

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК 616.132.2-008.64-089:615.472.5.032.13:616.379-008.64

ВЗАИМОСВЯЗЬ УРОВНЯ ЛИПОПРОТЕИНАССОЦИИРОВАННОЙ ФОСФОЛИПАЗЫ А₂ С РИСКОМ РАЗВИТИЯ КАРДИОВАСКУЛЯРНЫХ СОБЫТИЙ, ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ СТАТИНАМИ

А.Т. Тепляков¹, А.В. Сваровская¹, Т.Е. Сулова¹, А.М. Гусакова¹, А.Г. Лавров², Н.В. Насрашвили¹

¹ Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Сибирский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, Томск
E-mail: Vgelen1970@gmail.com

RELATIONSHIPS BETWEEN THE LEVELS OF LIPOPROTEIN-ASSOCIATED PHOSPHOLIPASE A₂ AND THE RISK OF CARDIOVASCULAR EVENTS, EVALUATION OF EFFICACY OF PREVENTIVE THERAPY WITH STATINS

A.T. Teplyakov¹, A.V. Svarovskaya¹, T.E. Suslova¹, A.M. Gusakova¹, A.G. Lavrov², N.V. Nasrashvili¹

¹ Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences

² Siberian State Medical University, Tomsk

Цель: установить взаимосвязь уровня липопротеинассоциированной фосфолипазы А₂ (ЛП-ФЛА₂) с риском развития кардиоваскулярных событий, оценить эффективность профилактической терапии статинами. В исследование были включены 60 пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), ассоциированной с сахарным диабетом (СД) 2-го типа, перенесших эндоваскулярную реваскуляризацию. Через 12 мес. наблюдения учитывались следующие события: смерть, инфаркт миокарда (ИМ), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), повторная коронарная реваскуляризация, рецидивы стенокардии. Отсутствие или наличие конечных точек определяло разделение пациентов на две группы: с неблагоприятным течением (1-я группа, 30 человек) и благоприятным течением (2-я группа, 30 человек). У всех обследованных определялись концентрация ЛП-ФЛА₂, показатели гликемического профиля, гликированного гемоглобина, инсулина, Апо-В, Апо-А1, Lp (a), липидного спектра. Рассчитывался индекс инсулинорезистентности (ИИР) – НОМА (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance). Все обследованные получали аторвастатин в дозе 20–40 мг/сутки. Через 12 мес. наблюдения на фоне терапии аторвастатином в средней дозе 30 мг/сутки в 1-й группе уменьшились показатели общего холестерина (ОХС) на 20,71%, триглицеридов (ТГ) на 26,21%, холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) – на 25,84%. Во 2-й группе ОХС снизился на 30,52%, ХС ЛПНП – на 31,41%, уровень Апо-В – на 45,2%. Установлено снижение концентрации ЛП-ФЛА₂ в 1-й группе на 21,28%, во 2-й группе – на 26,63% (p=0,004). В 1-й группе умер один больной (3,3%). Рецидив стенокардии развился у 96,7% обследованных, по данным коронарографии у 16,7% выявлено рестенозирование стентов, у 63,3% – прогрессирующее атеросклероза. Повторный ИМ развился у 10% обследованных, ОНМК – у 3,3%. Повторная реваскуляризация выполнена у 70% пациентов. Уровень ЛП-ФЛА₂ можно рассматривать как прогностический маркер развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных ИБС, ассоциированной с СД 2-го типа, и выделить особые когорты пациентов для осуществления более агрессивной липидкорректирующей терапии с целью достижения целевого уровня ХС ЛПНП.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет 2-го типа, эндоваскулярная реваскуляризация, липопротеинассоциированная фосфолипаза А₂, статины.

Aim. The purpose of the study was to elucidate the relationships between the levels of lipoprotein-associated phospholipase A₂ (LP-PLA₂), and the risk of cardiovascular events and to evaluate the efficacy of preventive therapy with statins. The study comprised a total of 60 patients with coronary artery disease (CAD) associated with type 2 diabetes mellitus who underwent endovascular revascularization. The twelve-month follow-up study documented the following events: death, myocardial infarction (MI), acute cerebrovascular event, repeated coronary revascularization, and recurrence of angina. Patients were assigned to two groups based on the absence or the presence of end points: group 1 comprised patients with unfavorable course of disease (n=30); group 2 comprised patients with favorable course (n=30). In all patients, the study determined parameters of LP-PLA₂, glycemic profile, glycosylated hemoglobin, insulin, Apo-B, Apo-A1, Lp (a), and lipid profile. Homeostasis model assessment (HOMA) of insulin resistance was determined. All patients received atorvastatin at a dose of 20–40 mg/day. The 12-month follow-up study showed that, in the presence of atorvastatin therapy at a dose of 30 mg/day in group 1, the levels of total cholesterol (TC), triglycerides (TG), and low-density lipoprotein (LDL) cholesterol decreased by 20.71%, 26.21%, and 25.84%, respectively. In group 2, TC decreased by 30.52%, LDL cholesterol decreased by 31.41%, and Apo-B decreased by 45.2%. The LP-PLA₂ levels decreased by 21.28% and 26.63% in group 1 and in group 2, respectively (p=0.004). In group 1, one patient died (3.3%). Angina reoccurred in 96.7% of subjects. Based on coronary angiography data, 16.7% of patients had stent restenosis; 63.3% of patients had progression of atherosclerosis. Myocardial infarction and acute cerebrovascular event reoccurred in 10% and 3.3% of patients, respectively. Repeated revascularization was performed in 70% of patients. LP-PLA₂ level may be considered a prognostic marker of unfavorable cardiovascular events in patients with CAD associated with type 2 diabetes mellitus allowing for selection of special patient cohort for more aggressive lipid correction therapy aimed at achieving target level of LDL cholesterol.

