

ВЗАИМОСВЯЗЬ ЛИПОПРОТЕИН-АССОЦИИРОВАННОЙ ФОСФОЛИПАЗЫ A2 С КОРОНАРНЫМ И КАРОТИДНЫМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ В КИРГИЗСКОЙ ЭТНИЧЕСКОЙ ГРУППЕ

Полупанов А. Г., Ломтева Ю. Н., Романова Т. А., Джумагулова А. С.

Цель. Изучение ассоциации уровня (массы) липопротеин-ассоциированной фосфолипазы A2 с наличием коронарного и каротидного атеросклероза у больных эссенциальной гипертензией в киргизской этнической группе.

Материал и методы. Обследовано 52 больных эссенциальной гипертензией (ЭГ); средний возраст — 54,9±6,7 лет, в том числе 26 мужчин и 26 женщин. ИБС, верифицированную при проведении нагрузочных проб или коронароангиографии, имели 19 пациентов, атеросклеротическое поражение сонных артерий — 28 больных. Всем больным были проведены следующие обследования: измерение роста, веса и объема талии, измерение АД и ЧСС, а также определение ряда биохимических показателей: уровня фибриногена, сахара, креатинина крови и липидного спектра (уровни общего холестерина, ЛПНП, ЛПВП и триглицеридов). Определение массы ЛП-ФЛА2 проводилось с помощью "PLAC" теста фирмы "DiaDexus" (США) методом иммунотурбодиметрии в формате "ELISA". Дуплексное сканирование сонных артерий проводили на аппарате Sequoia — 512, фирмы "Acuson" (США).

Результаты. Выявлялась прямая корреляционная зависимость уровня ЛП-ФЛА2 с возрастом ($r=0,27$; $p<0,05$), концентрацией ХС-ЛПВП ($r=0,30$; $p<0,05$) и ХС-ЛПНП ($r=0,28$; $p<0,05$) и отрицательная ассоциация с уровнем триглицеридов ($r=-0,28$; $p<0,05$). Существенных гендерных различий по уровню ЛП-ФЛА2 не выявлено ($p>0,05$). Пациенты с ИБС имели более высокий уровень ОХС ($5,64\pm0,97$ ммоль/л против $5,23\pm1,33$ ммоль/л, $p=0,057$), ХС-ЛПНП ($3,63\pm0,89$ ммоль/л против $3,16\pm0,98$ ммоль/л, $p<0,01$), а также массы ЛП-ФЛА2 (296 ± 70 нг/мл против 237 ± 76 нг/мл, $p<0,005$) по сравнению с больными ЭГ без ИБС. При проведении мультифакторного регрессионного анализа оказалось, что только концентрация ЛП-ФЛА2 независимо ассоциировалась с наличием ИБС среди коренного населения республики ($\beta=0,66$; $p<0,001$). Нами не было обнаружено ассоциации уровня ЛП-ФЛА2 с наличием и выраженностью каротидного атеросклероза и толщиной комплекса интима-медия сонных артерий ($p>0,05$).

Заключение. В киргизской этнической группе выявляется ассоциация уровня ЛП-ФЛА2 с наличием ИБС, но не с наличием каротидного атеросклероза.

Российский кардиологический журнал 2014, 11 (115): 51–56

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2014-11-51-56>

Ключевые слова: коронарная болезнь сердца, каротидный атеросклероз, ЛП-ФЛА2.

Национальный центр кардиологии и терапии им. академика М. Миррахимова при МЗ КР, Бишкек, Кыргызская Республика.

Полупанов А. Г.* — д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения артериальных гипертензий, Ломтева Ю. Н. — аспирант отделения артериальных гипертензий, Романова Т. А. — д.м.н., зав. отделением артериальных гипертензий, Джумагулова А. С. — д.м.н., профессор, директор Национального центра.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
polupanov_72@mail.ru

АСБ — атеросклеротическая бляшка, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ЛПВП — липопротеины высокой плотности, ЛПНП — липопротеины низкой плотности, ЛП-ФЛА2 — липопротеин-ассоциированная фосфолипаза A2, ОСА — общая сонная артерия, ОХС — общий холестерин, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТКИМ — толщина комплекса интима-медия, ХС — холестерин, ЭГ — эссенциальная гипертензия.

Рукопись получена 04.10.2013

Рецензия получена 18.11.2013

Принята к публикации 25.11.2014

RELATIONSHIP OF LIPOPROTEIN-ASSOCIATED PHOSPHOLIPASE A2 WITH CORONARY AND CAROTID ATHEROSCLEROSIS IN KIRGIZ ETHNIC GROUP

Polupanov A. G., Lomteva Yu. N., Romanova T. A., Dzhumagulova A. S.

