

УДК 616.13-001.6:612.08

РОЛЬ ЛИПОПРОТЕИН-АССОЦИИРОВАННОЙ ФОСФОЛИПАЗЫ А2 В РАЗВИТИИ СОСУДИСТОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ И АТЕРОСКЛЕРОЗА МАГИСТРАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ

Т.Б. Залова

Представлены данные о механизмах действия липопротеин-ассоциированной фосфолипазы А2 и ее взаимосвязи с развитием и прогрессированием атеросклероза различной локализации. Подчеркивается неоднозначность результатов исследований по взаимосвязи концентрации и активности данного фермента и наличием и выраженностью атеросклеротического процесса.

Ключевые слова: липопротеин-ассоциированной фосфолипазы А2; атеросклероз.

THE ROLE OF LIPOPROTEIN-ASSOCIATED PHOSPHOLIPASE A2 IN THE DEVELOPMENT OF VASCULAR REMODELING AND ATHEROSCLEROSIS OF MAIN ARTERIES

Т.В. Zalova

This paper summarizes the mechanisms of action of lipoprotein-associated phospholipase A2 and its relationship to the development and progression of atherosclerosis of various localization. It emphasizes the ambiguity of the results of research on the relationship between concentration and activity of the enzyme and the presence severity of atherosclerosis.

Keywords: lipoprotein-associated phospholipase A2; atherosclerosis.

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 такие атеросклеротические заболевания, как коронарная болезнь сердца (КБС), включая инфаркт миокарда (ИМ) и мозговой инсульт (МИ).

Смертность от ССЗ напрямую связана с распространением факторов риска их развития. Хотя традиционные факторы риска развития КБС и мозгового инсульта (МИ) хорошо известны, однако они позволяют прогнозировать течение заболевания не у всех больных. У 10–20 % больных с КБС факторы риска отсутствуют, в 35 % случаев у умерших больных с КБС уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) находился в пределах нормальных значений [2, 3]. Многообещающим в прогнозировании риска развития КБС и МИ является использование новых воспалительных маркеров, занимающих важное место в патогенезе возникновения нестабильности атеросклеротической бляшки (АСБ) [4]. Одним из таких белков яв-

ляется липопротеин-ассоциированная фосфолипаза А2 (ЛП-ФЛА2), которая специфична в отношении сосудистого воспаления и свидетельствует о нестабильности АСБ [5]. 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 [6].

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 [4]. Лизофосфатидилхолин – сильный хемоаттрактант для макрофагов и Т-лимфоцитов, он индуцирует миграцию гладкомышечных клеток, нарушает функцию эндотелия и стимулирует экспрессию молекул адгезии и цитокинов [3, 4, 7, 8].

Наиболее доступным методом оценки наличия атеросклероза является ультразвуковая оценка толщины комплекса интима-медиа (ТИМ) в сонных артериях. С момента первого упоминания Pignoli P. в 1986 г. измерение толщины комплекса интима-

медиа доказало свою диагностическую ценность в прогнозировании течения заболевания у пациентов с сопутствующими ССЗ (Chambless L.E. et al., 1997) [5] и в настоящее время используется как суррогатный маркер в клинических исследованиях для оценки эффективности терапии.

Важность измерения ТИМ для стратификации пациентов с КБС была подтверждена группой исследователей ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities study; 2010, 2011), которые продемонстрировали ценность ультразвукового исследования сонных артерий в прогнозировании риска развития КБС [5]. Ряд исследований, в частности последний мета-анализ Lorenz M.W. и соавт. (2010, 2012), показал, что вклад ТИМ в прогнозирование рисков небольшой и не может иметь большого клинического значения. Данный мета-анализ имел некоторые ограничения, так как в него не были включены данные о наличии атеросклеротических бляшек у обследованной категории пациентов, что и обусловило недооценку клинической значимости ультразвукового исследования в выявлении латентного атеросклероза и его роли в стратификации риска у пациентов с ССЗ [6, 9]. Некоторую ясность в данном вопросе внесли исследования MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis, 2013) и Three-City Study (2011), где, кроме комплекса интима-медиа, было оценено наличие у пациентов атеросклеротических бляшек, что позволило подтвердить необходимость проведения ультразвукового сканирования сонных артерий для стратификации пациентов на группы сердечно-сосудистого риска [7, 10].

Позже ряд исследователей предложили оценивать количество атеросклеротических бляшек и площадь атеросклеротического поражения бассейна каротидных артерий [7, 8], что явилось предпосылкой для количественной оценки, показавшей свою прогностическую ценность, так как большее количество атеросклеротических бляшек ассоциируется с худшим прогнозом [10].