Key words: coronary heart disease, type 2 diabetes mellitus, endovascular revascularization, lipoprotein-associated phospholipase A₂, statins.

Введение

В последние годы убедительно продемонстрировано, что сочетание таких факторов риска, как ИР, дислипидемия и хроническое воспаление являются патогенетической основой прогрессирования коронарного атеросклероза [4, 7]. В качестве диагностических маркеров ИР приводят классические показатели не только углеводного, но и липидного обмена и регуляторов – адипокинов, факторов воспаления и тромбогенеза [2].

Как известно, повышение уровня воспалительных биомаркеров ассоциируется с увеличением риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [2]. Одним из таких маркеров является липопротеинассоциированная фосфолипаза A₂ (ЛП-ФЛА₂). Особенностями ЛП-ФЛА₂, привлекающими к ней внимание исследователей, являются специфичность в отношении сосудистого воспаления, минимальная биоизменчивость и стабильность при ишемии миокарда [15]. В ряде клинических исследований показано, что профицит ЛП-ФЛА₂ в крови может учитываться не только как маркер внутрисосудистого воспаления, но и как предиктор высокого риска неблагоприятных коронарных событий и сердечно-сосудистой смертности, в частности, в общей популяции больных ИБС после перенесенного ИМ у лиц, страдающих СД 2-го типа, у пациентов, перенесших трансплантацию сердца, и у пожилых людей [4, 13, 16, 20]. В последнее время ЛП-ФЛА₂ позиционируется как новая мишень для терапии статинами [4, 10, 21]. Вместе с тем точное предикторное значение элевации сывороточного уровня ЛП-ФЛА₂, а также связь последней с риском неблагоприятных событий после планового чрескожного коронарного вмешательства в особой когорте больных ИБС, ассоциированной с СД 2-го типа, не определены.

Цель: установить взаимосвязь уровня ЛП-ФЛА₂ с риском развития кардиоваскулярных событий, оценить эффективность профилактической терапии статинами.

Материал и методы

Все пациенты, вошедшие в исследование, подписывали информированное согласие на участие в исследовании и дальнейшее проспективное наблюдение, дающее право на обработку данных. Исследование было проведено после одобрения протокола локальным этическим комитетом НИИ кардиологии.

В проспективное исследование были включены 60 пациентов (47 мужчин и 13 женщин) с ИБС, ассоциированной с СД 2-го типа. Возраст больных варьировал от 48 до 75 лет. Пациентов наблюдали в течение 12 мес. В конце исследования была дана оценка отдаленным результатам. Критериями исключения являлись: неконтролируемая артериальная гипертензия (АГ), атриовентрикулярная (АВ) блокада II–III степени, наличие гемодинамически значимых стенозов клапанов с недостаточностью III–IV степени, декомпенсированная хроническая сердечная недостаточность (ХСН) и нарушения углеводного обмена за исключением СД 2-го типа (нарушение гликемии натощак, нарушение толерантности к углеводам, СД 1-го типа). Диагноз СД 2-го типа устанавливали в соответствии с клиническими рекомендациями (2015).

Учитывались следующие события (первичные и вторичные конечные точки): смерть от сердечно-сосудистых событий, нефатальный ИМ, нефатальное ОНМК, коронарная реваскуляризация (хирургическая, эндоваскулярная) в связи с рестенозированием первично имплантированного стента или стенозированием нативных коронарных артерий, рецидивы стенокардии, а также комбинация конечных точек. Отсутствие или наличие конечных точек определяло разделение пациентов на две группы: с неблагоприятным течением (1-я группа, 30 человек) и благоприятным течением (2-я группа, 30 человек). Клиническая и анамнестическая характеристика пациентов обеих групп представлена в таблице 1.

Пациенты обеих групп были сопоставимы по полу и возрасту, а также по принимаемой терапии. Все пациенты страдали СД 2-го типа. Статистически значимых различий между группами выявлено не было, за исключени-

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика групп больных, сформированных в зависимости от течения заболевания, Ме [LQ;UQ]

