

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

ЛИПОПРОТЕИН-АССОЦИИРОВАННАЯ ФОСФОЛИПАЗА А₂ В СТРАТИФИКАЦИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА ПОСЛЕ КОРОНАРНОГО СТЕНТИРОВАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА: КАКОЙ ПОРОГ РЕШАЮЩЕГО ПРАВИЛА ВЫБРАТЬ?

Тепляков А.Т.¹, Кузнецова А.В.¹, Протопопова Н.В.¹, Андриянова А.В.¹, Сулова Т.Е.¹, Насанова О.Н.¹, Калюжин В.В.²

¹ НИИ кардиологии, г. Томск

² Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

РЕЗЮМЕ

Цель исследования – определить апостериорную вероятность неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ССС) после планового чрескожного коронарного вмешательства у больных ишемической болезнью сердца (ИБС), сочетающейся с сахарным диабетом 2-го типа (СД-2), при высоком уровне липопротеин-ассоциированной фосфолипазы А₂ (Лп-ФЛА₂) в сыворотке крови, а также оптимальное значение точки разделения для этого предиктора, превышение которого позволяет точно идентифицировать высокий риск ССС.

Материал и методы. В 12-месячное когортное обсервационное исследование были включены 60 пациентов (78% мужчин и 22% женщин) с ИБС, ассоциированной с СД-2. Возраст больных варьировал 48 до 78 лет. У всех пациентов установлены клинические и ангиографические показания к проведению планового чрескожного коронарного вмешательства. В начале исследования наряду с традиционными методами диагностики, принятыми в специализированной кардиологической клинике, был проведен анализ состояния углеводного и липидного обмена, а также провоспалительного статуса, в том числе оценка уровня Лп-ФЛА₂ в сыворотке крови иммуноферментным методом. В конце исследования давали оценку отдаленным результатам лечения. Учитывались следующие конечные точки: смерть от ССС, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальное острое нарушение мозгового кровообращения, коронарная реваскуляризация (хирургическая, эндоваскулярная) в связи с рестенозированием первично имплантированного стента или стенозированием нативных коронарных артерий, рецидивы стенокардии.

Результаты. Установлена связь неблагоприятных ССС после планового чрескожного коронарного вмешательства у больных ИБС, ассоциированной с СД-2, с высоким уровнем Лп-ФЛА₂ в сыворотке крови. Варьирование порога решающего правила на характеристической кривой позволило принять за точку разделения значение концентрации Лп-ФЛА₂, составляющее 983 нг/мл. Точность бинарной классификации (определение апостериорной вероятности неблагоприятных ССС) при принятии такой точки разделения характеризовалась чувствительностью 80% и специфичностью 100%.

Заключение. Повышение уровня Лп-ФЛА₂ в сыворотке крови можно рассматривать в качестве предиктора неблагоприятных ССС после планового чрескожного коронарного вмешательства у больных ИБС, ассоциированной с СД-2.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет 2-го типа, чрескожное коронарное вмешательство, воспаление, липопротеин-ассоциированная фосфолипаза А₂, прогноз.

Введение

Липопротеин-ассоциированная фосфолипаза А₂ (Лп-ФЛА₂) относится к семейству фосфолипаз А₂ и рассматривается в качестве потенциального предиктора нестабильности атеросклеротической бляшки [1–5]. Известно, что Лп-ФЛА₂, продуцируемая моноцитами, тучными клетками, клетками Купфера и Т-

✉ Калюжин Вадим Витальевич, тел. 8-906-959-3018; e-mail: kalyuzhinvv@mail.ru

лимфоцитами, осуществляет гидролиз фосфолипидов окисленных липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) с образованием лизофосфатидилхолина и окисленных свободных жирных кислот, являющихся медиаторами воспаления и играющих важную роль в развитии атеросклероза [6]. Поскольку роль воспаления (системного и, что более важно, внутрисосудистого) в механизмах развития и прогрессирования коронарной болезни не подвергается сомнению [7, 8], факт ассоциации инкремента уровня Лп-ФЛА2 с повышенным риском развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) [1–3] не кажется парадоксальным.

Установлено, что повышение уровня Лп-ФЛА2 сопряжено с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ИБС [1–3]. Так, в ряде клинических исследований показано, что профицит Лп-ФЛА2 в крови может учитываться не только в качестве маркера внутрисосудистого воспаления, но и как предиктор высокого риска неблагоприятных коронарных событий и сердечно-сосудистой смертности, в частности, в общей популяции больных ИБС после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ), у лиц, страдающих сахарным диабетом 2-го типа (СД-2), у пациентов, перенесших трансплантацию сердца, и у пожилых людей [3–5, 9, 10]. В последнее время Лп-ФЛА2 позиционируется как новая мишень для терапии статинами, к числу плейотропных эффектов которых относится антифлогистический [5, 11–13]. 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, не определены.

Цель исследования – определить апостериорную вероятность неблагоприятных сердечно-сосудистых событий после планового чрескожного коронарного вмешательства у больных ИБС, ассоциированной с СД-2, при высоком уровне Лп-ФЛА2 в сыворотке крови, а также оптимальное значение точки разделения для этого предиктора, превышение которого позволяет точно идентифицировать высокий риск сердечно-сосудистых событий.

