователями [9]. Однако, в отличие от них, мы не наблюдали достоверных изменений в уровне активности секФЛА2 между группами. Это возможно связано с тем, что в наше исследование не включались больные, перенесшие инфаркт миокарда или инвазивные вмешательства в сроки до 6 месяцев до начала исследования, в то время как в указанной работе этот период не превышал 1,5 месяцев. Еще одним объяснением этого результата может служить тот факт, что активность секФЛА2 способна снижаться при применении гиполипидемических препаратов, в частности, статинов [10].

стигли статистической значимости ($p=0,07$) (рисунок 2). Уровень СРБ существенно не различался между группами.

Рисунок 2. Распределение активности секреторной ФЛА2 по группам.



В нашей работе также не было отмечено достоверных различий уровня СРБ в исследуемых группах, хотя в аналогичном исследовании Куо L.T. [11] было показано, что уровень СРБ более 2,6 мг/л ассоциировался с увеличением степени поражения коронарного русла. Это несоответствие, в какой-то степени, также может быть связано со снижением уровня СРБ на фоне терапии статинами. Следует отметить, что в литературе имеется ограниченное количество работ о взаимосвязи между уровнем, активностью секФЛА2 и распространенностью атеросклеротического поражения коронарного русла. Кроме этого, основная часть исследований выполнялась с включением больных с острым коронарным синдромом [12-14] и только несколько из них у стабильных больных, которых сложно отнести к таковым, т.к. все они включались в исследование в среднем через 1,5 мес после перенесенного острого инфаркта миокарда, транслюминальной коронарной ангиопластики или АКШ [9, 15]. Именно поэтому уровень и активность секФЛА2 у этих больных был выше и сравнивать данные указанных работ с полученными нами результатами можно лишь с учетом этих обстоятельств.

Учитывая влияние липидных факторов риска на развитие атеросклероза, мы определили уровни ХС, ХС ЛНП, ХС ЛВП и ТГ в исследуемых группах. Уровни общего ХС и ХС ЛНП достоверно не различались, что, вероятно, связано с приемом статинов во всех группах. Уровень ТГ также достоверно не различался в исследуемых группах. Вместе с тем, уровень ХС ЛВП оказался единственным показателем липидного обмена, который достоверно различался между группами, несмотря на терапию ста-

Таблица 1. Характеристика пациентов.

	Группа контроля n=63	Группа 1 n=54	Группа 2 n=71	Группа 3 n=83	P*
Возраст	57 (49-69)	61 (57-68)	61 (56-72)	60 (54-70)	0,08
Пол – мужчины – женщины	31 (49%) 32 (51%)	42 (75%) 14 (25%)	63 (90%) 7 (10%)	67 (81%) 16 (19%)	<0,0001
Индекс массы тела	29 (24-33)	27 (26-30)	28 (26-30)	28 (26-31)	0,41
Курение	15 (24%)	25 (45%)	39 (56%)	39 (47%)	0,00098
Наследственность	24 (38%)	22 (39%)	19 (27%)	21 (25%)	0,13
Артериальная гипертония	52 (83%)	46 (82%)	66 (94%)	73 (88%)	0,17
Сахарный диабет 2 типа	11 (17%)	4 (7%)	15 (21%)	15 (18%)	0,18
Общий холестерин, ммоль/л	5,55 (4,37-6,18)	4,81 (4,27-5,7)	4,52 (3,97-5,04)	4,72 (4-5,68)	0,03
Триглицериды, ммоль/л	1,42 (0,96-2,18)	1,59 (1,09-2,06)	1,47 (1,04-2)	1,58 (1,15-2,01)	0,65
ХС ЛНП, ммоль/л	3,59 (2,49-4,22)	3,11 (2,55-4,01)	2,94 (2,3-3,65)	2,97 (2,29-3,98)	0,15
ХС ЛВП, ммоль/л	1,3 (1,06-1,49)	1,13 (0,99-1,32)	1,04 (0,9-1,3)	1,04 (0,91-1,2)	0,0008
СРБ, мг/л	1,86 (0,92-4,62)	1,27 (0,61-1,99)	1,76 (0,93-4,33)	1,62 (0,95-3,5)	0,2
Лейкоциты, 109/л	6,4 (5,6-8,0)	6,6 (6-8,2)	7,2 (5,9-8,8)	7,5 (6,2-8,8)	0,03

ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; СРБ – С-реактивный белок.
* р для тренда

тинами. Так, в группе с наиболее выраженными атеросклеротическими поражениями коронарных артерий уровень ХС ЛВП был наиболее низким и, напротив, в группе с интактными коронарными артериями – наиболее высоким. Эти данные совпадают с результатами работы других авторов, где была показана взаимосвязь между уровнем ХС ЛВП и поражением коронарных артерий [16].