Aim. To study the association of the level (mass) of lipoprotein-associated phospholipase A2 with coronary and carotid atherosclerosis in the patients with essential arterial hypertension in Kirgiz ethnic group.

Material and methods. Totally 52 patients studied with arterial hypertension (AH); mean age — 54,9±6,7, of those 26 men and 26 women. CHD, confirmed by exercise tests or coronary arteriography, had 19 patients, atherosclerosis of carotid arteries — 28. All patients underwent height measurement, weight and waist circumference, BP and HR measurement, also measurement of some biochemical values: fibrinogene level, sugar, creatinine of the blood and lipid profile (levels of total cholesterol, LDL, HDL and triglycerides). Measurement of LP-PLA2 was done using "PLAC" test by "DiaDexus" (USA) with immunoturbidimetry method "ELISA". Duplex scanning of carotid arteries was done with Sequoia-512 by "Acuson" (USA).

Results. There was direct correlation of LP-PLA2 correlation with the age ($r=0,27$; $p<0,05$), HDL concentration ($r=0,30$; $p<0,05$) and LDL ($r=0,28$; $p<0,05$) and negative association with triglycerides ($r=-0,28$; $p<0,05$). Significant differences by gender in LP-PLA2 were not found ($p>0,05$). Patients with CHD had higher level of

total cholesterol ($5,64\pm0,97$ mmol/l vs. $5,23\pm1,33$ mmol/l, $p=0,057$), LDL ($3,63\pm0,89$ mmol/l vs. $3,16\pm0,98$ mmol/l, $p<0,01$), and the mass of LP-PLA2 (296 ± 70 ng/ml vs. 237 ± 76 ng/ml, $p<0,005$) comparing to the patients with EH and CHD. In multifactorial regression analysis it was shown that only concentration of LP-PLA2 independently associated with CHD among native inhabitants of the Republic ($\beta=0,66$; $p<0,001$). We did not found association of LP-PLA2 with presence and prominence of carotid atherosclerosis and carotid intima-media thickness ($p>0,05$).

Conclusion. In Kirgiz ethnic group there is association of LP-PLA2 with CHD, but not with carotid atherosclerosis.

Russ J Cardiol 2014, 11 (115): 51–56

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2014-11-51-56>

Key words: coronary heart disease, carotid atherosclerosis, LP-PLA2.

National Centre for Cardiology and Therapy n.a. Academician M. Mirrakhimov of the Ministry of Health of Kirgiz Republic, Bishkek, Kirgiz Republic.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются ведущей причиной смертности населения во всем мире. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) ежегодно в мире от ССЗ умирает 17,5 млн. человек, что составляет около 30% в структуре всех причин смертности [1]. Основными ССЗ, определяющими смертность населения, являются коронарная болезнь сердца (ИБС), включая инфаркт миокарда (ИМ) и мозговой инсульт.

Смертность от ССЗ напрямую связана с распространением факторов риска. Хотя традиционные факторы риска развития ИБС и мозгового инсульта хорошо известны, однако они позволяют прогнозировать течение заболевания не у всех больных. У 10-20% больных с ИБС факторы риска отсутствуют, в 35% случаев у умерших больных с ИБС уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) находится в пределах нормальных значений [2]. Многообещающим в прогнозировании риска развития ИБС и мозгового инсульта является использование новых воспалительных маркеров, занимающих важное место в патогенезе возникновения нестабильности атеросклеротической бляшки (АСБ). Одним из таких белков является липопротеин-ассоциированная фосфолипаза А2 (ЛП-ФЛА2), которая специфична в отношении сосудистого воспаления и свидетельствует о нестабильности АСБ [3]. Этот фермент относится к семейству фосфолипазы А2 и продуцируется моноцитами, тучными клетками, клетками Купфера и Т-лимфоцитами. В плазме 80% ЛП-ФЛА2 связано с ЛПНП, оставшиеся 20% связаны с липопротеинами высокой плотности (ЛПВП) и ЛПОНП [4].

ЛП-ФЛА2 гидролизует фосфолипиды на поверхности окисленных ЛПНП в субэндотелиальном пространстве. Гидролизу подвергается центральная эфирная связь фосфолипидов, в результате чего образуются окисленные жирные кислоты и лизофосфатидилхолин, который является медиатором воспаления и проатерогенным фактором. Лизофосфатидилхолин — сильный хемоаттрактант для макрофагов и Т-лимфоцитов, он индуцирует миграцию гладкомышечных клеток, нарушает функцию эндотелия и стимулирует экспрессию молекул адгезии и цитокинов [5].