Лп-ФЛА2 является ферментом, проявляющим свое воздействие непосредственно в атеросклеротических бляшках, которые очень часто манифестируют в экстракраниальных артериях, в частности каротидных – весьма доступных и удобных для ультразвуковых исследований. Это и послужило поводом для ряда исследований с целью изучения связи, циркулирующей Лп-ФЛА2 с наличием и прогрессированием атеросклероза каротидных артерий.

Nargens T.A. и соавт. (2014) [11] обследовали 229 лиц обоего пола в возрасте 53 ± 7 лет. Пациентам были проведены исследования индекса массы тела, уровня физической активности, измерение липидов крови, глюкозы натощак, массы Лп-ФЛА2 и ультразвуковое измерение толщины ТИМ сон-

ных артерий. При этом пациенты с повышенной концентрацией Лп-ФЛА2 (55 женщин, 47 мужчин) имели более высокие показатели ИМТ, холестерина ЛПНП, глюкозы в крови и окружности талии. Кроме того, у них оказался снижен уровень холестерина ЛПВП. Неожиданным оказалось, что пациенты с высокой концентрацией Лп-ФЛА2 имели более низкие значения ТИМ. Но при этом толщина ТИМ и Лп-ФЛА2 были независимыми предикторами друг друга, в то время как традиционные маркеры – уровень липидов и глюкозы крови – нет.

Liu J. и соавт. (2014) [12], измеряли степень стеноза сонных артерий и максимальную толщину комплекса интима-медиа дважды с интервалом в 5 лет у 913 пациентов в возрасте 45–75 лет. Связь активности Лп-ФЛА2 с прогрессированием атеросклеротических бляшек и изменением ТИМ была оценена в зависимости от пола после полной коррекции на традиционные факторы риска и уровень высокочувствительного С-реактивного белка. Отношение рисков прогрессирования атеросклеротической бляшки в сонных артериях ассоциировалось с повышением активности уровня Лп-ФЛА2 на одно стандартное отклонение и составило 1,28 (95 % ДИ = 1,09–1,49; $p = 0,043$) у мужчин и 0,92 (95 % ДИ = 0,78–1,08; $p > 0,05$) у женщин. Коэффициент регрессии в отношении утолщения ТИМ составил 0,003 ($p = 0,004$) у мужчин и -0,001 ($p = 0,166$) у женщин после коррекции на другие факторы риска. Таким образом, был сделан вывод, что уровень Лп-ФЛА2, независимо от других факторов, ассоциировался с прогрессированием субклинического атеросклероза у мужчин.

Повышенный уровень Лп-ФЛА2 ассоциируется с более быстрым прогрессированием атеросклероза, что было показано в исследовании PROGRESSA (Perindopril protection against recurrent Stroke Study). Из контингента обследованных были отобраны 183 пациента в возрасте от 50 до 70 лет, 70 % из которых составили мужчины. После коррекции на другие факторы риска, повышение активности Лп-ФЛА2 оставалось независимо ассоциировано с более быстрым прогрессированием атеросклеротического поражения аорты и аортального клапана ($p = 0,005$) у данной категории больных (Caroulade R. et al., 2015) [13]. Однако ряд исследователей не выявили связи между атеросклеротическим поражением сонных артерий и уровнем Лп-ФЛА2 в крови. Так, Kiortsis D.N. и соавт. (2005) [14] не выявили взаимосвязи толщины комплекса “интима-медиа” с уровнем Лп-ФЛА2 у пациентов с повышенным уровнем липидов крови. После разделения пациентов с гиперхолестеринемией на 2 подгруппы в соответствии со значениями ТИМ (ТИМ $< 0,7$ мм и ТИМ $\geq 0,7$ мм)

пациенты с ТИМ $\geq 0,7$ мм оказались значительно старше и имели более высокую концентрацию триглицеридов в крови, в то время, как ни масса и ни активность Лп-ФЛА2 на толщину ТИМ влияния не оказали. При проведении многофакторного анализа со значениями ТИМ достоверно коррелировал только возраст ($p < 0,05$). Ни масса, ни активность общей Лп-ФЛА2, ни связанный с ЛПВП-Лп-ФЛА2 не были связаны с развитием раннего атеросклероза сонных артерий.

Сходные данные в отношении ассоциации массы ЛП-ФЛА2 с каротидным атеросклерозом приводят Campo S. и соавт. (2004) [15]. Целью исследования явилась оценка отношения между полиморфными генами Лп-ФЛА2 (Arg92His, Ile198Thr и Ala379Val) и наличием атеросклероза сонных артерий у пациентов с гиперхолестеринемией. Пациенты были разделены на 2 группы согласно ТИМ (ТИМ < 1 мм и ТИМ $1 \geq$ мм). При этом активность Лп-ФЛА2 и концентрация ХС-ЛПНП достоверно коррелировали у пациентов с гиперхолестеринемией, но активность Лп-ФЛА2 в плазме крови и уровень ЛПВП не были связаны с толщиной ТИМ ни в одной из групп. Не было обнаружено никаких существенных различий среди полиморфизма генов Лп-ФЛА2 в обеих группах после коррекции по возрасту, полу, индексу массы тела, уровню глюкозы и липидов, активности Лп-ФЛА2, артериальному давлению и статусу курения.

