

Огляди

УДК: 616.127-005.8-071

**ВОСПАЛЕНИЕ И АТЕРОГЕНЕЗ. ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ
ЗНАЧЕНИЕ МАРКЕРА СОСУДИСТОГО ВОСПАЛЕНИЯ
ЛИПОПРОТЕИН-АССОЦИИРОВАННОЙ ФОСФОЛИПАЗЫ А2
ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ**

Н. П. Копица, Я. В. Гилёва, Н. В. Белая

ГУ «Институт терапии имени Л. Т. Малой НАМН Украины», г. Харьков, Украина

Сосудистое воспаление играет ключевую роль в атерогенезе. В связи с этим в кардиологии для клинической оценки пациентов все больше используются биомаркеры, отражающие воспалительные процессы в организме, т. к. их повышение ассоциируется с увеличением риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Определение уровня одного из таких биомаркеров — липопротеин-ассоциированной фосфолипазы А2 (Лп-ФЛА₂) наряду с уже широко используемым С-реактивным протеином обещает значительно повысить выявляемость пациентов высокого риска особенно при остром коронарном синдроме, а также оценить адекватность терапевтических стратегий.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: острый коронарный синдром, липопротеин-ассоциированная фосфолипаза А2, уязвимая бляшка

**ЗАПАЛЕННЯ ТА АТЕРОГЕНЕЗ. ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ МАРКЕРА СУДИННОГО
ЗАПАЛЕННЯ ЛІПОПРОТЕЇН-АСОЦІЙОВАНОЇ ФОСФОЛІПАЗИ А2 ПРИ ГОСТРОМУ
КОРОНАРНОМУ СИНДРОМІ**

М. П. Копиця, Я. В. Гільова, Н. В. Біла

ДУ «Інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН Україна », м. Харків, Україна

Судинне запалення відіграє ключову роль в атерогенезі. У зв'язку з цим у кардіології для клінічної оцінки пацієнтів все більше використовуються біомаркери, що відображають запальні процеси в організмі, оскільки їх підвищення асоціюється зі збільшенням ризику розвитку серцево-судинних захворювань. Визначення рівня одного з таких біомаркерів — ліпопротеїн-асоційованої фосфоліпази А2 (ЛП-ФЛА₂) поряд з уже широко використовуваним С-реактивним протеїном обіцяє значно підвищити виявлення пацієнтів високого ризику особливо при гострому коронарному синдромі, а також оцінити адекватність терапевтичних стратегій.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: гострий коронарний синдром, ліпопротеїн-асоційована фосфоліпаза А2, вразлива бляшка

**INFLAMMATION AND ATHEROGENESIS. PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF VASCULAR
INFLAMMATION MARCER LIPOPROTEIN-ASSOCIATED PHOSPHOLIPASE A2 IN ACUTE
CORONARY SYNDROME**

N. P. Kopitsa, Ya. V. Gileva, N. V. Belaya

Institute of therapy named by L. T. Malaya of National Academy of Medical Science of Ukraine,
Kharkov, Ukraine

Vascular inflammation plays a key role in atherogenesis. In this regard, in cardiology for clinical evaluation of patients are widely being used biomarkers reflecting inflammation in the organism, as their increasing is associated with an increased risk of cardiovascular disease development. Determining of the level of one of these biomarkers — lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-FLA₂) along with the

already widely used C-reactive protein promises to significantly improve the detection of high-risk patients especially in acute coronary syndrome, as well as to assess the adequacy of therapeutic strategy.

KEY WORDS: acute coronary syndrome, Lipoprotein-Associated Phospholipase A₂, unstable plaque

Воспаление и атерогенез

В настоящее время атеросклероз и острые коронарные синдромы считаются проявлениями сосудистого воспаления [1, 2]. Согласно современным представлениям, основной механизм атерогенеза и атеротромбоза — это оксидативный стресс, инициируемый активацией неспецифического иммунитета, что вызывает воспалительный процесс в стенках сосудов, и как результат, прогрессирующую эндотелиальную дисфункцию, которая манифестирует развитием ишемии и/или, тромбообразованием.