Материал и методы

В 12-месячное когортное наблюдательное исследование были включены 60 пациентов (78% мужчин и 22% женщин) с ИБС, ассоциированной с СД-2. Возраст больных варьировал от 48 до 78 лет. В соответствии с протоколом исследования (одобрен локальным этическим комитетом НИИ кардиологии (г. Томск)) критериями включения являлись: подтвержденный

диагноз ИБС с ангиографическими и клиническими показаниями к проведению чрескожного коронарного вмешательства; отсутствие возможности выполнения хирургической реваскуляризации при наличии показаний к ее проведению; наличие СД-2 без тяжелых проявлений микроангиопатии и нейропатии, а также иных, кроме ИБС, признаков диабетической макроангиопатии; информированное согласие на участие в исследовании. Критериями исключения из исследования являлись: острый коронарный синдром; ИМ давностью менее 6 мес; семейная гиперлипидемия, декомпенсированный СД-2; острое нарушение мозгового кровообращения давностью менее 6 мес; тяжелое нарушение функции почек и печени; острые воспалительные заболевания, а также противопоказания к адьювантной лекарственной терапии.

В начале исследования наряду с традиционными методами диагностики, принятыми в специализированной кардиологической клинике, проводился анализ состояния углеводного и липидного обмена, а также провоспалительного статуса, включающего оценку уровня Лп-ФЛА2 иммуноферментным методом (ELISA). Состояние углеводного обмена оценивалось по уровню гликированного гемоглобина (HbA1c) иммунотурбодиметрическим методом. Содержание иммунореактивного инсулина (ИРИ) определялось методом иммуноферментного анализа с использованием набора реактивов фирмы ELISA Monobind (референсные значения составляли 2,6–24,9 мкЕд/мл). Для определения тканевой чувствительности к инсулину рассчитывался индекс инсулинорезистентности HOMA-IR. Липидный спектр сыворотки крови с определением содержания общего холестерина (ОХС), триацилглицеролов (ТАГ), липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и ЛПНП оценивали общепринятым колориметрическим методом на анализаторе FP-90 Labsystems (Финляндия).

Все пациенты перенесли успешное (подтверждалось результатами ангиографии, выполненной непосредственно после процедуры, с резидуальным стенозом менее 20% и кровотоком 3-й степени по классификации исследовательской группы Thrombolysis In Myocardial Infarction) чрескожное коронарное вмешательство со стентированием (стремились к максимально полной реваскуляризации миокарда), которое выполнялось в отделении рентгенохирургических методов диагностики и лечения НИИ кардиологии (г. Томск). Всем пациентам назначался аспирин (75–325 мг/сут), клопидогрел (75 мг/сут) и аторвастатин (10–20 мг/сут). Для вторичной профилактики коронарной и сердечной недостаточности, а также артериальной гипертензии протоколом исследования в соот-

ветствии с актуальными принципами оптимальной терапии [14, 15] допускалось применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, β -адреноблокаторов, антагонистов минералокортикоидных рецепторов, антагонистов кальция и диуретиков. Подавляющее большинство (55 больных) получали пероральную сахароснижающую терапию, включавшую бигуаниды (метформин), производные сульфонилмочевины (глибенкламид, гликлазид, глимепирид). В пяти случаях для достижения компенсации нарушений углеводного обмена требовалась инсулинотерапия.

Пациентов наблюдали в течение 12 мес и в конце исследования давали оценку отдаленным результатам лечения. Учитывались следующие события (первичные и вторичные конечные точки): смерть от сердечно-сосудистых событий, нефатальный ИМ, нефатальное острое нарушение мозгового кровообращения, 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 благоприятным течением (1-я группа, 30 человек) и неблагоприятным течением (2-я группа, 30 человек).

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета программ Statistica 10.0 (StatSoft, Inc., США). Статистический анализ предварялся проверкой непрерывных переменных на нормальность распределения с помощью графического представления выборок на фоне кривой Гаусса, а также *W*-теста Шапиро–Уилка. Проверку гипотезы о равенстве дисперсий осуществляли с помощью теста Левена. Количественные данные представлены в виде *Me* [*LQ*; *UQ*] – медианы и процентилей (25-го и 75-го), качественные признаки – в виде *n*, % (число больных с

данным признаком, процент от их количества в группе). Статистическую значимость различий между двумя независимыми количественными переменными оценивали, используя *U*-критерий Манна–Уитни. Для выявления различий между группами по выделенным качественным градациям какого-либо признака применяли двусторонний вариант точного критерия Фишера. Статистически значимыми считали различия при $p \leq 0,05$. Правило прогноза динамики заболевания (благоприятное и неблагоприятное течение) на основе исходных количественных характеристик (показатели с распределением признака, значительно отличающимся от нормального, предварительно подвергали логарифмированию) строили с помощью дискриминантного анализа. Так называемую точку разделения (*cut-off*) определяли при построении характеристической кривой (*ROC-curve*) программой MedCalc 15.2.2.