Приводятся многочисленные доказательства того, что повышенный уровень ЛП-ФЛА2 в плазме независимо ассоциируется с риском возникновения ИБС и ишемического инсульта. Недавно были опубликованы результаты мета-анализа 32 проспективных клинических исследований, согласно результатам которых уровни ЛП-ФЛА2 значимо связаны с риском ССЗ по типу непрерывной линейно-логарифмической зависимости [6]. В то же время не всем авторам удается выявить ассоциацию уровней ЛП-ФЛА2 с развитием атеросклероза каротидных артерий [7, 8], что может свидетельствовать о наличии расовых различий в реализации данной связи.

Целью исследования явилось изучение ассоциации уровня (массы) липопротеин-ассоциированной фосфо-

липазы А2 с наличием коронарного и каротидного атеросклероза у больных эссенциальной гипертензией.

Материал и методы

Обследовано 52 больных эссенциальной гипертензией (ЭГ); средний возраст — $54,9 \pm 6,7$ лет, в том числе 26 мужчин и 26 женщин. В зависимости от наличия ИБС все пациенты были разделены на 2 группы. В 1-ю группу вошли 19 пациентов с ИБС, верифицированной при проведении нагрузочных проб или коронароангиографии, во 2-ю группу — 33 пациента без ИБС. Для изучения влияния уровня ЛП-ФЛА2 на развитие каротидного атеросклероза больные также были разделены на 2 группы: в группу А вошли 28 больных с наличием атеросклеротического поражения сонных артерий, в группу Б — 24 пациента без признаков атеросклероза.

Критериями исключения из исследования явились пациенты со вторичными формами артериальной гипертензии, перенесшие инфаркт миокарда или эпизод нестабильной стенокардии менее, чем за 6 месяцев до включения в исследование, имеющие высокий функциональный класс сердечной недостаточности (ФК III-IV NYHA), печеночную или почечную недостаточность, онкологические заболевания.

Клинико-биохимические измерения. Всем больным были проведены следующие обследования: измерение роста, веса и объема талии, измерение АД и ЧСС, а также определение ряда биохимических показателей: уровня фибриногена, сахара, креатинина крови и липидного спектра (уровни общего холестерина, ЛПНП, ЛПВП и триглицеридов).

АД измерялось на обеих руках по методу Короткова с помощью анероидного сфигмоманометра в положении испытуемого сидя, придерживаясь общепринятых правил измерения давления (ВОЗ, 1986). Для оценки избыточной массы тела проводили измерение роста с помощью ростомера и взвешивание на весах. Рассчитывали индекс Кетле: $\text{вес(кг)}/\text{рост(м)}^2$. Для выявления лиц с абдоминальным ожирением измеряли окружность талии на уровне середины расстояния между реберной дугой и гребнем подвздошной кости. При окружности талии более 94 см у мужчин и более 80 см у женщин диагностировали абдоминальное ожирение. Кровь для исследования брали из локтевой вены в положении сидя утром натощак после 12-ти часового ночного перерыва в приеме пищи. Содержание сахара, общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ) и холестерина ЛПВП определяли на биохимическом анализаторе Sinhron CX4-DELTA фирмы “Beckman” (США). Концентрацию холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) вычисляли по формуле Friedewald W.T (1972): $\text{ЛПНП} = \text{ОХ} - (\text{ТГ}/2,2) - \text{ЛПВП}$.

Определение концентрации ЛП-ФЛА2. Определение концентрации ЛП-ФЛА2 проводилось с помощью “PLAC” теста фирмы “DiaDexus” (США) методом иммунотурбидиметрии в формате “ELISA”.

Дуплексное сканирование сонных артерий. Состояние сонных артерий исследовали на аппарате Sequoia — 512, фирмы “Acuson” (США). Общую сонную артерию сканировали в продольном сечении с помощью линейного датчика с частотой 7,5 мГц, изображение синхронизировалось с зубцом R на ЭКГ и записывалось на видеопленку с помощью BM Sony SVNS. При дуплексном сканировании каротидного бассейна исследовались бифуркация брахиоцефального ствола, дистальный, средний и проксимальный отделы общей сонной артерии (ОСА), бифуркация ОСА и проксимальная треть внутренней СА и наружной СА справа и слева.