Ведущая роль отводится качественным характеристикам и структуре атеросклеротической бляшки, что позволило доказать патогенетическую общность всех вариантов ОКС. Единый патогенез в данном случае связан с единым морфологическим субстратом — нестабильной (мягкой, желтой) атеросклеротической бляшкой. Само понятие «уязвимая», или «ранимая» бляшка (vulnerable plaque) было введено американским кардиологом Дж. Мюллером в 1994 г. Данный тип бляшек характеризовался как наиболее склонный к разрыву. Уязвимые бляшки имеют три основные характеристики: отложение липидов, тонкий фиброзный слой, покрывающий липидный пул, и инфильтрация бляшки макрофагами. Существует несколько разных типов нестабильности атеросклеротических очагов. Наиболее часто их классифицируют на 3 типа: 1) липидный (фиброатерома), 2) воспалительно-эрозивный и 3) деструктивный (дистрофически-некротический). Характерными чертами первого типа являются крупное атероматозное ядро (циркулярно или эксцентрично расположенное), истонченная фиброзная покрывка; второго — небольшое липидное ядро, фиброзная покрывка, обильно инфильтрированная клетками воспалительного ряда (макрофаги и Т-лимфоциты) или пенными клетками, гибель эндотелиальных клеток на поверхности воспалительной или липидной эрозии покрывки; третьего — выраженные дистрофические изменения и некрозы в покрывке, очаги кальцификации разных размеров под истонченной покрывкой [3, 4]. Клетки дисфункционального эндотелия экспрессируют молекулы адгезии, вызывающие связывание и приток участвующих в воспалении лейкоцитов (Т-лимфоцитов, моноцитов и тучных

клеток) в субэндотелиальное пространство [5]. Лейкоциты продуцируют интерлейкины, цитокины и молекулы активного кислорода, в результате чего в стенке артерии формируется очаг воспаления. Атерогенные липопротеины (например, липопротеины низкой плотности) проникают в субэндотелиальное пространство, где захватываются сетью белков межклеточного матрикса, подвергаются ферментативной окислительной модификации, агрегируют и, наконец, поглощаются макрофагами, что ведет к образованию пенных клеток [6, 7]. Происходит постепенный рост атероматозной бляшки и формирование ее липидного ядра. По мере усугубления воспаления и ослабления способности фагоцитов убирать остатки апоптотических и некротических клеток формируется некротическое ядро бляшки [6]. Клиническим последствием усиления воспаления внутри бляшки является возрастание риска возникновения сердечно-сосудистых событий. Это повышает вероятность внезапного разрыва бляшки с последующим образованием пристеночного тромба и закупоркой артериального просвета.

Таким образом, атеросклероз можно рассматривать как воспалительное заболевание.

В последние годы активно изучаются биомаркеры, т. е. вещества, появление (или изменение концентрации) которых может быть диагностическим критерием какого-либо заболевания или имеет прогностическое значение. Известно, что повышение уровня воспалительных биомаркеров ассоциируется с увеличением риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [8, 9].

Роль липопротеин-ассоциированной фосфолипазы A₂ в прогрессировании ИБС

Один из наиболее изучаемых в последние годы маркеров воспаления — липопротеин-ассоциированная фосфолипаза A₂ (Лп-ФЛА₂). Роль липопротеида А как фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний изучалась в течение многих лет [10]. Особенности Лп-ФЛА₂, привлекающими к ней внимание исследователей, являются специфичность в отношении сосудистого воспаления, минимальная биоизменчивость и стабильность при ишемии миокарда [11]. Количество доказательств, подтверждающих ключевую роль Лп-ФЛА₂ в развитии атеросклероза и его осложнений, увеличивается [12–16]. Растет число фактов, подтвержда-

ющих то, что по мере повышения уровня сывороточной Лп-ФЛА₂ существенно возрастает риск возникновения инфаркта миокарда, инсульта и внезапной смерти [17–20].