Результаты

Во 2-й группе умер (внезапная сердечная смерть) один больной с трехсосудистым стенозирующим коронарным атеросклерозом и клиническими признаками постинфарктной дисфункции левого желудочка. Остальные пациенты завершили исследование.

Пациенты 1-й и 2-й групп не имели статистически значимых различий по основным демографическим и исходным клиническим показателям (табл. 1), а также проводимой фармакотерапии. Между тем результаты лабораторных тестов, выполненных в начале исследования, демонстрировали существенные межгрупповые различия по показателям, отражающим выраженность нарушений обмена углеводов и липидов, а также внутрисосудистого воспаления (табл. 2). Так, концентрация Лп-ФЛА2 в сыворотке крови у пациентов обеих групп превышала физиологический уровень (более 210 нг/мл) и была статистически значимо выше во 2-й группе.

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика групп больных, сформированных в зависимости от характера течения заболевания		
Показатель	Благоприятное течение (1-я группа, 30 человек)	Неблагоприятное течение (2-я группа, 30 человек)
Возраст, лет	61,0 [48,0; 74,0]	63,5 [49,0; 75,0]
Пол, м/ж	24/6	23/7
ИМТ, кг/м ²	32,5 [23,0; 42,0]	32,0 [22,0; 42,0]
Ожирение, абс. (%)	18 (60%)	12 (40%)
Курение, абс. (%)	8 (27%)	3 (10%)
Стенокардия I–II ФК, абс. (%)	22 (73%)	18 (60%)
Стенокардия III ФК, абс. (%)	8 (27%)	12 (40%)
Перенесенный ИМ, абс. (%)	18 (60%)	24 (80%)
Длительность ИБС, лет	5,5 [1; 10]	5,5 [1; 10]
АГ, абс. (%)	28 (93%)	30 (100%)
Длительность СД, лет	4 [1; 7]	5 [1; 9]
ХСН I–II ФК, абс. (%)	22 (73%)	18 (60%)
ХСН III ФК, абс. (%)	8 (27%)	12 (40%)

ТФН, Вт | 62,5 [25,0; 100,0] | 62,5 [25,0; 100,0]

Примечание. ИМТ – индекс массы тела; ФК – функциональный класс; АГ – артериальная гипертония; СД – сахарный диабет; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ТФН – толерантность к физической нагрузке по данным велоэргометрии.

Таблица 2

Результаты лабораторных тестов, выполненных у пациентов 1-й и 2-й групп				
Показатель	Референсные значения	1-я группа (30 человек)	2-я группа (30 человек)	<i>p</i>
ИРИ, мкЕд/мл	2,6–24,9	17,3 [11,2; 29,1]	23,2 [10,8; 39,7]	0,001
НОМА-IR, усл. ед.	<2,77	4,6 [1,6; 12,2]	10,9 [3,6; 25,4]	0,005
Глюкоза базальная, ммоль/л	≤6,1	5,7 [2,3; 9,5]	6,4 [4,8; 15,5]	0,06
Глюкоза постприандиальная, ммоль/л	≤7,8	9,7 [6,1; 16,6]	10,45 [6,0; 16,6]	0,03
HbA1c, %	<6,5	6,1 [5,0; 8,0]	6,9 [5,0; 8,9]	0,5
ОХС, ммоль/л	<4,2	4,98 [3,2; 8,1]	6,1 [2,95; 9,9]	0,04
ТАГ, ммоль/л	<1,7	1,99 [0,87; 4,1]	2,7 [1,03; 6,3]	0,06
ЛПНП, ммоль/л	<1,8	2,99 [1,67; 5,39]	3,4 [1,19; 5,9]	0,03
ЛПВП, ммоль/л	>1,2	1,13 [0,58; 2,5]	0,98 [0,41; 1,89]	0,05
Лп ФЛА2, нг/мл	<210	656,6 [361,2; 983,8]	1157,6 [254,5; 2012,5]	0,01

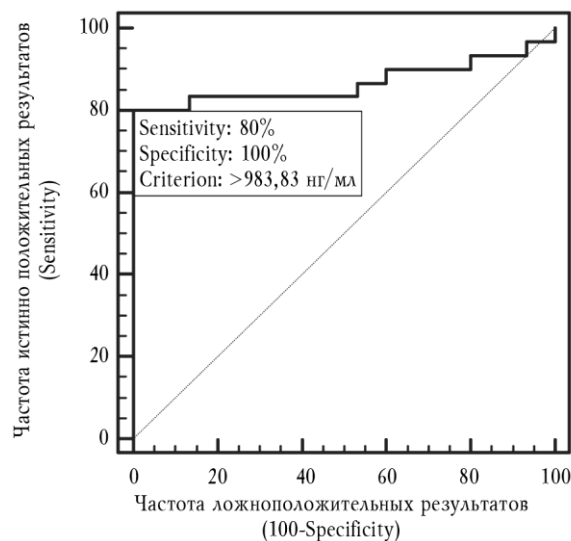
Примечание. *p* – статистическая значимость межгрупповых различий.