Толщина комплекса “интима-медия” (ТКИМ) измерялась в средней трети по задней стенке ОСА в местах, свободных от атеросклеротических бляшек, как расстояние от внутренней границы между просветом артерии и интимой до границы между медией и адвентицией.

При наличии атеросклеротического поражения ТКИМ мах составлял поперечный размер атеросклеротической бляшки, ТКИМ и липидные депозиты. При наличии множественного поражения учитывался размер бляшки, имеющей наибольший поперечный размер. Атеросклеротической бляшкой считалось локальное увеличение ТКИМ более 0,11 см. Степень стенозирования сосуда определяли исходя из соотношения диаметра артерии в зоне максимального сужения к диаметру “референтного” сегмента сосуда, в качестве которого выступал предполагаемый/должный диаметр СА на уровне максимального сужения (критерии рандомизированного исследования European Carotid Trialists (ECST), 1991).

Статистический анализ. Статистическая обработка полученных данных проводилась при помощи программы STATISTICA 6.0 и пакета стандартных статистических программ. Нормальность распределения определялась по критериям Шапиро-Уилка и Лилефорса. Результаты исследования представлены в виде $M \pm SD$. Достоверность различий между группами определяли с помощью непараметрических критериев Манна-Уитни и Колмогорова-Смирнова, а также параметрического t-критерия Стьюдента. Изучение взаимосвязи между показателями проводилось с помощью корреляционного анализа с вычислением коэффициента корреляции Спирмена (r). Для оценки прогностической значимости метаболических факторов и ЛП-ФЛА2 в развитии коронарного и каротидного атеросклероза применялся многофакторный регрессионный анализ с пошаговым включением в модель. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Анализ ассоциации массы ЛП-ФЛА2 с метаболическими факторами у больных ЭГ

Распределение концентрации ЛП-ФЛА2 среди обследованных нами больных не отличалось от нор-

Таблица 1

Уровень ЛП-ФЛА2 и метаболических показателей у больных с/без коронарной болезни сердца

Параметр	1-я группа (ИБС+)	2-я группа (ИБС-)	p
Число пациентов	19	33	-
Возраст, лет	56,8±5,0	53,5±7,2	нд
САД, мм рт.ст.	155±21	156±18	нд
ДАД, мм рт.ст.	96±14	96±11	нд
ИМТ, кг/м ²	29,9±4,0	30,6±4,0	нд
ОТ, см	102,3±10,0	101,3±8,5	нд
Сахар, ммоль/л	5,34±1,07	5,03±0,78	нд
ОХС, ммоль/л	5,64±0,97	5,23±1,33	=0,057
ХС-ЛПНП, ммоль/л	3,63±0,89	3,16±0,98	<0,01
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,04±0,33	0,89±0,26	нд
ТГ, ммоль/л	2,01±1,08	2,07±1,07	нд
ЛП-ФЛА2, нг/мл	296±70	237±76	<0,005
Фибриноген, мг/л	4423±1473	4124±1080	нд
Прием статинов, n	1 (5,3%)	-	нд

Сокращения: ИМТ — индекс массы тела, ОТ — объем талии, ОХС — общий холестерин, ТГ — триглицериды, нд — различия недостоверны.

мального. Средний уровень ЛП-ФЛА2 в обследованной группе составил 258 нг/мл, при этом отмечался значительный размах значений данного показателя: значения 10-й и 90-й перцентили составили 162 нг/мл и 366 нг/мл соответственно.

Нами была выявлена тенденция к увеличению массы ЛП-ФЛА2 с возрастом, однако различия в зависимости от возраста не достигали уровня статистической значимости: 241±93 нг/мл до 56 лет (медиана распределения по возрасту) и 272±80 нг/мл старше 56 лет (различия недостоверны). В то же время различий по массе ЛП-ФЛА2 в зависимости от пола не отмечалось (257±82 нг/мл у женщин и 259±76 нг/мл у мужчин, различия недостоверны).

При проведении корреляционного анализа оказалось, что в общей группе больных ЭГ выявлялась прямая корреляционная зависимость уровня ЛП-ФЛА2 с возрастом ($r=0,27$; $p<0,05$), концентрацией ХС-ЛПВП ($r=0,30$; $p<0,05$) и ХС-ЛПНП ($r=0,28$; $p<0,05$) и отрицательная ассоциация с уровнем триглицеридов ($r=-0,28$; $p<0,05$). Взаимосвязи уровня ЛП-ФЛА2 с индексом массы тела, объемом талии, уровнями САД и ДАД, сахара крови и фибриногеном не были выявлены ($p>0,05$).