Лп-ФЛА₂ принадлежит к ферментам, гидролизующих фосфолипиды, участвует в образовании медиаторов воспаления — лейкотриенов, простагландинов, фактора активации тромбоцитов, биоактивных лизофосфолипидов. Впервые Лп-ФЛА₂ клонирована в 1995 г. Секретируемая изоформа Лп-ФЛА₂ была идентифицирована на основании ее способности разрушать фактор активации тромбоцитов (ФАТ), поэтому также известна под названием «ФАТ-ацетилгидролаза». Лп-ФЛА₂ представляет собой Ca²⁺-независимую фосфолипазу (ФЛ) с молекулярной массой 50 кДа, которая отличается от другого продукта макрофагов — секреторной ФЛА₂, Ca²⁺-зависимого фермента с молекулярной массой 14 кДа. При попадании в кровотоки до 80 % Лп-ФЛА₂ транспортируется преимущественно в связанном с липопротеидами низкой плотности (ЛПНП) состоянии. В отличие от других ФЛА₂ Лп-ФЛА₂ действует преимущественно на водорастворимые полярные фосфолипиды с усеченными в процессе окисления sn-2 цепями, не проявляя при этом энзиматической активности в отношении длинноцепочечных жирных кислот, входящих в состав фосфолипидов клеточных мембран [21–22]. Роль Лп-ФЛА₂ в атерогенезе состоит в гидролизе окисленных ЛПНП, что приводит к образованию побочных провоспалительных проатерогенных продуктов — лизофосфатидилхолина (ЛФХ) и окисленных неэстерифицированных жирных кислот (НЭЖК). Лизофосфатидилхолин играет ключевую роль в атерогенезе. Он действует как хемотактант для моноцитов, ухудшает эндотелиальную функцию, вызывает смерть клеток путем нарушения целостности плазматических мембран и индуцирует апоптоз в клетках гладкой мускулатуры и макрофагах. Уровень Лп-ФЛА₂ повышен в атеросклеротических бляшках, кроме того, она интенсивно экспрессируется в макрофагах, находящихся в фиброзной капсуле в месте разрыва [22].

У человека были идентифицированы два главных пути поступления Лп-ФЛА₂ в места атеросклеротического поражения: 1) доставка в интиму в связанном с ЛПНП состоянии (из циркуляции) и 2) синтез de novo воспалительными клетками бляшки (макрофагами, Т-клетками, тучными клетками). Высокие уровни мРНК Лп-ФЛА₂ и белка зарегистрированы в каротидных бляшках. В коронарных атеросклеротических бляшках

положительные результаты на наличие Лп-ФЛА₂, получаемые при помощи окраски с использованием иммунной метки, особенно заметны в макрофагах тонкой покрышки фиброатеромы, присутствующей примерно у 60 % погибших от внезапной сердечной смерти [22].

У пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями повышенный уровень Лп-ФЛА₂ в плазме крови является предиктором развития таких неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, как нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда, смерть.

Клинические данные, полученные в последних эпидемиологических исследованиях, позволяют предположить, что определение уровней Лп-ФЛА₂ может быть полезным в идентификации лиц с высоким риском развития ИБС. Уровень Лп-ФЛА₂ измеряется при помощи иммуоферментного анализа (PLAC-теста), разработанного для количественного определения в плазме крови. Кроме того, возможно измерение активности Лп-ФЛА₂ в плазме [21].

В ходе клинических исследований было показано, что с риском сердечно-сосудистых заболеваний ассоциированы оба параметра, характеризующие Лп-ФЛА₂ (уровень и ферментативная активность), в настоящее время лишь тест для определения 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.

В настоящее время существует несколько способов определения концентрации Лп-ФЛА₂: иммуоферментный анализ (ИФА), латексный иммуноанализ, иммунофлуориметрический, иммунотурбидиметрический и флуоресцентный анализы [23].