Показатели	1-я группа (неблагоприятное течение), n=30	2-я группа (благоприятное течение), n=30	p
Пол (м/ж)	24/6	23/7	0,77
Возраст, годы	60 [55,00;65,00]	60 [56,00;67,00]	0,47
ИМТ, кг/м ²	30,07 [28,73;33,81]	30,59 [29,06;34,60]	0,66
Ожирение, абс. число (%)	17 (56,7)	20 (66,7)	0,42
Стаж ИБС, годы	6,00 [5,00;10,00]	5,00 [3,00;7,00]	0,22
Стаж СД, годы	4,00 [1,00;6,25]	5,00 [1,00;7,00]	0,91
Клиническая характеристика, абс. число (%)			
Стенокардия напряжения II ФК	4 (13,33)	8 (26,67)	0,68
Стенокардия напряжения III ФК	23 (76,67)	22 (73,33)	0,61
Стенокардия напряжения IV ФК	1 (3,33)	–	0,52
Безболевая ишемия	2 (6,67)	–	0,09
ФК ХСН (НУНА):			
II ФК	20 (66,67)	22 (73,33)	0,37
III ФК	10 (33,33)	8 (26,67)	0,53
Перенесенный ИМ, абс. число (%)	22 (73,30)	18 (60)	0,27
Наличие АГ, абс. число (%)	28 (93,30)	28 (93,30)	1,00
Наличие СД, абс. число (%)	30 (100)	30 (100)	1,00
Курение, абс. число (%)	8 (27)	3 (10)	0,08
Креатинин, мкмоль/л	71,00 [68,75;76,25]	74,00 [69,75;92,00]	0,24
СКФ (СКД-ЕР1): мл/мин/1,73м ²	91,00 [80,75;97,00]	86,00 [76,25;99,25]	0,67
ТФН, Вт	25,00 [25,00;50,00]	50,00 [25,00;75,00]	0,04

Примечание: ИМТ – индекс массы тела, ФК – функциональный класс, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ТФН – толерантность к физической нагрузке.

ем ТФН, которая в 2 раза превышала этот показатель в группе с благоприятным течением ИБС (p=0,04).

Все пациенты перенесли успешное чрескожное коронарное вмешательство со стентированием коронарных артерий (стремились к максимально полной реваскуляризации миокарда), после чего было рекомендовано продолжить прием аспирина 75–325 мг/сутки (пожизненно) и клопидогрела 75 мг/сутки в течение не менее 12 мес. от даты выполнения эндоваскулярной реваскуляризации.

Биохимические показатели определяли на полуавтоматическом анализаторе ф. “Labsystems” FP-900 (Финляндия). Содержание в крови холестерина и триглицеридов оценивали ферментативным способом с использованием наборов ф. “Boehringer Mannheim”. Содержание ХС ЛПНП рассчитывали по формуле W. Friedwald. Контролем являлись сыворотки “Precinorm L”, “Precipath L” той же фирмы.

Уровень гликированного гемоглобина оценивали с помощью иммуноферментного метода наборами “DiaSys Diagnostic Systems” (Германия). Для определения базальной и постпрандиальной гликемии использовали глюкозооксидазный метод с использованием наборов “Bioson” (Германия).

Концентрацию иммунореактивного инсулина (ИРИ) определяли методом иммуноферментного анализа с использованием набора реактивов фирмы ELISA Monobind (референсные значения составляли 2,6–24,9 мкЕд/мл). Оценку уровня ЛП-ФЛА2 выполняли иммуноферментным методом (ELISA).

Содержание аполипопротеина А-1 (апоА-1) и аполипопротеина В (апо-В) в сыворотке крови проводили им-

мунотурбометрическим методом (ф. “Диакон Диагностика, Россия”), вычисляли соотношение апоВ/апоА1.

Для определения тканевой чувствительности к инсулину рассчитывался индекс ИР НОМА–IR по формуле:

НОМА-IR = глюкоза натощак (ммоль/л) x инсулин натощак (мкЕд/мл) / 22,5 (референсные значения <2,77).

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием пакета программ STATISTICA for Windows 10.0 (StstSoft, Inc.). Количественные данные представлены в виде Медианы (Ме), а также верхнего и нижнего квартилей (LQ; UQ), качественные признаки – в виде n, % (число больных с данным признаком, процент от их количества в группе). Характер распределения полученных данных оценивали, используя критерий нормальности Колмогорова–Смирнова, а также визуальную проверку методом гистограмм. При отсутствии нормального распределения признака при сравнении двух независимых выборок использовали непараметрический критерий Mann–Whitney. Анализ повторных измерений проводили путем вычисления критерия Wilcoxon. Для определения различий качественных переменных выполняли анализ таблиц сопряженности с применением критерия χ^2 и точного теста (ф) Фишера. Для проведения корреляционного анализа использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена (Spearman R). Статистически значимыми считали различия при p<0,05.

Результаты

Проведенный анализ характера поражения коронарного русла у больных ИБС показал, что в группе с неблагоприятным течением ИБС преобладали пациенты с

Таблица 2

Показатели липидного профиля у пациентов в группах с неблагоприятным и благоприятным течением патологии, Ме [LQ;UQ]

Показатели	Референсные значения	1-я группа (неблагоприятное течение), n=30	2-я группа (благоприятное течение), n=30	p
ОХС, ммоль/л	<4,0	6,18 [5,22;6,84]	5,64 [5,21;6,11]	0,04
ТГ, ммоль/л	<1,7	2,48 [1,84;2,99]	1,96 [1,12;2,69]	0,21
ХС ЛПНП, ммоль/л	<1,8	3,25 [2,29;4,32]	2,61 [2,28;3,87]	0,30
ХС ЛПВП, ммоль/л	>1,2	0,99 [0,84;1,05]	1,11 [0,94;1,24]	0,03
Апо-В, г/л	1,15–1,70	1,62 [1,42;1,82]	1,57 [1,41;1,83]	0,59
Апо-А1, г/л	0,80–1,00	1,18 [0,85;1,29]	1,11 [0,84;1,24]	0,60
Lp (a), мг/дл	<30	318,22 [104,37;345,46]	308,75 [286,12;330,09]	0,38

гоприятным течением патологии преобладало трехсосудистое поражение, во 2-й группе, с благоприятным течением, было статистически значимо ($p=0,007$) больше пациентов, у которых выявлено однососудистое поражение.