Таким образом, ряд исследователей указывают на наличие прямой корреляционной связи Лп-ФЛА2 с прогрессированием атеросклеротического поражения сонных артерий; другие же, напротив, ее полностью отрицают. Однако большинство авторов сходятся во мнении о том, что при повышении уровня атерогенных липопротеинов в крови, концентрация Лп-ФЛА2 также увеличивается.

Литература

1. Lazzini A., Lazzini S. Cardiovascular disease: an economical perspective // *Curr. Pharm. Des.* 2009. Vol. 15. № 10. P. 1142–1156.
2. Caslake M.J., Packard C.J. Lipoprotein-associated phospholipase A2 as a biomarker for coronary disease and stroke // *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* 2005. Oct; 2(10): 529–35.
3. Dada N., Kim N.W., Wolfert R.L. Lp-PLA2: an emerging biomarker of coronary heart disease // *Expert Rev Mol Diagn.* 2002; 2(1):17–22.
4. Quinn M.T., Parthasarathy S., Steinberg D. Lysophosphatidylcholine: a chemotactic factor for human monocytes and its potential role in atherogenesis // *Proc Natl Acad Sci USA.* 1988; 85(8): 2805–9.
5. Chambless L.E. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987–1993 / L.E. Chambless G. Heiss A.R. Folsom et al. // *Am J Epidemiol.* 1997. Vol. 146 (Suppl. 6). P. 483–94.
6. Lorenz M.W. Is carotid intima media thickness useful for individual prediction of cardiovascular risk? Ten-year results from the Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS) / M.W. Lorenz, C. Schaefer, H. Steinmetz, M. Sitzer // *Eur Heart J.* 2010. Vol. 31 (Suppl. 16). P. 2041–8.
7. Plichart M. Carotid intima-media thickness in plaque-free site, carotid plaques and coronary heart disease risk prediction in older adults. The Three-City Study / M. Plichart, D.S. Celermajer, M. Zureik et al. // *Atherosclerosis.* 2011. Vol. 219. P. 917–924.
8. Mathiesen E.B. Carotid plaque area and intima-media thickness in prediction of first-ever ischemic stroke: a 10-year follow-up of 6584 men and women: the Tromso Study / E.B. Mathiesen, S.H. Johnsen, T. Wilsgaard et al. // *Stroke.* 2011. Vol. 42. P. 972–978.
9. Lorenz M.W. Carotid intima-media thickness progression to predict cardiovascular events in the general population (the PROG-IMT collaborative project): a meta-analysis of individual participant data / M.W. Lorenz, J.F. Polak, M. Kavousi et al. // *Lancet.* 2012. Vol. 379. P. 2053–2062.
10. Polak J.F. The value of carotid artery plaque and intima-media thickness for incident cardiovascular disease: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis / J.F. Polak, M. Szklo, R.A. Kronmal et al. // *J Am Heart Assoc.* 2013; 2:00008710.1161/JAHA.113.000087
11. Hargens T.A. Lipoprotein-associated phospholipase A2 and carotid intima-media thickness in individuals classified as low-risk according to Framingham / T.A. Hargens et al. // *Cardiovasc. Diagn. Ther.* 2014. Dec. Vol. 4 (Suppl. 6). P. 487–94.
12. Liu J. Association between the lipoprotein-associated phospholipase A2 activity and the progression of subclinical atherosclerosis / J. Liu et al. // *J. AtherosclerThromb.* 2014. Vol. 21 (6). P. 532–42.
13. Capoulade R. et al. Impact of Plasma Lp-PLA2 Activity on the Progression of Aortic Stenosis: The PROGRESSA Study / R. Capoulade et al. // *JACC Cardiovasc. Imaging.* 2015. Vol. 8 (Suppl. 1). P. 26–33.
14. Kiortsis D.N. Lack of association between carotid intima-media thickness and PAF-acetylhydrolase mass and activity in patients with primary hyperlipidemia / D.N. Kiortsis, S. Tsouli, E.S. Lourida et al. // *Angiology.* 2005. Vol. 56 (Suppl. 4). P. 451–458.
15. Campo S. Platelet-activating factor acetylhydrolase is not associated with carotid intima-media thickness in hypercholesterolemic Sicilian individuals / S. Campo, M.A. Sardo, A. Bitto et al. // *Clin. Chem.* 2004. № 50 (11). P. 2077–2082.