Таким образом, данные нашего исследования показали, что самый высокий уровень секФЛА2 наблюдался у пациентов с наиболее тяжелым поражением коронарных артерий, причем у этих же больных отмечался и самый низкий уровень ХС ЛВП, что позволяет говорить о вкладе этих показателей в развитие коронарного атеросклероза и тяжесть атеросклеротического поражения.

Список литературы.

1. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N Engl J Med.* 1999; 340: 115-26.
2. Laine VJ, Grass DS, Nevalainen TJ. Resistance of transgenic mice expressing human group II phospholipase A2 to *Escherichia coli* infection. *Infect Immun.* 2000; 68: 87-92.
3. Rosenson RS, Hurt-Camejo E. Phospholipase A2 enzymes and the risk of Atherosclerosis *European Heart Journal.* 2012; doi:10.1093/eurheartj/ehs148
4. Park S-J, Park D-W. Percutaneous Coronary Intervention With Stent Implantation Versus Coronary Artery Bypass Surgery for Treatment of Left Main Coronary Artery Disease. *Circ Cardiovasc Intervent.* 2009; 2:59-68.
5. Koenig W, Khuseynova N, Baumert J, et al. Increased concentrations of C-reactive protein and IL-6 but not IL-18 are independently associated with incident coronary events in middle-aged men and women: results from the MONICA/KORA Augsburg case-cohort study, 1984–2002. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006; 26:2745-51.
6. Kugiyama K, Ota Y, Takazoe K, et al. Circulating levels of secretory type II phospholipase A(2) predict coronary events in patients with coronary artery disease. *Circulation.* 1999; 100:1280-4.
7. Breittling LP, Koenig W, Fischer M, et al. Type II Secretory Phospholipase A2 and Prognosis in Patients with Stable Coronary Heart Disease: Mendelian Randomization Study. *PLoS ONE.* 2011; 6(7): e22318. doi:10.1371/journal.pone.0022318.
8. Lind L, Andersson J, Hansen T, et al. Atherosclerosis measured by whole body magnetic resonance angiography and carotid artery ultrasound is related to arterial compliance, but not to endothelium-dependent vasodilation – the Prospective Investigation of the Vasculature in Uppsala Seniors (PIVUS) study. *Clin Physiol Func Imag* 2009;29:321-329.
9. Koenig W, Vossen CY, Mallat Z, et al. Association between type II secretory phospholipase A2 plasma concentrations and activity and cardiovascular events in patients with coronary heart disease. *Eur Heart J* 2009; 30:2742-8.
10. Rosenson RS. Future role for selective phospholipase A2 inhibitors in the prevention of atherosclerotic cardiovascular disease. *Cardiovasc Drugs Ther* 2009;23: 93-101.
11. Kuo L.-T., Yang N.-I., Cheng W.-J., et al. Serum Interleukin-6 Levels, Not Genotype, Correlate With Coronary Plaque Complexity. *Int Heart J.* 2008; 4:391-402.
12. Kugiyama K, Ota Y, Sugiyama S, et al. Prognostic value of plasma levels of secretory type II phospholipase A2 in patients with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol.* 2000; 86:718-22.
13. Mallat Z, Steg PG, Benessiano J, et al. Circulating secretory phospholipase A2 activity predicts recurrent events in patients with severe acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 46:1249-57.
14. Simon T, Benessiano J, Mary-Krause M, et al. Impact of circulating secretory phospholipase A2 (sPLA2) and lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA2) activities on 6 months-survival, recurrent AMI and incident stroke in patients with AMI. *Eur Heart J.* 2008; 29 (suppl 1):195.
15. Breittling Lutz P, Koenig W, Fischer M, et al. Type II Secretory Phospholipase A2 and Prognosis in Patients with Stable Coronary Heart Disease: Mendelian Randomization Study. *PLoS ONE* 2011 6(7): e22318. doi:10.1371/journal.pone.0022318.
16. Tarchalski J., Guzik P. and Wysocki H. Correlation between the extent of coronary atherosclerosis and lipid profile. *Molecular and Cellular Biochemistry* 2003;246: 25–30.