У всех пациентов начальная доза аторвастатина в первый месяц лечения составила 20 мг/сутки, затем при отсутствии достижения целевого уровня ХС-ЛПНП <1,8 ммоль/л через 3 мес. доза увеличивалась до 40 мг/сутки, в связи с чем средняя доза составила 30 [20,00–40,00] мг/сутки.

Результаты лабораторных тестов, выполненных в начале исследования, демонстрировали существенные межгрупповые различия по показателям, отражающим выраженность нарушений обмена углеводов и липидов. Так, в 1-й группе больных с неблагоприятным течением ИБС наблюдалось статистически значимое ($p=0,003$) повышение уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) – 6,80 [6,02;7,47]%; инсулина в плазме крови – 22,77 [18, 28, 40, 90] мкЕд/мл по сравнению со 2-й группой – 5,9 [5,32;6,40]% и 16,10 [12,97;19,20] мкЕд/мл ($p=0,001$) соответственно, это сопровождалось значительным увеличением ИРИ (НОМА-IR) в 1-й группе до 6,69 [4,69;8,77] усл. ед., что в 2,5 раза превышало референсные значения.

Исходно показатели липидного спектра в обеих группах статистически значимо различались по уровню ОХС, ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП). Значения ТГ и ХС ЛПНП в 1-й группе существенно превышали референсные значения (табл. 2).

Концентрация ЛП-ФЛА2 в сыворотке крови у пациентов обеих групп превышала физиологический уровень (более 210 нг/мл) и составляла в 1-й группе 1191,30 [648,31;1357,02] нг/мл, статистически значимо ($p=0,001$) превышая этот показатель во 2-й группе – 641,58 [556,79;747,42] нг/мл.

Уровень ЛП-ФЛА2 в сыворотке крови статистически значимо различался в зависимости от степени поражения коронарных артерий ($\chi^2=13,291$; $df=1$; $p=0,001$). Так, концентрация ЛП-ФЛА2 у пациентов с однососудистым поражением составляла 641,58 [517,66; 737,99] нг/мл, с

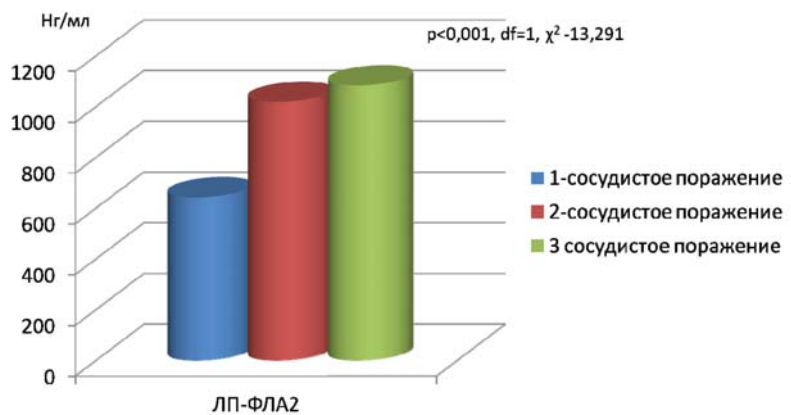


Рис. 1. Уровень ЛП-ФЛА2 в зависимости от количества пораженных артерий

двухсосудистым – 1017,42 [876,56; 1251,90] нг/мл и с трехсосудистым – 1082,40 [579,95; 1272,60] нг/мл (рис. 1).

В обеих группах обследованных исходно и через 1 год показатели базальной глюкозы были в пределах нормальных значений. Постприанальный уровень глюкозы исходно в 1-й группе на 11,21% превышал таковой во 2-й группе ($p=0,019$), при этом через 1 год проспективного наблюдения показатели статистически значимо уменьшились на 7,14 и 9,19% соответственно ($p=0,018$ и $p=0,004$). Значения инсулина также претерпевали существенные изменения, уменьшившись на 18,84 и 22,42%. ИИР (НОМА-IR) исходно был повышен в обеих группах, а через 1 год наблюдения статистически значимо снизился на 28,10 и 41,28% соответственно, а во 2-й группе с благоприятным течением достиг рекомендованных значений – 2,66 [1,39;4,01] усл. ед. В 1-й группе пациентов отмечены более высокие значения HbA1c ($p=0,003$), и через 1 год этот показатель не изменился, а во 2-й группе наблюдалось статистически значимое уменьшение уровня HbA1c, который составил 5,35 [5,20;6,22]%. Обнаружены значимые межгрупповые различия (табл. 3).