Роль Лп-ФЛА₂ как маркера риска ИБС была изучена в нескольких крупных исследованиях. Исследование WOSCOPS (The West of Scotland Coronary Prevention Study) проведено с целью оценки целесообразности применения правастатина для первичной профилактики ИБС. В исследование были включены 6595 мужчин с гиперхолестеринемией, не имеющих клинических проявлений коронарного атеросклероза. В подисследовании типа случай-контроль, которое изучало различные предикторы риска у лиц, принявших участие в исследовании WOSCOPS, 580 мужчин, перенесших сердечно-сосудистое событие (ИМ, реваскуляризацию или смерть от заболевания сердца), сравнивали с 1160 наблюдаемыми

из группы контроля, подобранными по возрасту и факту курения. У пациентов с уровнем Лп-ФЛА₂ в пределах самого высокого квинтиля по сравнению с самым низким отмечено 2-кратное увеличение риска ИБС. В данном исследовании также оценивалась роль таких провоспалительных маркеров, как СРБ, число лейкоцитов, уровень фибриногена. Моновариантный анализ показал, что повышенный уровень всех четырех провоспалительных маркеров ассоциировался со значительным увеличением риска заболевания сердечно-сосудистых событий ($p < 0,001$). Так же как и в случае с Лп-ФЛА₂, риск ИБС был в 2 раза выше у лиц с самым высоким квинтилем уровня СРБ и числа лейкоцитов по сравнению с самым низким. Однако при многофакторном анализе риск, ассоциирующийся с СРБ и лейкоцитами, ослаблялся, оставаясь значимым только для самого высокого квинтиля. Наоборот, ассоциация Лп-ФЛА₂ с риском ИБС оставалась значимой для всех квинтилей ($p = 0,005$), показывая стабильность Лп-ФЛА₂ как независимого фактора риска ИБС. Более того, Лп-ФЛА₂ была единственным маркером воспаления, уровни которого не зависели от фактора курения [16].

В проспективном (типа случай-контроль) исследовании ARIC (The Atherosclerosis Risk in Communities) приняли участие 12 819 предположительно здоровых мужчин и женщин среднего возраста, срок наблюдения составил 6 лет. Коронарные события были зарегистрированы у 608 пациентов. Группу контроля составили 740 человек. Средние уровни Лп-ФЛА₂ и СРБ были выше у пациентов, перенесших коронарное событие, по сравнению со здоровыми. Относительный риск развития коронарного события составил 1,78 (95 % ДИ — 1,33–2,38) для самого высокого тертиля уровня Лп-ФЛА₂ (≥ 422 мкг/л) и 2,53 (1,88–3,40) для самого высокого тертиля СРБ ($> 3,0$ мг/л). У лиц с уровнями ЛПНП ниже медианы (< 130 мг/дл) уровни как Лп-ФЛА₂, так и СРБ значимо и независимо ассоциировались с риском развития ИБС. Лица с повышенным уровнем как Лп-ФЛА₂, так и СРБ имели наибольший риск коронарного события [2,95 (1,47–5,94)], что подтверждает факт возможности у этих воспалительных маркеров дополнять друг друга при идентификации пациентов высокого риска [18].

В Германии в рамках исследования MONICA (The Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Diseases) в дополнительном проекте изучалась взаимосвязь между уровнями Лп-ФЛА₂ и риском коронарных событий у 934 предположи-

тельно здоровых мужчин в возрасте 45–64 лет. Наблюдение проводили на протяжении 14 лет (с 1984 по 1998 г.). За период наблюдения 97 человек перенесли коронарные события, диагностированные согласно протоколу MONICA. Средний исходный уровень Лп-ФЛА₂ был значительно выше у мужчин, перенесших событие, по сравнению с группой контроля (295 ± 113 против 263 ± 79 мкг/л; $p = 0,01$). Кроме того, увеличение массы Лп-ФЛА₂ на одно условное деление ассоциировалось с таковым риском будущих коронарных событий на 37 % (16–62 %), риск оставался статистически значимым после учета уровня СРБ [21 % (1–45 %)] и клинических факторов, потенциально оказывающих влияние на степень риска [23 %, (2–47 %)]. Таким образом, комбинация высокого уровня Лп-ФЛА₂ ($> 290,8$ мкг/л) и высокого уровня СРБ (> 3 мг/л) ассоциировалась со статистически значимым увеличением риска будущих коронарных событий и превосходила любой маркер, взятый отдельно, по их способности предсказывать риск с ОШ 1,93 (1,09–3,40) [19].