Содержание (концентрация) ЛП-ФЛА2 у больных ЭГ с/без коронарной болезни сердца

Группы больных с/без ИБС существенно не различались по полу и возрасту. В выделенных группах пациентов не было выявлено существенных различий по индексу массы тела, уровню систолического и диастолического АД, объема талии, уровням сахара и фибриногена, ХС-ЛПНП и триглицеридов (табл. 1). В то же время пациенты с ИБС имели более высокий уровень ОХС ($5,64 \pm 0,97$ ммоль/л против

Таблица 2

Уровень ЛП-ФЛА2 и метаболических показателей у больных с/без атеросклероза сонных артерий

Параметр	Группа А (АС+)	группа В (АС-)	p
Число пациентов	28	24	-
Возраст, лет	56,0±6,0	53,2±7,1	нд
САД, мм рт.ст.	156±20	155±18	нд
ДАД, мм рт.ст.	97±13	95±11	нд
ИМТ, кг/м ²	29,6±3,8	31,2±4,1	нд
ОТ, см	101,3±8,2	102,1±10,0	нд
Сахар, ммоль/л	5,19±0,84	5,08±0,98	нд
ОХС, ммоль/л	5,40±1,10	5,35±1,35	нд
ХС-ЛПНП, ммоль/л	3,50±0,88	3,15±1,04	нд
ХС-ЛПВП, ммоль/л	0,93±0,22	0,95±0,37	нд
ТГ, ммоль/л	2,03±1,04	2,07±1,11	нд
ЛП-ФЛА2, нг/мл	263±77	252±81	нд
Фибриноген, мг/л	426±1378	4195±1067	нд

Сокращения: АС — атеросклероз сонных артерий, ИМТ — индекс массы тела, ОТ — объем талии, ОХС — общий холестерин, ТГ — триглицериды, нд — различия недостоверны.

5,23±1,33 ммоль/л, $p=0,057$) и ХС-ЛПНП (3,63±0,89 ммоль/л против 3,16±0,98 ммоль/л, $p<0,01$) по сравнению с больными ЭГ без ИБС.

При анализе уровней ЛП-ФЛА2 оказалось, что в киргизской этнической группе у больных с ИБС концентрация ЛП-ФЛА2, составив 296±70 нг/мл, существенно превышала значения аналогичного показателя в группе больных ЭГ без признаков коронарного атеросклероза (237±76 нг/мл, $p<0,005$).

При проведении мультифакторного регрессионного анализа с пошаговым включением в модель, в которую в качестве независимых переменных вошли возраст, индекс массы тела, уровни САД и ДАД, величина объема талии, уровни сахара, ОХС, ТГ, ХС-ЛПНП, ХС-ЛПВП, фибриногена и концентрация ЛП-ФЛА2, оказалось, что только концентрация ЛП-ФЛА2 независимо ассоциирована с наличием ИБС среди коренного населения республики ($\beta=0,66$; $p<0,001$).

Содержание (концентрация) ЛП-ФЛА2 у больных ЭГ с/без каротидного атеросклероза

Как следует из данных, представленных в таблице 2, группы больных с/без атеросклероза сонных артерий существенно не различались по полу и возрасту. В выделенных группах пациентов не было выявлено существенных различий по индексу массы тела, уровню систолического и диастолического АД, объему талии, уровням сахара и фибриногена, общего ХС, ХС-ЛПНП и триглицеридов. Обращает на себя внимание несколько более высокий уровень ХС-ЛПНП в группе пациентов с каротидным атеросклерозом (3,50±0,88 ммоль/л против 3,15±1,04 ммоль/л), однако межгрупповые различия не достигали уровня статистической значимости ($p>0,05$).

При анализе уровней ЛП-ФЛА2 оказалось, что у больных с атеросклерозом сонных артерий и ИБС

концентрация ЛП-ФЛА2, составив 263±77 нг/мл, существенно не отличалась от значений аналогичного показателя в группе больных ЭГ без каротидного атеросклероза (252±81 нг/мл, $p>0,05$). Кроме того, нами не выявлено корреляционной взаимосвязи между уровнем ЛП-ФЛА2 и ТКМ в систолу и диастолу ($p>0,05$).