Обнаружено статистически значимое снижение концентрации ЛП-ФЛА2 в 1-й группе на 21,28% – с 1191,30 [648,31;1357,02] до 937,70 [814,31;1050,02] нг/мл ($p=0,021$), во 2-й группе на 26,63% – с 641,58

Таблица 3

Показатели углеводного обмена у пациентов с ИБС, ассоциированной с СД 2-го типа в динамике через 12 мес., Ме [LQ;UQ]

Показатели	1-я группа (неблагоприятное течение), n=30		2-я группа (благоприятное течение), n=30		p
	Исходно	Через год	Исходно	Через год	
Глюкоза базальная, ммоль/л	6,50 [5,30;7,20]	6,60 [6,10;7,75]	6,00 [5,40;6,40]	5,75 [5,30;6,27]	p _{1,2} =0,864 p _{2,4} =0,000 p _{1,3} =0,061 p _{3,4} =0,990
Глюкоза постпрандиальная, ммоль/л	9,80 [8,52;11,97]	9,10 [7,45;10,50]	8,70 [7,87;11,52]	7,90 [7,50;8,95]	p _{1,2} =0,018 p _{2,4} =0,292 p _{1,3} =0,019 p _{3,4} =0,004
Инсулин, мкЕд/мл	22,77 [18,40;28,90]	18,48 [13,53;25,61]	16,10 [12,97;19,20]	12,49 [10,72;14,27]	p _{1,2} =0,047 p _{2,4} =0,002 p _{1,3} =0,001 p _{3,4} =0,034
НОМА-IR, усл. ед.	6,69 [4,69;8,77]	4,81 [3,12;6,71]	4,53 [3,04;5,58]	2,66 [1,39;4,01]	p _{1,2} =0,031 p _{2,4} =0,002 p _{1,3} =0,001 p _{3,4} =0,004
HbA1c, %	6,80 [6,02;7,47]	6,70 [5,90;6,90]	5,90 [5,32;6,40]	5,35 [5,20;6,22]	p _{1,2} =0,426 p _{2,4} =0,001 p _{1,3} =0,003 p _{3,4} =0,005

Примечание: HbA1c – гликированный гемоглобин.

Таблица 4

Показатели липидного спектра у пациентов с ИБС, ассоциированной с СД 2-го типа, в динамике через 12 мес., Ме [LQ;UQ]

Показатели	1-я группа (неблагоприятное течение), n=30		2-я группа (благоприятное течение), n=30		p
	Исходно	Через год	Исходно	Через год	
ОХС, ммоль/л	6,18 [5,22;6,84]	4,92 [3,82;5,91]	5,64 [5,21;6,11]	3,92 [3,50;4,70]	p _{1,2} =0,004 p _{2,4} <0,001 p _{1,3} =0,002 p _{3,4} <0,001
ТГ, ммоль/л	2,48 [1,84;2,99]	1,83 [1,32;2,28]	1,96 [1,12;2,69]	1,63 [0,97;2,10]	p _{1,2} <0,001 p _{2,4} =0,292 p _{1,3} =0,021 p _{3,4} =0,021
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,25 [2,29;4,32]	2,41 [1,51;3,42]	2,61 [2,28;3,87]	1,79 [1,63;2,01]	p _{1,2} =0,002 p _{2,4} =0,003 p _{1,3} =0,038 p _{3,4} <0,001
ХС ЛПВП, ммоль/л	0,99 [0,84;1,05]	1,01 [0,82;1,19]	1,11 [0,94;1,24]	1,13 [0,98;1,29]	p _{1,2} =0,394 p _{2,4} =0,298 p _{1,3} =0,036 p _{3,4} =0,909
Апо-В, г/л	1,62 [1,42;1,82]	1,13 [0,99;1,26]	1,57 [1,41;1,83]	0,86 [0,71;0,99]	p _{1,2} =0,866 p _{2,4} =0,038 p _{1,3} =0,093 p _{3,4} =0,007
Апо-А1, г/л	1,18 [0,85;1,29]	1,12 [0,88;1,37]	1,11 [0,84;1,24]	1,31 [1,12;1,49]	p _{1,2} =0,091 p _{2,4} =0,043 p _{1,3} =0,607 p _{3,4} =0,046
Lp (a), мг/л	318,22 [104,37;345,46]	319,14 [288,01;350,13]	308,75 [286,12;330,09]	303,14 [276,01;330,46]	p _{1,2} =0,897 p _{2,4} =0,097 p _{1,3} =0,382 p _{3,4} =0,684

[556,79;747,42] до 470,71 [220,01;725,24] нг/мл ($p=0,004$).

Через 12 мес. проспективного наблюдения на фоне терапии atorvastатином в средней дозе 30 мг/сутки в 1-й группе статистически значимо уменьшились показатели ОХС на 20,71% ($p=0,004$), ТГ – на 26,21% ($p<0,001$) и ХС ЛПНП – на 25,84% ($p<0,002$). Во 2-й группе, с благоприятным течением, также было отмечено значимое, но более выраженное уменьшение уровней ОХС на 30,52%, ХС ЛПНП – на 31,41%, достигавшее целевых значений. Кроме того, концентрация Апо-В уменьшилась на 45,2% ($p=0,038$), в то время как показатели ХС ЛПВП и Апо-А1, Lp (a) существенно не изменялись ни в одной из групп. Установлены межгрупповые различия через 12 мес. проспективного наблюдения по показателям ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП (табл. 4).

В 1-й группе умер (внезапная сердечная смерть) один больной (3,3%) с трехсосудистым стенозирующим коронарным атеросклерозом и клиническими признаками постинфарктной дисфункции левого желудочка. Остальные пациенты завершили исследование. При этом рецидив стенокардии после планового чрескожного коронарного вмешательства развился у 96,7% обследованных. Всем пациентам была проведена контрольная коронарография, по результатам которой у 16,7% пациентов выявлено рестенозирование стентов, у 63,3% – прогрессирование атеросклероза в нативных коронарных артериях. Повторный ИМ развился у 3 (10%) обследованных, ОНМК – в 1 (3,3%) случае. Повторная реваскуляризация в связи с рестенозированием стентов или прогрессирования атеросклероза выполнена у 21 (70%) пациента (рис. 2).