В популяционном исследовании Rotterdam Study под наблюдением находились 7 983 человека в возрасте старше 55 лет. Oei H. и соавт. провели анализ выборки с участием 308 пациентов с ИБС и случайно выбранных 1 822 субъектов из группы контроля. При сравнении с первым квинтилем активности Лп-ФЛА₂ при многофакторном анализе относительный риск ИБС для второго, третьего и четвертого квинтилей составил 1,38 (95 % ДИ — 0,90–2,14), 1,99 (1,29–3,07) и 1,96 (1,25–3,09) соответственно ($p = 0,02$) [21].

Одно исследование потерпело неудачу в попытке показать ассоциацию между уровнем Лп-ФЛА₂ и риском ИБС. Blake G. J. и соавт. [13] провели проспективное исследование типа случай-контроль небольшой группы предположительно здоровых женщин среднего возраста (из них были 123 больных ИБС и 123 составили группу контроля) для оценки риска смерти от ИБС, нефатального ИМ и инсульта в зависимости от исходного уровня Лп-ФЛА₂. Средний период наблюдения достигал трех лет. При однофакторном анализе средний исходный уровень Лп-ФЛА₂ был значительно выше у больных, чем в группе контроля. Однако предсказательная ценность Лп-ФЛА₂ ослаблялась после введения в анализ других факторов риска ССЗ. Несовпадение результатов данного исследования с вышеописанными может быть объяснено малым количеством случаев, а также несопоставимостью выборки (уровни Лп-ФЛА₂ оказались ниже у

женщин, применявших заместительную гормональную терапию).

Исследования Лп-ФЛА₂ при остром коронарном синдроме

Blankenberg S. и соавт. [24] измеряли активность Лп-ФЛА₂ в плазме 496 мужчин и женщин с ИБС (220 пациентов с острым коронарным синдромом, 276 — со стабильной стенокардией, 477 человек составили группу контроля). Активность Лп-ФЛА₂ была выше как у мужчин, так и у женщин с ОКС и стабильной стенокардией по сравнению с контролем, с наибольшими различиями между контролем и ОКС. Кроме того, уровни Лп-ФЛА₂ были ниже у пациентов с АГ или получавших иАПФ (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента). Пациенты из самого высокого квартиля активности Лп-ФЛА₂ имели статистически значимое 1,8-кратное увеличение риска ИБС (1,01–3,20; $p = 0,048$) по сравнению с самым меньшим квартилем после учета клинических и метаболических факторов. Если из анализа исключались пациенты, принимавшие статины или иАПФ, пациенты с самым высоким квартилем активности Лп-ФЛА₂ имели 3,9-кратное (2,0–7,7; $p < 0,0001$) увеличение риска ИБС.

O'Donoghue M. и соавт. [25] исследовали прогностическое значение Лп-ФЛА₂ в большой когорте пациентов. В многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании PROVE IT-TIMI 22 (PRavastatin Or atorVastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis In Myocardial Infarction) приняли участие 4 162 пациента с целью сравнения эффективности применения аторвастатина (80 мг/сут.) и правастатина (40 мг/сут.) в профилактике больших сердечно-сосудистых осложнений после перенесенного ОКС. Уровни активности Лп-ФЛА₂ измерялись на исходном уровне ($n = 3648$) и через 30 дней ($n = 3265$). Средние уровни активности Лп-ФЛА₂ были ниже на 30-й день наблюдения, чем на исходном уровне (35,7 против 40,9 нмоль/мл, $p = 0,001$). Лечение аторвастатином ассоциировалось с 20 %-ным снижением активности Лп-ФЛА₂ ($p = 0,001$), в то время как активность Лп-ФЛА₂ возрастала на 3,6 % при применении правастатина ($p = 0,001$). У пациентов, имевших уровень активности Лп-ФЛА₂ на 30-й день в пределах наибольшего квартиля, наблюдалось наибольшее увеличение риска повторных сердечно-сосудистых событий по сравнению с наименьшим квартилем (26,4 против 17,6 %, $p = 0,002$). После учета сердечно-сосудистых факторов риска, результатов лечения, уровней ЛПНП и СРБ,

достигнутых на фоне лечения статинами, активность Лп-ФЛА₂ в наивысшем квартиле оставалась независимо связанной с риском повторных сердечно-сосудистых событий (ОШ — 1,33, 95 % ДИ — 1,01–1,74).