Обсуждение

Проведенные к настоящему времени исследования позволяют считать, что атеросклероз является заболеванием, в патогенезе которого важную роль играет воспаление в сосудистой стенке. Воспаление создает в субэндотелиальном пространстве токсическую среду, стимулирующую рост АСБ, способствующую её дестабилизации, что в конечном итоге приводит к разрыву бляшки и закупорке просвета артерии. Клиническим последствием усиления воспаления внутри АСБ является возрастание риска возникновения сердечно-сосудистых событий.

Лп-ФЛА2 — это специфичный в отношении сосудистого воспаления новый биомаркер, который информирует о воспалении АСБ и степени ее стабильности. В плазме 80% ЛП-ФЛА2 связано с ЛПНП, 10-15% связаны с липопротеинами высокой плотности (ЛПВП) и 5-10% циркулируют в составе липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) [4]. Поскольку циркулирующие уровни ЛП-ФЛА2 зависят от концентрации ее основного транспортера (ЛПНП) значимая взаимосвязь между этими показателями отмечена во многих исследованиях [9, 10]. В нашем исследовании также была выявлена значимая ассоциация между уровнем ЛП-ФЛА2 и содержанием ХС-ЛПНП ($r=0,28$; $p<0,05$). Также в обследованной группе выявлялась ассоциация массы ЛП-ФЛА2 с уровнем ХС-ЛПВП, ТГ и возрастом, что отмечалось многими авторами.

Увеличение уровня Лп-ФЛА2 в сыворотке крови свидетельствует о наличии АСБ, склонной к разрыву и, согласно результатам проведенных исследований, коррелирует с риском развития ССЗ, в том числе ИБС и цереброваскулярных заболеваний.

В частности, Caslake MJ, et al. [9] оценивали уровень ЛП-ФЛА2 в клиническом исследовании, включившем 148 мужчин: 48 — с ангиографически доказанной ИБС, 46 перенесли инфаркт миокарда за год до исследования. Группу контроля составили 54 здоровых человека сопоставимых по возрасту. Значимое увеличение уровней ЛП-ФЛА2 обнаружено у пациентов с ангиографически доказанной ИБС по сравнению с контролем. Обычная линейная множественная регрессионная модель подтвердила, что увеличение уровня ЛП-ФЛА2 у пациентов с ИБС было независимым от ЛПНП и других факторов риска, включая курение и уровень АД.

При анализе связи ЛП-ФЛА2 с коронарным и аортальным атеросклерозом у 2171 пациента в большом популяционном исследовании (Dallas Heart Study) выявлено, что уровень (но не активность) ЛП-ФЛА2

выше у пациентов обоих полов, если у них диагностирован коронарный атеросклероз [11]. Данные о позитивной взаимосвязи уровня и активности ЛП-ФЛА2 с развитием ИБС, в том числе инфаркта миокарда, и смертности от нее получены в рамках исследования ARIC [12], исследовании Persson M, et al. [13] и ряде других.

В то же время некоторые авторы не смогли выявить взаимосвязи между уровнем или активностью ЛП-ФЛА2 с развитием сердечно-сосудистых заболеваний. В частности, об этом сообщают Oldgren J, et al. [14], которыми в исследовании GUSTO IV не удалось обнаружить ассоциации между уровнем ЛП-ФЛА2 и риском сердечно-сосудистых событий, включая мозговой инсульт, в течение 1 года проспективного наблюдения. Аналогичные результаты были получены в исследовании PROVE IT-TIMI 22, в котором также не было выявлено взаимосвязи активности ЛП-ФЛА2 и риском развития ССЗ [15]. Muzzio ML, et al. [16] в исследовании случай-контроль не выявили различий в уровне ЛП-ФЛА2 в группах больных с/без ИБС.

Согласно результатам нашего исследования, в киргизской этнической группе у больных с ИБС концентрация ЛП-ФЛА2 существенно превышала значения аналогичного показателя в группе больных ЭГ без признаков коронарного. При этом при проведении мультифакторного регрессионного анализа с пошаговым включением в модель оказалось, что только концентрация ЛП-ФЛА2 независимо ассоциировалась с наличием ИБС среди коренного населения республики. Отсутствие взаимосвязи ИБС с липидными показателями и гемодинамическим фактором в нашем исследовании, вероятно, связано с однородностью обследованной группы пациентов (все больные имели АГ и 2-3 фактора риска ССЗ).