Обнаружены корреляционные связи между концентрацией ЛП-ФЛА₂, с одной стороны, и уровнями ОХС ($r=0,45$, $p=0,0003$), ТГ ($r=0,35$, $p=0,005$), ХС ЛПНП ($r=0,52$, $p=0,001$), базальной глюкозы ($r=0,34$, $p=0,006$), НОМА-IR ($r=0,27$, $p=0,03$) – с другой стороны.



Рис. 2. Основные кардиоваскулярные события в течение 1 года после эндоваскулярной реваскуляризации у пациентов с неблагоприятным течением патологии (1-я группа)

Обсуждение

Одним из важных и приоритетных направлений в вопросе вторичной профилактики развития неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ИБС, ассоциированной с СД 2-го типа, является эффективное воздействие на факторы риска. Хотя традиционные факторы риска развития ИБС, ассоциированной с СД 2-го типа, широко известны, они позволяют прогнозировать течение заболевания не у всех больных. В последние годы активно изучаются биомаркеры – это вещества, появление или изменение концентрации которых может быть диагностическим критерием какого-либо заболевания или имеет прогностическое значение.

Данные нашего исследования показали, что концентрация ЛП-ФЛА₂ существенно превышала значения аналогичного показателя в других работах. Так, уровень ЛП-ФЛА₂ в 1-й группе с неблагоприятным течением составлял 1191,30 [648,31;1357,02] нг/мл, а во 2-й группе с благоприятным течением данный показатель был практически в 2 раза ниже – 641,58 [556,79;747,42] нг/мл, по-видимому, это связано с тем, что в исследование включалась такая тяжелая когорта пациентов, как пациенты с ИБС, ассоциированной с СД 2-го типа, и пациенты, перенесшие коронарную реваскуляризацию, причем у этих же больных отмечался и самый низкий уровень ХС ЛПВП, что позволяет говорить о вкладе этих показателей в развитие коронарного атеросклероза и тяжесть атеросклеротического поражения.

Согласно современным данным, установлена связь между высокой концентрацией ЛП-ФЛА₂ и риском развития сердечно-сосудистых событий [5, 7, 18].

Тот факт, что статины снижают концентрацию ЛП-ФЛА₂, свидетельствует о том, что ЛП-ФЛА₂ можно рассматривать как мишень для терапии с целью подавления процессов воспаления и достижения стабилизации атеросклеротической бляшки [10]. Результаты нашего исследования показали, что терапия статинами не только дает гиполипидемический эффект, но и приводит к значительному снижению концентрации ЛП-ФЛА₂ у пациентов с ИБС, ассоциированной с СД 2-го типа.

Так, на фоне терапии atorvastатином в средней дозе 30 мг/сутки доказано статистически значимое уменьшение уровня ЛП-ФЛА₂, которое более выражено в группе с благоприятным течением ИБС – на 26,63% и в 1-й группе – на 21,28% ($p=0,004$). При этом в 1-й группе уровни ОХС уменьшились на 20,71% ($p=0,004$), ТГ – на 26,21% ($p<0,001$), ХС ЛПНП – на 25,84% ($p<0,002$). Во 2-й группе с благоприятным течением также было отмечено значимое, но более выраженное уменьшение уровней ОХС на 30,52%, ХС ЛПНП – на 31,41%, которое достигло целевых значений. Кроме того, концентрация Апо-В уменьшилась на 45,2% ($p=0,038$), в то время как показатели ХС ЛПВП и Апо-А1, Lp (a) существенно не изменялись ни в одной из групп.

Это согласуется с данными других исследователей. В работах, где оценивалось влияние статинов на концентрацию ЛП-ФЛА₂, получены

следующие результаты: в исследовании WOSCOPS у пациентов с ИБС правастатин 40 мг/сутки по сравнению с плацебо снижал концентрацию ЛП-ФЛА₂ на 17%, а концентрацию ХС ЛПНП – на 24% [11]. В исследовании М.А. Albert et al. [7] правастатин 40 мг/сутки снижал концентрацию ЛП-ФЛА₂ и ХС ЛПНП на 22% у пациентов без сердечно-сосудистых заболеваний. В исследовании Heart Protection Study монотерапия симвастатином 40 мг/сутки снижала концентрацию ЛП-ФЛА₂ на 27% и ХС ЛПНП – на 41% [14]. По данным E. Schaefer et al. [23], монотерапия аторвастатином 40 мг/сутки у 84 пациентов снижала концентрацию ЛП-ФЛА₂ на 26% и ХС ЛПНП – на 48%. В этой же работе монотерапия симвастатином 20–40 мг/сутки у 16 пациентов снижала концентрацию ЛП-ФЛА₂ на 10% и ХС ЛПНП – на 37%.