Еще в одном проспективном исследовании, проходившем в 2003–2005 гг. и включившем 271 человека, перенесшего острый ИМ, измеряли исходные уровни Лп-ФЛА₂ (взятие крови производилось непосредственно после развития симптомов острого ИМ) и оценивали параллельно с другими факторами риска. Выявлена слабая ассоциация между Лп-ФЛА₂ и уровнем ОХС и ХС ЛПНП, курением и возрастом (обратная), но не с тяжестью перенесенного ИМ или наличием сопутствующей патологии, уровнем СРБ или временем, прошедшим от начала развития симптомов острого ИМ до забора крови. За первый год наблюдения зарегистрировано 42 летальных исхода. После разделения уровней Лп-ФЛА₂ на тертили выживаемость в течение года составила 92 (86–98 %), 85 (78–93 %) и 74 % (65–84 %) для нижнего, среднего и верхнего тертилей Лп-ФЛА₂ соответственно ($p = 0,007$). После учета возраста и пола относительный риск смерти для среднего и верхнего тертилей достиг 2,20 (95 % ДИ — 0,88–5,54) и 4,93 (95 % ДИ — 2,10–11,60) по сравнению с нижним терцилем ($p < 0,001$). Дальнейший учет остальных факторов риска привел к появлению еще более сильной ассоциации [26].

В связи с установленной связью между повышенным уровнем Лп-ФЛА₂ и ростом риска сердечно-сосудистых осложнений в настоящее время активно изучается эффективность снижения данного маркера. Информация о том, что гиполипидемические препараты, в частности статины, снижают уровень Лп-ФЛА₂ (определенный как по массе, так и по активности), говорит о том, что Лп-ФЛА₂ можно рассматривать как мишень для действия терапии с целью подавления процессов воспаления и достижения стабилизации бляшки [27]. Терапия статинами достоверно снижает уровень Лп-ФЛА₂ как в плазме крови, так и в атеросклеротической бляшке, сдерживая локальный воспалительный ответ и повышая стабильность атеросклеротической бляшки путем подавления воспаления и снижения апоптоза макрофагов [28].

Пока еще нет данных о пользе снижения Лп-ФЛА₂ для прогноза больных. Недавно начаты два крупных исследования по оценке заболеваемости и смертности с применением дарапладиба, антагониста Лп-ФЛА₂, оценкой его эффективности и безопасности, — STABILITY и SOLID-TIMI-52 [27].

STABILITY — The STabilisation of Atherosclerotic plaque By Initiation of darapLadIb TherapY — это рандомизированное, плацебо-контролируемое, двойное слепое с параллельными группами исследование, которое проводится в нескольких центрах. В нём изучается влияние препарата Дарапладиб на уровень Лп-ФЛА₂ у больных с ИБС (мужчины и женщины старше 18 лет), получающих стандартную антиангинальную терапию. Дарапладиб снижает активность Лп-ФЛА₂, причем авторы рассчитывают доказать дозозависимый эффект: чем выше доза, тем сильнее ингибирование. Дарапладиб оказывает влияние как на активность Лп-ФЛА₂ в плазме, так и в атеросклеротической бляшке. Ожидается, что подобная терапия позволит стабилизировать атеросклеротическую бляшку. Исследование STABILITY включает 15 500 пациентов, которые рандомизированы на 2 группы. Половина участников получает 160 мг дарапладиба в сутки, половина — плацебо. Длительность наблюдения должна составить 3 года, исследование начато в 2008 году, публикация результатов запланирована на 2012 год.

Исследование SOLID-TIMI 52 (The Stabilisation of pLaque Using darapladib — Thrombolysis In Myocardial Infarction 52) включает 11 500 пациентов из 40 стран. Это рандомизированное, плацебо-контролируемое, двойное слепое исследование, включающее мужчин и женщин с ОКС. Цель исследования —

оценить клиническую эффективность дарапладиба по сравнению с плацебо. Пациенты, как основной группы, так и группы сравнения, так же получают аспирин, статины и гипотензивные препараты. Лечение дарапладибом в дозе 160 мг/сут начинают на 30-е сутки ОКС. Исследование SOLID-TIMI 52 является исследованием III фазы. Его планируется прекратить, когда будут зарегистрированы 1 500 случаев возникновения больших коронарных событий, к которым относятся смерть от сердечно-сосудистых причин, нефатальный ИМ или инсульт [The Stabilization Of pLaques using Darapladib-Thrombolysis In Myocardial Infarction 52 Trial (SOLID-TIMI 52)].