При этом степень внутрисосудистого воспаления корреспондировала распространенности коронарного атеросклероза – анализ коронароангиографических данных продемонстрировал взаимосвязь повышенного уровня Лп-ФЛА2 с развитием стенозирующего коронарного атеросклероза. Показано, что у пациентов с однососудистым поражением коронарных артерий уровень Лп-ФЛА2 был ниже ($p < 0,05$), чем у пациентов с двух- и трехсосудистым поражением (463,4 [315,2; 738,8] нг/мл против 1275,5 [468,5; 2040,5] нг/мл).

С учетом этих данных на следующем этапе исследования была проверена возможность использования уровня Лп-ФЛА2 в сыворотке крови для классификации групп больных с различным (благоприятным или неблагоприятным) течением заболевания. В результате из всех показателей клинического и параклинического обследования при пошаговом включении в модель были выделены шесть переменных, в наибольшей степени связанных с анализируемыми конечными точками ($\lambda = 0,319$, $F = 127,8$, $p = 0,0003$), с помощью которых можно оптимальным способом отнести больного к группе с благоприятным или неблагоприятным течением заболевания: Лп-ФЛА2, возраст, фракция выброса левого желудочка, HbA1c, ЛПНП, ИРИ. При этом установленное для концентрации Лп-ФЛА2 значение частной лямбды (partial lambda), характеризующей парциальный вклад соответствующей переменной в разделительную силу классификационной модели, свидетельствовало о ее максимальном вкладе в общую дискриминацию. Таким образом, описательная статистика и результаты дискриминантного анализа подтверждали сопряженность неблагоприятных исхо-

дов заболевания с элевацией уровня Лп-ФЛА2 в крови пациентов с ИБС, ассоциированной с СД-2.

Следующей задачей было найти так называемое граничное значение концентрации в крови Лп-ФЛА2, способное обеспечить максимально точную стратификацию пациентов с ИБС, ассоциированной с СД-2, в группы с благоприятным или неблагоприятным прогнозом. Варьирование порога решающего правила на характеристической кривой позволило прийти к разумному компромиссу между чувствительностью и специфичностью при уровне Лп-ФЛА2, составляющем 983 нг/мл (рисунок). Точность бинарной классификации (определение апостериорной вероятности неблагоприятных сердечно-сосудистых событий) при принятии такой точки разделения характеризовалась чувствительностью 80% и специфичностью 100%.



Точность определения концентрации Лп-ФЛА2 в крови больных

ИБС, ассоциированной с СД-2, в качестве предиктора неблагоприятного течения заболевания (характеристическая кривая). В прямоугольнике представлены оценки чувствительности (Sensitivity) и специфичности (Specificity) для порога решающего правила, составляющего 983,83 нг/мл (Criterion)

Следует отметить, что статистически значимые корреляционные взаимосвязи между уровнем Лп-ФЛА2 и показателями углеводного обмена (базальной гликемией, ИРИ, НОМА-IR, HbA1c) в обеих группах установить не удалось.

Обсуждение

В плазме крови Лп-ФЛА2 связана с ЛПНП (80%), липопротеином (а) и ЛПВП (20%) [5]. Гидролиз ЛПНП, осуществляемый с участием Лп-ФЛА2, запускает внутрисосудистое воспаление. Согласно современным представлениям, наличие провоспалительных цитокинов (прежде всего, ИЛ-6 и ФНО- α) и других медиаторов воспаления в микроокружении атеросклеротической бляшки приводит к метаболическому дисбалансу между матриксными металлопротеиназами и тканевыми ингибиторами матриксных металлопротеиназ и, как следствие, к прогрессированию атеросклеротических процессов в бляшке, эволюции ее в раннюю бляшку, к ослаблению и разрыву покрышки [16–20].

Неслучайно Лп-ФЛА2 характеризуется как ранний биомаркер и предиктор прогрессирующего течения ИБС, атеросклеротического повреждения сосудов, в частности рестеноза после коронарной реваскуляризации [1]. В немногочисленных исследованиях [21–22] также установлена тесная связь Лп-ФЛА2 с метаболическим синдромом и СД-2, в патогенезе которых [7] воспаление имеет существенное значение, ассоциируется со снижением качества жизни [23] и может запускать процесс программируемой клеточной гибели [24]. Независимое предикторное значение Лп-ФЛА2 как фактора высокого риска сердечно-сосудистых осложнений продемонстрировано и при других болезнях сердца и сосудов, в частности при остром коронарном синдроме и инфаркте мозга [25].

Результаты настоящего исследования показали, что у всех больных ИБС, ассоциированной с СД-2, перенесших эндоваскулярную коронарную реваскуляризацию посредством стентирования коронарных артерий, диагностируется повышенная концентрация Лп-ФЛА2 в крови. Этот эффект профицита медиатора сосудистого воспаления Лп-ФЛА2 оказался более выраженным во 2-й группе больных с тяжелым стенозирующим коронарным атеросклерозом (поражение более двух основных субэпикардальных коронарных артерий), по сравнению с 1-й группой с благоприятным течением коморбидной патологии. Так, в 1-й

группе уровень Лп-ФЛА2 составил 656,6 нг/мл, в то время как во 2-й группе был статистически значимо выше, достигая 1157,6 нг/мл ($p = 0,01$).