Так, в исследовании MIRACL (Myocardial Ischemia Reduction With Aggressive Cholesterol Lowering) показано, что высокие дозы аторвастатина достоверно снижали уровни секреторной ЛП-ФЛА₂ на 35,8% после острого коронарного синдрома. На основании этого исследователи пришли к выводу, что аторвастатин может оказывать противовоспалительное влияние на ЛП-ФЛА₂, что способствует его терапевтическим эффектам после острого коронарного синдрома [22]. E. Moutzouri et al. провели открытое, рандомизированное, проспективное исследование, в которое были включены 153 пациента с гиперхолестеринемией. Пациенты были рандомизированы по приему симвастатина 40 мг, симвастатина/эзетимиба 10/10 мг и розувастатина 10 мг в день. Показано, что как моно-, так и комбинированная терапия достоверно снижает эти показатели в одинаковой степени [17]. Учитывая, что ЛП-ФЛА₂ главным образом связана с апоВ, не удивительно, что эффективные дозы статинов уменьшают и активность, и массу ЛП-ФЛА₂ наряду с ХС ЛПНП.

Таким образом, терапия статинами достоверно снижает уровень ЛП-ФЛА₂ как в плазме крови, так и в атеросклеротической бляшке, сдерживая локальный воспалительный ответ и повышая стабильность этой бляшки путем подавления воспаления и снижения апоптоза макрофагов [19]. Обнаружены корреляционные связи между концентрацией ЛП-ФЛА₂, с одной стороны, и уровнями ОХС ($r=0,45$, $p=0,0003$), ТГ ($r=0,35$, $p=0,005$), ХС ЛПНП ($r=0,52$, $p=0,001$), базальной глюкозы ($r=0,34$, $p=0,006$), НОМА-IR ($r=27$, $p=0,03$), с другой стороны, что свидетельствует о тесной взаимосвязи нарушений углеводного и липидного метаболизма у пациентов с ИБС, ассоциированной с СД 2-го типа. Наши результаты по корреляции согласуются с данными мировой литературы. Так, в наиболее крупных исследованиях максимальная корреляция ЛП-ФЛА₂ и ХС ЛПНП ($r=0,51$) получена в исследовании Women's Health Study [9]. В других известных исследованиях получены примерно одинаковые результаты, выявлена слабая корреляция концентрации ЛП-ФЛА₂ с показателями липидного состава крови (ХС ЛПНП, ОХС), в случае с ХС ЛПВП в ряде работ корреляция отсутствует, а в некоторых работах выявляется слабая отрицательная корреляция [12, 13]. Корреляцию уровня ЛП-ФЛА₂ и ХС ЛПНП, как правило, объясняют тем фактом, что 80% циркулирующей в крови ЛП-ФЛА₂ связано с ХС ЛПНП [11].

Таким образом, ЛП-ФЛА₂ – высокоспецифический

маркер васкулярного воспаления. В целом, ЛП-ФЛА₂ сегодня рассматривается как важный сердечно-сосудистый маркер, независимый от традиционных факторов риска (и от hsCRP) и дополняющий оценку риска, получаемую с помощью традиционных факторов риска. 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, С-реактивный белок (СРБ), отражают наличие системного воспаления. Обнаружение того, что ЛП-ФЛА₂ активно синтезируются в местах атеросклеротических повреждений и оказывает множественные проатерогенные и протромботические эффекты обуславливает актуальность определения таких маркеров для диагностики и оценки степени тяжести атеросклероза [6].

По результатам проведенного нами исследования уровень ЛП-ФЛА₂ можно рассматривать как прогностический маркер развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных ИБС, ассоциированной с СД 2-го типа, и выделить особые когорты пациентов с повышенным риском для осуществления более агрессивной липидкорректирующей терапии с целью достижения целевого уровня ХС ЛПНП.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Алгоритмы специализированной помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой // Сахарный диабет. – 2015. – Т. 18(1S). – С. 1–112. – DOI: 10.14341/DM20151S1-112.
2. Барбараш О.Л., Груздева О.В., Акбашева О.Е. и др. Биохимические показатели, ассоциированные с развитием сахарного диабета через год после перенесенного инфаркта миокарда // Клиническая медицина. – 2014. – № 11. – С. 52–59.
3. Беспалова И.Д., Рязанцева Н.В., Калужин В.В. и др. Влияние аторвастатина на провоспалительный статус (in vivo и in vitro) больных гипертонической болезнью с метаболическим синдромом // Кардиология. – 2014. – № 8. – С. 37–43.
4. Миклищанская С.В., Власик Т.Н., Хеймец Г.Н. и др. Влияние интенсивной гиполипидемической терапии на концентрацию липопротеинассоциированной фосфолипазы А₂ в крови больных ишемической болезнью сердца // Кардиология. – 2013. – № 9. – С. 4–11.
5. Тепляков А.Т., Кузнецова А.В., Гракова Е.В. и др. Способ прогнозирования риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных ишемической болезнью сердца с СД 2-го типа, перенесших стентирование коронарных артерий: пат. 2582291 Российская Федерация, МПК G01N33/48(2006.01). – Заявитель и патентообладатель: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение “Научно-исследовательский институт кардиологии” (РУ). – № 2015122211/15, 09.06.2015; заявл. 09.06.2015; опубл. 20.04.2016, Бюл. № 11. – 3 с.
6. Самойлова Е.В., Пиркова А.А., Проказова Н.В. Влияние липидов ЛПНП на активность секреторной фосфолипазы А₂ группы IIA // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 2010. – № 7. – С. 45–47.
7. Тепляков А.Т. Хроническая сердечная недостаточность. Цитокиновая экспрессия, иммунная активация и защита