Более неоднозначные результаты получены в отношении ассоциации уровня и активности ЛП-ФЛА2 с развитием атеросклероза сонных артерий. Так, Yamamoto I, et al [17] выявили тесную связь ТКМ с уровнем ЛП-ФЛА2 и наличием мутантного аллеля G994T в группе японских диабетических пациентов. Kardys I, et al. [18] в рамках Роттердамского исследования выявили взаимосвязь толщины ТКМ сонных

артерий и наличием атеросклероза любой локализации с активностью ЛП-ФЛА2 среди лиц старше 55 лет. Однако после коррекции на липидные показатели данная ассоциация ослаблялась и даже исчезала. В популяционном исследовании Persson M, et al. [13], включавшем более 8,5 тыс. участников, также была обнаружена взаимосвязь уровня и активности ЛП-ФЛА2 с ТКМ сонных артерий. При этом, по данным авторов, только 20-35% вариаций ТКМ определялись влиянием повышенной массы ЛП-ФЛА2.

С другой стороны, в ряде исследований не было обнаружено ассоциации между атеросклерозом каротидных артерий и уровнем ЛП-ФЛА2. В частности, Kiortsis DN, et al. [8] не выявили различий в активности ЛП-ФЛА2 в подгруппах с ТКМ <0,7 мм и >0,7 мм среди пациентов с гиперлипидемией. Campo S, et al. [7] не получили достоверных различий в уровне ЛП-ФЛА2, а также частоте полиморфных вариантов гена ЛП-ФЛА2 у больных с/без атеросклероза сонных артерий. Garg PK, et al. [19] приводят сходные данные, при этом отмечая отсутствие ассоциации массы и активности ЛП-ФЛА2 с величиной поток-зависимой дилатации плечевой артерии при пробе с реактивной гиперемией.

Нами также не было выявлено ассоциации уровня ЛП-ФЛА2 с наличием атеросклероза и ТКМ сонных артерий у больных ЭГ в киргизской этнической группе. По-видимому, в обследованной группе ЛП-ФЛА2 больше ассоциируется с развитием коронарного, нежели каротидного атеросклероза и влияет на клиническую картину, не столько стимулируя атерогенез, сколько вызывая нестабильность атеросклеротической бляшки.

Ограничения исследования. Наше исследование имеет некоторые значимые ограничения: прежде всего, по причине ретроспективного анализа, что не позволяет оценить влияние динамики метаболических факторов риска и ЛП-ФЛА2 на возникновение ИБС и каротидного атеросклероза. Во-вторых, отсутствует контрольная группа, состоящая из здоровых лиц, а небольшая численность основной группы затрудняет сопоставление данных.

Литература

- Lazzini A, Lazzini S. Cardiovascular disease: an economical perspective. *Curr. Pharm. Des.* 2009; 15, 10:1142-56.
- Khot UN, Khot MB, Bajzer CT, et al. Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease. *JAMA.* 2003; 290(7): 898-904.
- McMacphree CH. Lipoprotein-associated phospholipase A2: a potential new risk factor for coronary artery disease and a therapeutic target. *Curr Opin Pharmacol* 2001; 1: 121-5.
- Caslake MJ, Packard CJ. Lipoprotein-associated phospholipase A2 as a biomarker for coronary disease and stroke. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* 2005 Oct; 2(10): 529-35.
- Quinn MT, Parthasarathy S, Steinberg D. Lysophosphatidylcholine: a chemotactic factor for human monocytes and its potential role in atherogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1988; 85(8): 2805-9.
- Thompson A, Gao P, Orfei L, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A(2) and risk of coronary disease, stroke, and mortality: collaborative analysis of 32 prospective studies. *Lancet* 2010 May 1; 375(9725): 1536-44.
- Campo S, Sardo MA, Bitto A, et al. Platelet-activating factor acetylhydrolase is not associated with carotid intima-media thickness in hypercholesterolemic Sicilian individuals. *Clin Chem.* 2004 Nov; 50(11): 2077-82.
- Kiortsis DN, Tsouli S, Lourida ES, et al. Lack of association between carotid intima-media thickness and PAF-acetylhydrolase mass and activity in patients with primary hyperlipidemia. *Angiology.* 2005 Jul-Aug; 56(4): 451-8.
- Caslake MJ, Packard CJ, Suckling KE, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A(2), platelet-activating factor acetylhydrolase: a potential new risk factor for coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2000; 150(2): 413-9.
- Singh U, Zhong S, Xiong M, et al. Increased plasma non-esterified fatty acids and platelet-activating factor acetylhydrolase are associated with susceptibility to atherosclerosis in mice. *Clin Sci (Lond)* 2004; 106(4): 421-32.
- Brilakis ES, Khera A, Saeed B, et al. Association of Lipoprotein-associated Phospholipase A2 mass and activity with coronary and aortic atherosclerosis: finding from the Dallas Heart Study. *Clin Chem* 2008; 54(12): 1975-81.

