

## ОГЛЯДИ

---

the heart) and their interpretation. The conclusions about the problems of using the above mentioned techniques in the early stages after death, their expensiveness, time needed, and subjectivity in evaluating the results are presented. A new approach to diagnosing acute coronary insufficiency throughout the period of its emergence and development - a method of polarizing microscopy, which allows us to determine the exact range of laser polarimetric values in this condition, is proposed.

**Key words:** acute coronary insufficiency, methods of diagnosis, forensic examination

*Відомості про автора:*

**Ванчуляк Олег Ярославович** – к. мед.н., доцент кафедри судової медицини та медичного правознавства Буковинського державного медичного університету.

УДК 616-07:061.62

© Л.В.ВЬЮНИЦКАЯ, 2014

*Л.В.Вьюницкая*

# ЛИПОПРОТЕИН-АССОЦИИРОВАННАЯ ФОСФОЛИПАЗА А2 - МАРКЕР НЕСТАБИЛЬНОСТИ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОЙ БЛЯШКИ

Национальная медицинская академия последипломного образования  
имени П.Л.Шупика

**Резюме.** Анализируется возможность использования для реклассификации риска у пациентов из групп со средним и высоким риском сердечно-сосудистых событий нового воспалительного биомаркера липопротеин-ассоциированной фосфолипазы А2 специфичного относительно сосудистого воспаления и информирующего о воспалении в атеросклеротической бляшке и степени ее стабильности.

**Ключевые слова:** фосфолипаза А2, маркер нестабильности, атеросклеротические бляшки.

## ВСТУПЛЕНИЕ

В настоящее время в соответствии с требованиями Adult Treatment Panel III (Третий отчет группы экспертов по выявлению, оценке и лечению гиперхолестеринемии у взрослых в рамках Национальной образовательной программы США по холестерину) для скрининга и мониторинга суммарного кардиоваскулярного риска используются абсолютные величины концентраций в плазме крови ряда липидных фракций: ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, триглицеридов (ТГ), общего холестерина (ОХ) [8].

Определение традиционных факторов риска часто недостаточно для предсказания возникновения сердечно-сосудистых осложнений. Поэтому большое значение имеет изучение новых воспалительных протеинов, занимающих важное место в патогенезе возникновения нестабильности атеросклеротической бляшки (АСБ) [18]. Один из таких белков – липопротеин-ассоциированная фосфолипаза – ЛП-ФЛА2.

ЛП-ФЛА2 – это важный показатель риска ССЗ, применимый для реклассификации риска у пациентов из групп со средним и высоким риском сердечно-сосудистых событий [6].

**ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ**

ЛП-ФЛА2 относится к семейству фосфолипазы A2 и продуцируется моноцитами, тучными клетками, клетками Купфера и Т-лимфоцитами [17]. В плазме 80% ЛП-ФЛА2 связано с липопротеинами низкой плотности, оставшиеся 20% связаны с липопротеинами высокой плотности и липопротеинами очень низкой плотности [9]. ЛП-ФЛА2 играет важную роль в гидролизе окисленных ЛПНП, что ведёт к образованию лизофосфотидилхолина, который является медиатором воспаления и проатерогенным фактором [11].

Основные свойства ЛП-ФЛА2:

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

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 [5]. ЛП-ФЛА2 в высокой концентрации обнаруживается в бляшках, склонных к разрыву, и, судя по всему, именно оттуда ЛП-ФЛА2 попадает в кровотоки. Вначале ЛП-ФЛА2 продуцируется макрофагами, а затем связывается с различными липопротеинами, в том числе, с аполипопротеином В и с липопротеином (а) [3]. Результаты окрашивания тканей коронарных и сонных артерий свидетельствуют о наличии ЛП-ФЛА2 в тонкой фиброзной покрышке бляшек, склонных к разрыву, и об ее отсутствии в бляшках на ранних стадиях их формирования [5,19].

Таким образом, 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 ССЗ, в том числе коронарного атеросклероза, инфаркта миокарда и инсульта [12].