По данным литературы, при СД-2 рестеноз в стенке встречается достаточно часто – в 10–40% случаев [21, 26]. Основными факторами риска коронарного рестенозирования и тромбозов являются инсулинорезистентность, гиперинсулинемия с дефицитом синтеза NO₂ (основного регулятора базального тонуса сосудов) и, прежде всего, постпрандиальная гипергликемия, которая в результате эндотелиальной дисфункции и амплификации образования большого количества наиболее атерогенных мелких плотных окислительных и гликированных ЛПНП приводит к быстрому прогрессированию атеросклероза [12]. Результаты настоящего исследования показывают, что и уровень Лп-ФЛА2 в сыворотке крови является биомаркером повышенного риска коронарного рестенозирования после имплантации коронарных стентов у больных ИБС, ассоциированной с СД-2.

Заключение

Установлена связь неблагоприятных сердечно-сосудистых событий после планового чрескожного коронарного вмешательства у больных ИБС, ассоциированной с СД-2, с высоким уровнем Лп-ФЛА2 в сыворотке крови. Варьирование порога решающего правила на характеристической кривой позволило принять за точку разделения значение концентрации Лп-ФЛА2, составляющее 983 нг/мл. Точность бинарной классификации (определение апостериорной вероятности неблагоприятных сердечно-сосудистых событий) при принятии такой точки разделения характеризовалась чувствительностью 80% и специфичностью 100%.

Литература

1. Brilakis E.S., McConnell J.P., Lennon R.J., Elesber A.A., Meyer J.G., Berger P.B. Association of lipoprotein-associated phospholipase A2 levels with coronary artery disease risk factors, angiographic coronary artery disease, and major adverse events at follow-up // *Eur. Heart J.* 2005. V. 26. P. 137–144.
2. Mockel M., Muller R., Voller J., Danne O., Gareis R., Stork T., Dietz R., Koenig W. Lipoprotein-associated phospholipase A2 for early risk stratification in patients with suspected acute coronary syndrome: a multi-marker approach: the North Wuertemberg and Berlin Infarction Study-II (NOBIS-II) // *Clin. Res. Cardiol.* 2007. V. 96, № 3. P. 604–612.
3. Raichlin E., McConnell J.P., Bae J.H., Kremers W.K., Lerman A., Frantz R.P. Lipoprotein-associated phospholipase A2 predicts progression of cardiac allograft vasculopathy and increased risk of cardiovascular events in heart transplant patients // *Transplantation.* 2008. V. 85, № 7. P. 963–968.