ВЫВОДЫ

Таким образом, Лп-ФЛА₂ является маркером сосудистого воспаления, играющим ключевую роль в развитии атеросклероза и количественно отражающим степень уязвимости бляшки. При этом повышенные уровни Лп-ФЛА₂ указывают на риск острых коронарных событий даже на фоне нормальных значений ЛПНП, а также неблагоприятного прогноза после перенесенного ОКС. Определение уровня и активности Лп-ФЛА₂ наряду с другими маркерами воспаления потенциально может использоваться для выявления лиц с высоким риском коронарных событий как в общей популяции, так и при остром коронарном синдроме.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kitsiou A. N. 13N-ammonia myocardial blood flow and uptake : relation to functional outcome of asynergic regions after revascularization / A. N. Kitsiou, S. L. Bacharach, M. L. Bartlett, [et al.] // J Am Coll Cardiol. — 1999 — Vol. 33 — P. 678—686.
2. Keng F. Y. Clinical applications of positron emission tomography in cardiology : a review / F. Y. Keng // Ann Acad Med Singapore. — 2004. — Vol. 33. — P. 175—182.
3. Moreno P. R. Vulnerable plaque : definition, diagnosis, and treatment / P. R. Moreno // Cardiol. Clin. — 2010. — Vol. 28. — P. 1—30.
4. Waksman R., Seruys P. W. Handbook of the vulnerable plaque / R. Waksman, P. W. Seruys // London. — 2004. — P. 1—48.
5. Лишманов Ю. Б., Чернов В. И. Радионуклидная диагностика для практических врачей / Ю. Б. Лишманов, В. И. Чернов // Томск : Издательство STT, 2004. — С. 388.
6. Сергиенко В. Б., Аншелес А. А. Молекулярные изображения в оценке атеросклероза и перфузии миокарда / В. Б. Сергиенко, А. А. Аншелес // Кардиологический вестник. — 2010. — № 2. — С. 76—83.
7. Choi Y. Factors affecting myocardial 2-[F-18]fluoro-2-deoxy-D-glucose uptake in positron emission tomography studies of normal humans / Y. Choi, R. C. Brunken, R. A. Hawkins, [et al.] // Eur J Nucl Med. — 1993. — Vol. 20. — P. 308—318.
8. Pearson T. A. Markers of inflammation and cardiovascular disease : application to clinical and public health practice. A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association / T. A. Pearson, G. A. Mensah, R. W. Alexander, [et al.] // Circulation. — 2003. — Vol. 107. — P. 499—511.
9. Biasucci L.M. CDC/AHA Workshop on Markers of Inflammation and Cardiovascular Disease. Application to clinical and public health practice: clinical use of inflammatory markers in patients with cardiovascular diseases : a background paper / L. M. Biasucci // Circulation. — 2004. — Vol. 110. — P. e560—e567.