Связь ЛП-ФЛА2 и атеросклероза изучалась в экспериментальных работах. Так, T. Hakkinen и соавт. продемонстрировали, что у кроликов с атеросклеротическим поражением увеличена концентрация ЛП-ФЛА2 в плазме [14]. Исследования на мышах показали, что увеличение концентрации ЛП-ФЛА2 и apoB100 в плазме крови ведет к усилению процессов атерогенеза [13]. В этой же работе показано, что уровень ЛП-ФЛА2 возрастает после моделирования воспалительного процесса у мышей .

Имеется ряд крупных эпидемиологических исследований, в которых изучалась связь возникновения сердечно-сосудистых осложнений с уровнем

## ОГЛЯДИ

---

ЛП-ФЛА2. Так, 557 мужчин и 500 женщин, средний возраст которых составлял 72 года, наблюдались на протяжении 26 лет (The Rancho Bernardo Study). У 228 из них отмечались сердечно-сосудистые события, из которых 38% были фатальными. Повышенный уровень ЛП-ФЛА2 значительно увеличивал точность стратификации риска по сравнению с традиционными факторами риска. Авторы акцентировали внимание на этом результате, так как уровень ХС ЛПНП не прогнозирует развитие ИБС или инсульта у пожилых пациентов [15].

В работе Robins S.J. и соавт. [4] впервые оценивалась прогностическая значимость ЛП-ФЛА2 при отсутствии повышенного уровня ХС ЛПНП (менее 3,0 ммоль/л) в популяции больных с низким ХС ЛПВП (менее 0,8 ммоль/л). Уровень ЛП-ФЛА2 был измерен исходно и на фоне 6-месячного лечения гемфибросилом у 1451 пациента. В тех случаях, когда уровень ЛП-ФЛА2 находился в верхнем квартиле, также отмечался наиболее высокий уровень ХС ЛПНП и наиболее низкий уровень ХС ЛПВП, что сопровождалось увеличением частоты развития инфаркта миокарда, инсульта и смерти от ИБС. Модель пропорциональных рисков Кокса показала, что увеличение концентрации ЛП-ФЛА2 на 1 стандартное отклонение ведёт к увеличению риска развития сердечно-сосудистых осложнений [4]. Результаты проведенных исследований показывают, что ЛП-ФЛА2 может быть использована для стратификации кардиоваскулярного риска.

ЛП-ФЛА2 является как эффективным независимым предиктором риска развития ССЗ и инсульта, так и стабильным прогностическим индикатором риска у мужчин и женщин с уже установленным диагнозом. 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 [2, 10].

Недавно были опубликованы результаты метаанализа 32 проспективных клинических исследований [6]. 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. В отчете содержатся несколько ключевых выводов:

1. Уровни массы и активности ЛП-ФЛА2 ассоциируются 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 непрерывной линейно-логарифмической зависимости;

3. Увеличение степени риска ССЗ, связанное с повышенным уровнем ЛП-ФЛА2 (10% на каждое возрастание уровня ЛП-ФЛА2, равное 1 стандартному 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.

Сегодня считается, 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. V. Nambi и соавт. изучили возможность использования уровней ЛП-ФЛА2 и СРБ для реклассификации пациентов, разделенных на группы с низким, умеренным и высоким риском на основании традиционных риск-факторов [9 16]. 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 ЛПВП 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. После дополнительного тестирования на такие маркеры как 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.

Измерение уровня ЛП-ФЛА2 и использование полученных данных в дополнение к традиционным факторам риска позволяет улучшить прогнозирование риска развития ССЗ.

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 более радикальной коррекции стиля жизни и в гиполипидемической терапии. За клинический порог уровня ЛП-ФЛА2, дающий право на принятие решения о реклассификации риска, принято значение  $\geq 200$  нг/мл. Исследователями одобрено это пороговое значение, основанное на данных, полученных в исследованиях уровня ЛП-ФЛА2 [107 21], показавших заметный рост риска наступления сердечно-сосудистых событий у пациентов с превышением данного порога

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Таким образом, ЛП-ФЛА2 – высокоспецифический маркер васкулярного воспаления [16]. В целом, ЛП-ФЛА2 сегодня рассматривается, как важный сердечно-сосудистый маркер, независимый от традиционных факторов риска (и от hsСРБ) 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, СРБ, отражают наличие системного воспаления. ЛП-ФЛА2 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 [7].

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 [1].

### **Литература**

1. Влияние липидов ЛПНП на активность секреторной фосфолипазы A2 группы IIA / Е. В. Самойлова, А. А. Пиркова, Н. В. Проказова // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 2010. – № 7. – С. 45–47.