4. Gerber Y., Dunlay S.M., Jaffe A.S., McConnell J.P., Weston S.A., Killian J.M., Roger V.L. Plasma lipoprotein-associated phospholipase A2 levels in heart failure: association with mortality in the community // *Atherosclerosis*. 2009. V. 203, № 2. P. 593–598.
5. Миклищанская С.В., Власик Т.Н., Хеймец Г.Н., Казначеева Е.И., Лякишев А.Л., Кухарчук В.В. Влияние интенсивной гиполипидемической терапии на концентрацию липопротеинассоциированной фосфолипазы А2 в крови больных ишемической болезнью сердца // *Кардиология*. 2013. № 9. С. 4–11.
6. Caslake M.J., Packard C.J., Robertson M., Cooney J., Nelson J.J., Ford I., Gaw A., Jukema J.W., Macfarlane P.W., Stott D.J., Shepherd J., PROSPER Study Group. Lipoprotein-associated phospholipase A(2), inflammatory biomarkers, and risk of cardiovascular disease in the Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk (PROSPER) // *Atherosclerosis*. 2010. V. 210, №1. P. 28–34.
7. Беспалова И.Д., Рязанцева Н.В., Калюжин В.В., Афанасьева Д.С., Мурашев Б.Ю., Осихов И.А. Системное воспаление в патогенезе метаболического синдрома и ассоциированных с ним заболеваний // *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2013. Т. 117, № 2. С. 5–9.
8. Lubrano V., Balzan S. Consolidated and emerging inflammatory markers in coronary artery disease // *World J. Exp. Med.* 2015. V. 5, № 1. P. 21–32.
9. Iwase M., Sonoki K., Sasaki N., Ohdo S., Higuchi S., Hattori H., Iida M. 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. V. 196, № 2. P. 931–936.
10. Daniels L.B., Laughlin G.A., Sarno M.J., Bettencourt R., Wolfert R.L., Barrett-Connor E. Lipoprotein-associated phospholipase A2 is an independent predictor of incident coronary heart disease in an apparently healthy older population: the Rancho Bernardo Study // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008. V. 51, № 9. P. 913–919.
11. Braun L.T., Davidson M.H. Lipoprotein-associated phospholipase A2: a new target for statin therapy. *Curr. Atherosclerosis Rep.* 2010. V. 12. P. 29–33.
12. Ridker P.M., Macfadyen J.G., Wolfert R.L., Koenig W. 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. V. 58. P. 877–886.
13. Беспалова И.Д., Рязанцева Н.В., Калюжин В.В., Мурашев Б.Ю., Осихов И.А., Медянцева Ю.А. Влияние аторвастатина на провоспалительный статус (*in vivo* и *in vitro*) больных гипертонической болезнью с метаболическим синдромом // *Кардиология*. 2014. Т. 54, № 8. С. 37–43.
14. *Кардиология: национальное руководство* / под ред. Ю.Н. Беленкова, Р.Г. Оганова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 1232 с.
15. Тепляков А.Т., Попов С.В., Калюжин В.В., Гарганеева А.А., Курлов И.О., Нилогов В.Л., Рыбальченко Е.В., Шилов С.И. Оценка влияния карведилола, атенолола и их комбинации с фозиноприлом на вариабельность ритма сердца, клинико-функциональный статус и качество жизни больных с постинфарктной дисфункцией левого желудочка // *Терапевтический архив*. 2004. Т. 76, № 9. С. 62–65.
16. Дедов И.И., Шестакова М.В. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. М., 2011. 115 с.
17. Кочегура Т.Н., Макаревич П.Н., Овчинникова А.Г., Жигунова Л.В., Лахова Е.Л., Масенко В.П., Парфенова Е.В., Агеев Ф.Т. Циркулирующие факторы, ассоциированные с метаболическими нарушениями у пациентов с постинфарктной сердечной недостаточностью // *Сердечная недостаточность*. 2013. № 4. С. 191–199.
18. Соломахина Н.И., Беленков Ю.Н. Прогностическое значение тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ-1 (TIMP-1) у больных ХСН // *Журнал сердечная недостаточность*. 2010. № 5. С. 281–284.
19. Тепляков А.Т. Хроническая сердечная недостаточность. Цитокиновая экспрессия, иммунная активация и защита органов-мишеней. Томск: Изд-во Томского университета, 2012. 294 с.
20. Тепляков А.Т., Андриянова А.В., Пушкинова Е.Ю., Сулова Т.Е., Никонова Е.С., Конаков С.Н., Родионова О.А., Кузнецова А.В., Протопопова Н.В. Тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ – 1 (TIMP -1) как независимый маркер ишемического ремоделирования миокарда при ХСН // *Сибирский медицинский журнал*. 2014. № 2(29). С. 2834.
21. Чумакова Г.А., Веселовская Н.Г., Казаренко А.А. Факторы риска рестенозов после реваскуляризации миокарда у пациентов с метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2-го типа // *Сердце: журнал для практикующих врачей*. 2010. Т. 9, № 1. С. 14–18.
22. Веселовская Н.Г., Чумакова Г.А., Отт А.В., Грищенко О.В., Субботин Е.А. Прогнозирование риска рестеноза коронарных артерий после их стентирования у пациентов с ожирением // *Сердце: журнал для практикующих врачей*. 2013. Т. 12, № 5. С. 305–310.
23. Беспалова И.Д., Бычков В.А., Калюжин В.В. и др. Качество жизни больных гипертонической болезнью с метаболическим синдромом: взаимосвязь с маркерами системного воспаления // *Бюллетень сибирской медицины*. 2013. Т. 12, № 6. С. 5–15.
24. Хланов А.П., Вечерский Ю.Ю., Рязанцева Н.В., Калюжин В.В., Мустафина Л.П., Шипулин В.М., Новицкий В.В. Роль апоптоза кардиомиоцитов в механизмах ишемического ремоделирования миокарда // *Бюллетень сибирской медицины*. 2008. Т. 7, № 3. С. 33–37.
25. Lp-PLA(2) Studies Collaboration, Thompson A., Gao P., Orfei L., Watson S., Di Angelantonio E., Kaptoge S., Ballantyne C., Cannon C.P., Criqui M., Cushman M., Hofman A., Packard C., Thompson S.G., Collins R., Danesh J. Lipoprotein-associated phospholipase A(2) and risk of coronary disease, stroke, and mortality: collaborative analysis of 32 prospective studies // *Lancet*. 2010. V. 375. P. 1536–1544.
26. Lowe H.C., Oesterle S.N., Khachigian L.M. Coronary in-stent restenosis: current status and future strategies // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002. 39(2). P. 183–193.

Поступила в редакцию 08.04.2015 г.

Утверждена к печати 15.04.2015 г.

Тепляков Александр Трофимович – заслуженный деятель науки РФ, д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения сердечной недостаточности НИИ кардиологии (г. Томск).

Кузнецова Алла Владимировна – канд. мед. наук, ст. науч. сотрудник отделения сердечной недостаточности НИИ кардиологии (г. Томск).

Протопопова Наталья Всеволодовна – аспирант отделения сердечной недостаточности НИИ кардиологии (г. Томск).

Андриянова Анна Владимировна – мл. науч. сотрудник НИИ кардиологии (г. Томск).

Суслова Татьяна Евгеньевна – канд. мед. наук, вед. науч. сотрудник отделения функциональной и лабораторной диагностики НИИ кардиологии (г. Томск).

Насанова Очирма Насаковна – мл. науч. сотрудник отделения сердечной недостаточности НИИ кардиологии (г. Томск).

Калюжин Вадим Витальевич (✉) – д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры госпитальной терапии с курсом физической реабилитации и спортивной медицины СибГМУ (г. Томск).