- органов-мишеней. – Томск : Изд-во Том. ун-та, 2012. – 294 с.
8. Albert M.A., Glynn R.J., Wolfert R.L. et al. The effect of statin therapy on lipoprotein associated phospholipase A₂ levels // *Atherosclerosis*. – 2005. – Vol. 182. – P. 193–198.
 9. Blake G.J., Dada N., Fox J.C. et al. A prospective evaluation of lipoprotein-associated phospholipase A₂ levels and the risk of future cardiovascular events in women // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2001. – Vol. 38. – P. 1302–1306.
 10. Braun L.T., Davidson M.H. Lipoprotein-associated phospholipase A₂: a new target for statin therapy // *Cur. Atherosclerosis Rep.* – 2010. – Vol. 12. – P. 29–33.
 11. Caslake M.J., Packard C.J. Lipoprotein-associated phospholipase A₂ (platelet-activating factor acetylhydrolase) and cardiovascular disease // *Lipidol.* – 2003. – Vol. 14. – P. 347–352.
 12. Danesh J., Thompson A., Orfei L. et al. Lipoprotein-associated phospholipase A₂ and risk of coronary disease, stroke, and mortality: collaborative analysis of 32 prospective studies // *Lancet*. – 2010. – Vol. 375. – P. 1536–1544.
 13. Gerber Y., Dunlay S.M., Jaffe A.S. et al. Plasma lipoprotein-associated phospholipase A₂ levels in heart failure: association with mortality in the community // *Atherosclerosis*. – 2009. – Vol. 203, No. 2. – P. 593–598.
 14. Heart Protection Study Collaborative Group. Lipoprotein-associated phospholipase A₂ activity and mass in relation to vascular disease and nonvascular mortality // *J. Intern. Med.* – 2010. – Vol. 268. – P. 348–358.
 15. Iribarren C. Lipoprotein-associated phospholipase A₂ and cardiovascular risk: state of the evidence and future directions // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2006. – Vol. 26. – P. 5–6.
 16. Iwase M., Sonoki K., Sasaki N. et al. Lysophosphatidylcholine contents in plasma LDL in patients with type 2 diabetes mellitus: relation with lipoprotein-associated phospholipase A₂ and effects of simvastatin treatment // *Atherosclerosis*. – 2008. – Vol. 196, No. 2. – P. 931–936.
 17. Moutzouri E., Liberopoulos E.N., Tellis C.C. et al. Comparison of the effect of simvastatin versus simvastatin/ezetimibe versus rosuvastatin on markers of inflammation and oxidative stress in subjects with hypercholesterolemia // *Atherosclerosis*. – 2013. – Vol. 231(1). – P. 8–14.
 18. Persson M., Berglund G., Nelson J.J. et al. Lipoprotein-associated phospholipase A₂ activity and mass are associated with increased incidence of ischemic stroke: a population-based cohort study from Malmo, Sweden // *Atherosclerosis*. – 2008. – Vol. 200. – P. 191–198.
 19. Racherla S., Arora R. Utility of Lp-PLA₂ in Lipid-Lowering Therapy // *Am. J. Ther.* – 2012 Mar. – Vol. 19(2). – P. 115–120.
 20. Raichlin E., McConnell J.P., Bae J.H. et al. Lipoprotein-associated phospholipase A₂ predicts progression of cardiac allograft vasculopathy and increased risk of cardiovascular events in heart transplant patients // *Transplantation*. – 2008. – Vol. 85, No. 7. – P. 963–968.
 21. Ridker P.M., Macfadyen J.G., Wolfert R.L. et al. Relationship of lipoprotein-associated phospholipase A₂ mass and activity with incident vascular events among primary prevention patients allocated to placebo or to statin therapy: an analysis from the JUPITER Trial // *Clin. Chem.* – 2012. – Vol. 58. – P. 877–886.
 22. Ryu S.K., Mallat Z., Benessiano J. et al. Myocardial Ischemia Reduction With Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Trial Investigators. Phospholipase A₂ enzymes, high-dose atorvastatin, and prediction of ischemic events after acute coronary syndromes // *Circulation*. – 2012, Feb. 14. – Vol. 125 (6). – P. 757–766.
 23. Schaefer E.J., McNamara J.R., Asztalos B.F. et al. Effects of atorvastatin versus other statins on fasting and postprandial C-reactive protein and lipoprotein-associated phospholipase A₂ in patients with coronary heart disease versus control subjects // *Am. J. Cardiol.* – 2005. – Vol. 95. – P. 1025–1032.

Поступила 07.11.2016

Сведения об авторах

Тепляков Александр Трофимович, докт. мед. наук, профессор, руководитель отделения сердечной недостаточности Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

E-mail: Vgelen1970@gmail.com.

Сваровская Алла Владимировна, канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения сердечной недостаточности Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

E-mail: avk@cardio-tomsk.ru.

Суслова Татьяна Евгеньевна, канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения функциональной и лабораторной диагностики Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

E-mail: tes@cardio-tomsk.ru.

Гусакова Анна Михайловна, канд. мед. наук, научный сотрудник отделения функциональной и лабораторной диагностики Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

E-mail: mag_a@mail.ru.

Лавров Алексей Геннадьевич, канд. мед. наук, руководитель отдела прогноза, планирования и анализа НИР, доцент кафедры медицинской и биологической кибернетики ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России.

Адрес: 634050, г. Томск, ул. Московский тракт, 2.

E-mail: ag@ssmu.ru.

Насрашвили Наталья Всеволодовна, аспирантка отделения сердечной недостаточности Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

E-mail: protonatali@gmail.com.