2. Липопротеин-ассоциированная фосфолипаза A2 - новая позиция в системе стратификации риска / Д. Н. Нозадзе, А. Е. Семенова, В. И. Каминная [и др.] // Атеросклероз и дислипидемии. – 2011. – № 1. – С. 41–47.

3. Cai H. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress / H. Cai, D. G. Harrison // *Circ. Res.* – 2000. – Vol. 87, № 10. – P. 840–844.

4. Cardiovascular events with increased lipoprotein-associated phospholipase A(2) and low high-density lipoprotein-cholesterol: the Veterans Affairs HDL Intervention Trial / S. J. Robins, D. Collins, J. J. Nelson [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2008. – Vol. 28, № 6. – P. 1172–1178.

5. Coronary artery bypass surgery as treatment for ischemic heart failure: the predictive value of viability assessment with quantitative positron emission tomography for symptomatic and functional outcome / D. Pagano, J. N. Townend, W. A. Littler [et al.] // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 1998. – Vol. 115, № 4. – P. 791–799.

6. Colley K. J. Lipoprotein associated phospholipase A(2): role in atherosclerosis and utility as a biomarker for cardiovascular risk / K. J. Colley, R. L. Wolfert, M. E. Cobble // *EPMA J.* – 2011. – Vol. 2, № 1. – P. 27–38.

7. Colley K. J. Липопротеин-ассоциированная фосфолипаза A2: роль в развитии атеросклероза и пригодность для использования в качестве биомаркера риска сердечно-сосудистых заболеваний / K. J. Colley, R. L. Wolfert, M. E. Cobble // Атеросклероз и дислипидемии. – 2011. – № 3. – С. 30–39.

8. Cheng A. Y. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines / A. Y. Cheng, L. A. Leiter // *Curr. Opin. Cardiol.* – 2006. – Vol. 21, № 4. – P. 400–404.

9. Does Lp-PLA2 determination help predict atherosclerosis and cardiovascular disease? / J. Sertić, B. Skorić, J. Lovrić [et al.] // *Acta Med. Croatica.* – 2010. – Vol. 64, № 4. – P. 237–245.

10. Emerging risk factors for coronary heart disease: a summary of systematic reviews conducted for the U.S. Preventive Services Task Force / M. Helfand, D. I. Buckley, M. Freeman [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 2009. – Vol. 151, № 7. – P. 496–507.

11. Evidence supporting a key role of Lp-PLA2-generated lysophosphatidylcholine in human atherosclerotic plaque inflammation / I. Gonçalves, A. Edsfieldt, N. Y. Ko [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2012. – Vol. 32, № 6. – P. 1505–1512.

12. Imaging atherosclerotic plaque inflammation with [18F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography / J. H. Rudd, E. A. Warburton, T. D. Fryer [et al.] // *Circulation*. – 2002. – Vol. 105, № 23. – P. 2708–2711.

13. Increased plasma non-esterified fatty acids and platelet-activating factor acetylhydrolase are associated with susceptibility to atherosclerosis in mice / U. Singh, S. Zhong, M. Xiong [et al.] // *Clin. Sci.* – 2004. – Vol. 106, № 4. – P. 421–432.

14. Lipoprotein-associated phospholipase A(2), platelet-activating factor acetylhydrolase, is expressed by macrophages in human and rabbit atherosclerotic lesions / T. Häkkinen, J. S. Luoma, M. O. Hiltunen [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 1999. – Vol. 19, № 12. – P. 2909–2917

15. Lipoprotein-associated phospholipase A2 is an independent predictor of incident coronary heart disease in an apparently healthy older population: the Rancho Bernardo Study / L. B. Daniels, G. A. Laughlin, M. J. Sarno [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2008. – Vol. 51, № 9. – P. 913–919.

16. Lipoprotein-associated phospholipase A2 and high-sensitivity C-reactive protein improve the stratification of ischemic stroke risk in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study / V. Nambi, R. C. Hoogeveen, L. Chambless [et al.] // *Stroke*. – 2009. – Vol. 40, № 2. – P. 376–381.

17. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status / B. G. Nordestgaard, M. J. Chapman, K. Ray [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2010. – Vol. 31, № 23. – P. 2844–2853.

18. Lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA2): a review of its role and significance as a cardiovascular biomarker / O. Vittos, B. Toana, A. Vittos, E. Moldoveanu // *Biomarkers*. – 2012. – Vol. 17, № 4. – P. 289–302.

19. Low density lipoprotein cholesterol and coronary microvascular dysfunction in hypercholesterolemia / P. A. Kaufmann, T. Gneocchi-Ruscione, K. P. Schäfers [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2000. – Vol. 36, № 1. – P. 103–109.

20. Virani S. S. The role of lipoprotein-associated phospholipase A2 as a marker for atherosclerosis / S. S. Virani, V. Nambi // *Curr. Atheroscler. Rep.* – 2007. – Vol. 9, № 2. – P. 97–103.

**Л.В. В`юницька**

## **Ліпопротеїн-асоційована фосфоліпаза А2 - маркер нестабільності атеросклеротичної бляшки**

**Національна медична академія післядипломної освіти  
імені П.Л.Шупика**

**Резюме.** Аналізується можливість використання для рекласифікації ризику у пацієнтів із груп з середнім та високим ризиком серцево-судинних подій нового біомаркера запалення ліпопротеїн-асоційованої фосфоліпази А2 специфічного відносно судинного запалення та інформуючого про запалення в атеросклеротичній бляшці і ступеню її стабільності.

**Ключові слова:** фосфоліпаза А2, маркер нестабільності, атеросклеротичні бляшки.

*L.V.Vyunytska*

## **Lipoprotein-associated fosfolipaza A2 - a marker of atherosclerotic plaque instability**

**Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education**

**Summary.** Our research is been analyzing the possibility of using for reclassification risk in patients of groups with moderate and high risk of cardiovascular events new inflammatory biomarker lipoprotein-associated phospholipase A2 specific regarding vascular inflammation and informing about the inflammation in atherosclerotic plaque and its degree of stability.

**Key words:** fosfolipaza A2, marker instability, atherosclerotic plaque.

**Відомості про автора:**

**Вюницька Людмила Василівна** – доцент кафедри клінічної лабораторної діагностики НМАПО імені П.Л.Шупика. Адреса: Київ, вул. Відпочинку, 11.

УДК 616-07:061.62

© Л.В.ВЮНИЦЬКА, Г.Г.ЛУНЬОВА, 2014

*Л.В.Вюницька, Г.Г.Луньова*

## **С-РЕАКТИВНИЙ БІЛОК У ЛАБОРАТОРНІЙ ДІАГНОСТИЦІ Й ОЦІНЦІ РИЗИКУ АТЕРОСКЛЕРОЗУ**

**Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л.Шупика**

**Резюме.** Узагальнені дані літератури щодо доцільності одно маркерної стратифікації ризику атеросклерозу за допомогою визначення рівня високо-чутливого С-реактивного білка навіть при наявності цільових рівнів загального холестеролу та ліпопротеїдів низької щільності.

**Ключові слова:** атеросклероз, С-реактивний білок, запалення, ліпопротеїди низької щільності.

### **ВСТУП**

Відповідно до сучасних концепцій атерогенезу, атеросклероз - це послідовність клітинних і молекулярних реакцій, в основі яких лежить запалення, від початку - етапу появи ліпідних плям, до кінцевого етапу - руйнування атеросклеротичної бляшки й розвитку інфаркту міокарда. Жодна з робіт, присвячених вивченню як патогенезу, так і клінічних проявів атеросклерозу, не обходиться без констатації цього факту. На сьогодні питання про роль системного запалення в прогресуванні атеросклерозу та дестабілізації процесу перебуває в центрі уваги [2]. Якщо раніше вважалося, що ССЗ обумовлені порушеннями метаболізму та транспорту ліпідів, то зараз стало загальноновизнаним - більшу роль в атерогенезі, включаючи ініціацію, розвиток ушкодження судинної стінки, нестабільність атероми й виникнення тромботичних ускладнень, відіграє в'яло протікаюче запалення в стінках судин. Це робить зрозумілим зв'язок між медіаторами запалення й факторами ризику розвитку атеросклерозу.

**Мета.** Вивчити значення С-реактивного білка у лабораторній діагностиці та оцінці ризику атеросклерозу.