✉ Калюжин Вадим Витальевич, тел. 8-906-959-3018; e-mail: kalyuzhinvv@mail.ru

LIPOPROTEIN-ASSOCIATED PHOSPHOLIPASE A₂ IN CARDIOVASCULAR RISK STRATIFICATION AFTER CORONARY ANGIOPLASTY IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES: WHICH DECISION RULE THRESHOLD TO CHOOSE?

Teplyakov A.T.¹, Kuznetsova A.V.¹, Protopopova N.V.¹, Andriyanova A.V.¹, Suslova T.E.¹, Nasanova O.N.¹, Kalyuzhin V.V.²

¹ *Research Institute for Cardiology, Tomsk, Russian Federation*

² *Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation*

ABSTRACT

The research objective is to determine the posterior probability of adverse cardiovascular events after elective coronary intervention in patients with ischemic heart disease (IHD) associated with type 2 diabetes, at high level of lipoprotein-associated phospholipase A₂ (Lp-PLA₂) in blood serum, as well as to find out the optimal separation point value for this predictor, which increase allows to identify high risk with accuracy.

Material and methods. The 12-month cohort observational study included 60 patients (78% of men and 22% of women) with IHD associated with type 2 diabetes, aged 48–78. At the beginning of the study, along with conventional diagnostic techniques typical of a specialized cardiology clinic, the state of carbohydrate and lipid metabolism was analyzed and the proinflammatory status was evaluated (including assessment of Lp-PLA₂ concentration by ELISA). At the end of the study distant results of treatment were assessed. The following events were taken into account: death of cardiovascular events, nonfatal myocardial infarction, nonfatal stroke, coronary revascularization (surgical, endovascular) due to re-structure formation of a primary implanted stent or stricture formation of native coronary arteries, angina pectoris relapses.

Results and discussion. The link between adverse cardiovascular events after elective percutaneous coronary intervention in patients with IHD type 2 diabetes-associated and high concentration of Lp-PLA₂ in blood serum has been identified. Variation of the decision rule threshold on the performance curve has allowed to take Lp-PLA₂ concentration of 983 ng/ml as a separation point. Accuracy of two-class classification (determination of the posterior probability of adverse cardiovascular events) after identifying such separation point was characterized by 80% sensitivity and 100% specificity.

Conclusion. The increase in the Lp-PLA₂ concentration in blood serum (>983 ng/ml) may be considered as a predictor of adverse cardiovascular events after elective percutaneous coronary intervention in patients with IHD associated with type 2 diabetes.

KEY WORDS: coronary artery disease, type 2 diabetes mellitus, percutaneous coronary intervention, inflammation, lipoprotein-associated phospholipase A₂, prognosis.