12. Ballantyne CM, Hoogeveen RC, Bang H, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2, high-sensitivity C-reactive protein, and risk for incident coronary heart disease in middle-aged men and women in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation* 2004; 109(7): 837-42.
13. Persson M, Hedblad B, Nelson JJ, et al. Elevated Lp-PLA2 levels add prognostic information to the metabolic syndrome on incidence of cardiovascular events among middle-aged nondiabetic subjects *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007 Jun; 27(6): 1411-6.
14. Oldgren J, James SK, Siegbahn A, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 does not predict mortality or new ischaemic events in acute coronary syndrome patients. *Eur Heart J* 2007 Mar; 28(6): 699-704.
15. O'Donoghue M, Morrow DA, Sabatine MS, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 and its association with cardiovascular outcomes in patients with acute coronary syndromes in the PROVE IT-TIMI 22 (PRavastatin Or atorVastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis In Myocardial Infarction) trial. *Circulation* 2006; 113(14): 1745-52.
16. Muzzio ML, Miksztowicz V, Brites F, et al. Metalloproteases 2 and 9, Lp-PLA(2) and lipoprotein profile in coronary patients. *Arch Med Res.* 2009; 40(1): 48-53
17. Yamamoto I, Fujitsu J, Nohnen S, et al. Association of plasma PAF acetylhydrolase gene polymorphism with IMT of carotid arteries in Japanese type 2 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract.* 2003 Mar; 59(3): 219-24.
18. Kardys I, Oei HH, van der Meer IM, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 and measures of extracoronary atherosclerosis: the Rotterdam Study. *Thromb Vasc Biol.* 2006 Mar; 26(3): 631-6.
19. Garg PK, McClelland RL, Jenny NS, et al. Association of lipoprotein-associated phospholipase A(2) and endothelial function in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Vasc Med.* 2011 Aug; 16(4): 247-52.

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова
Pirogov Russian National Research Medical University

X Международная (XIX Всероссийская)

Пироговская научная медицинская конференция студентов и молодых ученых
X International (XIX Russian) Scientific Conference of Students and Young Researchers Named After Pirogov

<http://pirogovka.rsmu.ru>

Адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

sno.rnrmu@gmail.com

ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО

Молодежное научное общество Российского Национального Исследовательского Медицинского Университета (РНИМУ) имени Н. И. Пирогова приглашает студентов и молодых ученых до 35 лет принять участие в работе X Международной (XIX Всероссийской) Пироговской научной медицинской конференции, которая состоится в Москве 19 марта 2015 года.

Тезис научных работ будут опубликованы в специальном выпуске журнала "Вестник РГМУ", имеющего аттестацию ВАК. Электронная версия журнала будет размещена на сайте конференции. Подробную информацию вы можете получить на сайте <http://pirogovka.rsmu.ru> или по электронной почте sno.rnrmu@gmail.com.

СЕКЦИИ КОНФЕРЕНЦИИ

"Акушерство и гинекология"
"Внутренние болезни"
"Общая хирургия"
"Детская хирургия"
"Общественное здоровье, экономика здравоохранения и гуманитарные науки"

"Медицинская психология и психиатрия"
"Педиатрия и неонатология"
"Сердечно-сосудистая хирургия"
"Медицинские нанобиотехнологии, молекулярная биология и генетика"
"Медико-биологические проблемы"
"Фармация"

Формы участия в конференции:

1. Только публикация тезисов
2. Публикация тезисов и устный доклад
3. Публикация тезисов и стендовый доклад (постер)

Для подачи тезисов и участия в конференции необходимо в срок до 01 января 2015 года пройти электронную регистрацию:

1. Наберите в командной строке Вашего Интернет-браузера адрес <http://pirogovka.rsmu.ru>
2. Выберите раздел [Оформление заявки] -> [Ваша секция] -> [Регистрационная форма]
3. Заполните все поля в соответствии с подсказками и нажмите [Отправить]
4. В течение суток Вы получите подтверждение по электронной почте, что Ваши тезисы получены и направлены на рассмотрение.

ТЕЗИСЫ, ОТПРАВЛЕННЫЕ НЕ ЧЕРЕЗ САЙТ КОНФЕРЕНЦИИ, ЛИБО ПОЗДНЕЕ 01.01.2015 К РАССМОТРЕНИЮ ПРИНИМАТЬСЯ НЕ БУДУТ
С уважением, Оргкомитет конференции.