10. Utermann G. Lipoprotein(a). In : Scriver C. R., Beaudet A. L., Sly W. S., Valle D., eds. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. — 8th ed. — New York : McGraw-Hill. — 2001. — P. 2753—2787.
11. Winkler K. Platelet-activating factor acetylhydrolase activity indicates angiographic coronary artery disease independently of systemic inflammation and other risk factors : the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study / K. Winkler, B. R. Winkelmann, H. Scharnagl, [et al.] // *Circulation*. — 2005. — Vol. 111. — P. 980—87.
12. Packard C. J. Lipoprotein-associated phospholipase A2 as an independent predictor of coronary heart disease. West of Scotland Coronary Prevention Study Group / C. J. Packard, D. S. O'Reilly, M. J. Caslake, [et al.] // *N Engl J Med*. — 2000. — Vol.343. — P. 1148—55.
13. Blake G. J. A prospective evaluation of lipoprotein-associated phospholipase A2 levels and the risk of future cardiovascular events in women / G. J. Blake, N. Dada, J. C. Fox, [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. — 2001. — Vol. 38. — P. 1302—06.
14. Ballantyne C. 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 / C. Ballantyne, R. Hoogeveen, H. Bang, [et al.] // *Circulation*. — 2004. — Vol. 109. — P. 837—42.
15. Koenig W. Lipoprotein-associated phospholipase A2 and risk of coronary events in apparently healthy middle-aged men with moderately elevated cholesterol. Results from the 14-year follow-up of the MONICA-Augsburg cohort 1984 / W. Koenig, C. Meisinger, G. Trischler, [et al.] // *Circulation*. — 2004. — Vol. 110. — P. 1903—08.
16. Oei H. H. Lipoprotein-associated phospholipase A2 activity is associated with risk of coronary heart disease and ischemic stroke : the Rotterdam study / H. H. Oei, I. M. Van der Meer, A. Hofman, [et al.] // *Circulation*. — 2005. — Vol. 111. — P.570—75.
17. Чазов Е. И. Атеросклероз / Е. И. Чазов // М. : Издательство «Медицина», 2000.
18. Сергиенко В. Б. Позитронно-эмиссионная томография в диагностике атеросклеротических бляшек у онкологических больных / В. Б. Сергиенко, Е. В. Панчовская, В. А. Манукова, М. С. Рудас // *Терапевтический архив*. — 2010. — № 4. — С. 45—48.
19. Rudd J. H. F. Imaging Atherosclerotic Plaque Inflammation With [18F]-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography / J. H. F. Rudd, E. A. Warburton, T. D. Fryer, H. A. Jones, J. C. Clark, N. Antoun, P. Johnström, A. P. Davenport, P. J. Kirkpatrick, [et al.] // *Circulation*. — 2002. — Vol. 105. — P. 2708—2711.
20. Korngold E. C. Noninvasive imaging of apoptosis in cardiovascular disease / E. C. Korngold, F. A. Jaffer, R. W. David, E. Sosnovik // *Heart Fail Rev*. — 2008. — Vol. 13 — P. 163—173.
21. Sudhir K. Lipoprotein-Associated Phospholipase A2, a Novel Inflammatory Biomarker and Independent Risk Predictor for Cardiovascular Disease / K. Sudhir // *J Clin Endocrin Metab*. — 2005. — Vol. 90 (5). — P. 3100—05.
22. Zalewski A., Macphee C. Role of Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 in Atherosclerosis / A. Zalewski, C. Macphee // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. — 2005. — Vol. 25 — 923 p.
23. Marcovina S. M. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute Workshop on Lipoprotein(a) and Cardiovascular Disease : recent advances and future directions / S. M. Marcovina, M. L. Koschinsky, J. J. Albers, S. Skarlatos // *Clin Chem*. — 2003. — Vol. 49. — P. 1785—1796.
24. Blankenberg S. Plasma ФАТ-acetylhydrolase in patients with coronary artery disease : results of a cross-sectional analysis / S. Blankenberg, D. Stengel, H. J. Rupprecht, [et al.] // *J Lipid Res*. — 2003. — Vol. 44. — P. 1381—86.
25. O'Donoghue M. 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 / M. O'Donoghue, D. A. Morrow, M. S. Sabatine, [et al.] // *Circulation*. — 2006. — Vol. 113. — P. 1745—52.
26. Gerber Y. Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 and Prognosis After Myocardial Infarction in the Community / Y. Gerber, J. P. McConnell, A. S. Jaffe, [et al.] // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. — 2006. — Vol. 26. — P. 2517—22.
27. Braun L. T., Davidson M. H. Lp-PLA2 : A new target for statin therapy / L. T. Braun, M. H. Davidson // *Curr Atheroscler Rep*. — 2010 Jan. — Vol. 12 (1). — P. 29—33.
28. Racherla S., Arora R. Utility of Lp-PLA2 in Lipid-Lowering Therapy / S. Racherla, R. Arora // *Am J Ther*. — 2010 Jul 10.