Bulletin of Siberian Medicine, 2015, vol. 14, no. 2, pp. 47–54

References

1. Brilakis E.S., McConnell J.P., Lennon R.J., Elesber A.A., Meyer J.G., Berger P.B. Association of lipoprotein-associated phospholipase A2 levels with coronary artery disease risk factors, angiographic coronary artery disease, and major adverse events at follow-up. *Eur. Heart J.*, 2005, vol. 26, pp. 137–144.
2. Mockel M., Muller R., Vollert J., Danne O., Gareis R., Stork T., Dietz R., Koenig W. Lipoprotein-associated phospholipase A2 for early risk stratification in patients with suspected acute coronary syndrome: a multi-marker approach: the North Wuerttemberg and Berlin Infarction Study-II (NOBIS-II). *Clin. Res. Cardiol.*, 2007, vol. 96, no. 3, pp. 604–612.
3. Raichlin E., McConnell J.P., Bae J.H., Kremers W.K., Lerman A., Frantz R.P. 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, pp. 963–968.
4. Gerber Y., Dunlay S.M., Jaffe A. S., McConnell J.P., Weston S.A., Killian J.M., Roger V.L. Plasma lipoprotein-associated phospholipase A2 levels in heart failure: association with mortality in the community. *Atherosclerosis*, 2009, vol. 203, no. 2, pp. 593–598.
5. Miklishanskaya S.V., Vlasik T.N., Kheimets G.N., Kaznacheeva Ye.I., Lyakishev A.L., Kukharchuk V.V. *Kardiologiia*, 2013, no. 9, pp. 4–11 (in Russian).
6. Caslake M.J., Packard C.J., Robertson M., Cooney J., Nelson J.J., Ford I., Gaw A., Jukema J.W., Macfarlane P.W., Stott D.J., Shepherd J.; PROSPER Study Group. Lipoprotein-associated phospholipase A(2), inflammatory biomarkers, and risk of cardiovascular disease in the Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk (PROSPER). *Atherosclerosis*, 2010, vol. 210, no. 1, pp. 28–34.
7. Bepalova I.D., Ryazantseva N.V., Kalyuzhin V.V., Afanas'eva D.S., Murashev B.Yu., Osikhov I.A. *Siberian medical journal (Irkutsk)*, 2013, vol. 117, no. 2, pp. 5–9 (in Russian).
8. Lubrano V., Balzan S. Consolidated and emerging inflammatory markers in coronary artery disease. *World J. Exp. Med.*, 2015, vol. 5, no. 1, pp. 21–32.
9. Iwase M., Sonoki K., Sasaki N., Ohdo S., Higuchi S., Hattori H., Iida M. 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, pp. 931–936.
10. Daniels L.B., Laughlin G.A., Sarno M.J., Bettencourt R., Wolfert R.L., Barrett-Connor E. Lipoprotein-associated phospholipase A2 is an independent predictor of incident coronary heart disease in an apparently healthy older population: the Rancho Bernardo Study. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2008, vol. 51, no. 9, pp. 913–919.
11. Braun L.T., Davidson M.H. Lipoprotein-associated phospholipase A2: a new target for statin therapy. *Curr. Atherosclerosis Rep.*, 2010, vol. 12, pp. 29–33.
12. Ridker P.M., Macfadyen J.G., Wolfert R.L., Koenig W. 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, pp. 877–886.
13. Bepalova I.D., Ryazantseva N.V., Kalyuzhin V.V., Murashev B.Yu., Osikhov I.A., Medjancev Yu.A. *Kardiologiia*, 2014, vol. 54, no. 8, pp. 37–43 (in Russian).
14. *Zhidiology: the national guide*. Ed. by Yu.N. Belenkov, R.G. Oganov. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2007. 1232 p. (in Russian).
15. Teplyakov A.T., Popov S.V., Kalyuzhin V.V., Garganeeva A.A., Kurlov I.O., Nilogov V.L., Rybal'chenko E.V., Shilov S.I. *Therapeutic archive*, 2004, vol. 76, no. 9, pp. 62–65 (in Russian).
16. Dedov I.I., Shestakova M.V. Algorithms of specialized medical care to patients with diabetes mellitus. Moscow, 2011. 115 p. (in Russian).
17. Kochegura T.N., Makarevich P.N., Ovchinnikova A.G., Zhigunova L.V., Lahova E.L., Masenko V.P., Parfenova E.V., Ageev F.T. *Heart failure*, 2013, no. 4, pp. 191–199 (in Russian).
18. Solomakhin N.I., Belenkov Yu.N. *Heart failure*, 2010, no. 5, pp. 281–284 (in Russian).
19. Teplyakov A.T. Chronic heart failure. *Cytokine expression, immune activation and protection of target organs*. Tomsk, Publishing house of Tomsk University, 2012, 294 p. (in Russian).
20. Teplyakov A.T., Andriyanova A.V., Pushnikova E.Yu., Suslov I.E., Nikonova, E.S., Konakov S.N., Rodionova O.A., Kuznetsova A.V., Protopopova N.V. *Siberian medical journal (Tomsk)*, 2014, no. 2, pp. 28–34 (in Russian).
21. Chumakova G.A., Veselovskaja N.G., Kazarenko A.A. *Heart: a journal for clinicians*, 2010, vol. 9, no. 1, pp. 14–18 (in Russian).
22. Veselovskaya N.G., Chumakova G.A., Ott A.V., Grishhenko O.V., Subbotin E.A. *Heart: a journal for clinicians*, 2013, vol. 12, no. 5, pp. 305–310 (in Russian).
23. Bepalova I.D., Bychkov V.A., Kalyuzhin V.V. et al. *Bulletin of Siberian medicine*, 2013, vol. 12, no. 6, pp. 5–15 (in Russian).
24. Khlapov A.P., Vechersky Yu.Yu., Ryazantseva N.V., Kalyuzhin V.V., Mustafina L.R., Shipulin V.M., Novitsky V.V. *Bulletin of Siberian medicine*, 2008, vol. 7, no. 3, pp. 33–37 (in Russian).
25. Lp-PLA(2) Studies Collaboration, Thompson A., Gao P., Orfei L., Watson S., Di Angelantonio E., Kaptoge S., Ballantyne C., Cannon C.P., Criqui M., Cushman M., Hofman A., Packard C., Thompson S.G., Collins R., Danesh J. Lipoprotein-associated phospholipase A(2) and risk of coronary disease, stroke, and mortality: collaborative analysis of 32 prospective studies. *Lancet*, 2010, vol. 375, pp. 1536–1544.
26. Lowe H.C., Oesterle S.N., Khachigian L.M. Coronary in-stent restenosis: current status and future strategies. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2002, vol. 39, no. 2, pp. 183–193.

Teplyakov Alexander T., Research Institute of Cardiology, Tomsk, Russian Federation.

Kuznetsova Alla V., Research Institute of Cardiology, Tomsk, Russian Federation.

Protopopova Natalia V., Research Institute of Cardiology, Tomsk, Russian Federation.

Andriyanova Anna V., Research Institute of Cardiology, Tomsk, Russian Federation.

Suslova Tatyana E., Research Institute of Cardiology, Tomsk, Russian Federation.

Nasonova Ochirma N., Research Institute of Cardiology, Tomsk, Russian Federation.

Kalyuzhin Vadim V. (✉), Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

✉ **Kalyuzhin Vadim V.**, Ph. +7-906-959-3018; e-mail: kalyuzhinvv@mail.ru