

Османкулова Г.Э.

ЛИПОПРОТЕИН-АССОЦИИРОВАННАЯ ФОСФОЛИПАЗА A₂, КАК БИОМАРКЕР РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

G.E. Osmankulova

LIPOPROTEIN-ASSOCIATED PHOSPHOLIPASE A₂ AS A BIOMARKER OF RISK OF CARDIOVASCULAR DISEASES

УДК: 616.12-616.24:616.61-008

Обзор посвящен липопротеин-ассоциированной фосфолипазе A₂ (Лп-ФЛА₂), новому биомаркеру сердечно-сосудистого риска. Лп-ФЛА₂ - это фермент, который участвует в метаболизме липидов, развитии атеротромботических и провоспалительных реакций в эндотелии сосудов. Применение его в качестве маркера сердечно-сосудистого риска обосновывается его высокой специфичностью в отношении сосудистого воспаления и низкой биологической вариабельностью. В обзоре приводятся данные многочисленных эпидемиологических, экспериментальных исследований, описывающих роль Лп-ФЛА₂ в атерогенезе.

Ключевые слова: липопротеин-ассоциированная фосфолипаза A₂, атеросклероз, сосудистое воспаление, дисфункция эндотелия, биомаркер, стратификация риска сердечно-сосудистых заболеваний.

The review is devoted a lipoprotein-associated phospholipase A₂ (Lp-PLA₂), to a new biomarker of cardiovascular risk. Lp-PLA₂ is an enzyme which participates in a metabolism of lipids, development atherothrombotic and proinflammatory reactions in endothelium of vessels. Its application as a marker of cardiovascular risk is proved by its high specificity concerning a vascular inflammation and low biological variability. In the review you may find the data numerous epidemiological, the experimental researches describing a role of Lp-FLA₂ in atherogenesis.

Keywords: a lipoprotein-associated phospholipase A₂, an atherosclerosis, a vascular inflammation, endothelial disjunction, a biomarker, stratification of risk of cardiovascular diseases.

В настоящее время несмотря на большие достижения в современной медицине сердечно-сосудистые заболевания и их осложнения продолжают оставаться основной причиной смертности населения во всем мире. Появились новые направления в диагностике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний. Одним из существенных достижений является определение так называемых биомаркеров сердечно-сосудистого риска, то есть веществ, используемых в качестве диагностических критериев и имеющих прогностическое значение. Липопротеин-ассоциированная фосфолипаза A₂ (Лп-ФЛА₂) - это новый биомаркер, который в отличие от других предикторов воспаления, специфичный в отношении сосудистого воспаления, информирующий о воспалении в атеросклеротической бляшке и степени стабильности бляшки. Определение уровня и активности этого биомаркера может использоваться для выявления лиц с высокой степенью риска сердечнососудистых заболеваний на этапе как первичной, так и вторичной профилактики, т.е. как в общей популяции, так и в группах высокого риска [1-3].

На сегодняшний день известно, что атеросклероз - это хроническое воспалительное заболевание. В результате воспаления в субэндотелиальном пространстве сосудов создается токсическая среда, которая стимулирует рост атеросклеротической бляшки, способствует ее дестабилизации, что приводит к разрыву бляшки с последующей закупоркой просвета коронарной артерии [4, 5]. Доказано, что Лп-ФЛА₂ усиливает

внутрисосудистое воспаление и стимулирует развитие атеросклероза. Повышение уровня Лп-ФЛА, ассоциируется с увеличением риска развития сердечнососудистых заболеваний [5]. Поэтому целесообразно измерение уровня ее не только у лиц с установленным диагнозом коронарной болезни сердца (КБС), но и у имеющих два или более традиционных факторов риска, т.е. отнесенных к группе с умеренным риском (по Фремингемской шкале 10-летнего риска соответствует 10-20%) [6].

Липопротеин-ассоциированная фосфолипаза A₂ - это провоспалительный фермент, специфичный в отношении сосудистого воспаления. Представляет собой Ca²⁺независимую фосфолипазу с молекулярной массой 45 кДа, которая отличается от других секреторных фосфолипаз (сPLA, и sPLA₂) [7]. Первые Лп-ФЛА₂ была идентифицирована в 1983 г. Другое ее название - "ФАТ-ацетилгидролаза", так как она имеет способность разрушать фактор активации тромбоцитов (ФАТ) [8,9]. Продуцируется Лп-ФЛ клетками, вовлеченными в процесс воспаления, такими как, макрофаги, моноциты, тучные клетки, клетки Купфера и Т-лимфоциты [5]. Кроме того, она вырабатывается в атеросклеротических бляшках, имеющих некротическое ядро, и наиболее высокая ее концентрация именно в плечевой зоне тонкой фиброзной покрышки бляшек, склонных к разрыву [10]. Так, получены свидетельства, что более интенсивно синтез Лп-ФЛА₂ происходил и накапливался в каротидных бляшках (сонной артерии), что приводило к развитию нестабильности атеросклеротических бляшек [9]. При попадании в кровоток Лп-ФЛА₂ транспортируются в связанном состоянии с липопротеинами низкой плотности (ЛПНП), с липопротеином (а), и в меньшей степени, с липопротеинами высокой плотности (ЛПВП) и липопротеинами очень низкой плотности (ЛПОНП) [11].

Как известно, ключевым этапом в развитии и прогрессировании атеросклероза является окисление ЛПНП [12, 13]. Лп-ФЛА₂ участвует в гидролизе фосфолипидов окисленных ЛПНП, в результате чего образуются побочные провоспалительные, проатеро-

генные продукты - лизофосфатидилхолин (ЛФХ) и окисленные свободные жирные кислоты, которые оказывают мощное провоспалительное действие и принимают участие в формировании атеросклеротических бляшек. Более того, они участвуют в дестабилизации бляшки и индуцируют апоптоз макрофагов, в результате чего разрастается некротическое ядро бляшки, утоньшается фиброзная шляпка, увеличивается воспалительная инфильтрация в области фиброзной шляпки, и, в конечном итоге, происходит формирование уязвимой бляшки. Было доказано, что Лп-ФЛА₂ интенсивно экспрессируется в макрофагах, находящихся в фиброзной капсуле в месте разрыва атеросклеротической бляшки [14, 15, 16]. В то же время, имеется ряд исследований, в которых описываются и антиатерогенные свойства Лп-ФЛА₂, которые обусловлены процессом ферментативного катаболизма биологически активных окисленных фосфолипидов в ЛПВП и деградации ФАТ [17, 18, 19].

Согласно многочисленным исследованиям целесообразно определение уровней Лп-ФЛА, для идентификации лиц с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний. Возможно измерение массы и активности Лп-ФЛА₂ в плазме крови. В настоящее время разработанный для ее количественного и качественного определения так называемый PLAC-тест - иммуоферментный анализ, при помощи которого измеряется масса 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 [8].

Определение уровня Лп-ФЛА₂ рекомендуется проводить у лиц с умеренным риском (т.е. у лиц с двумя или более традиционными факторами риска, что по Фремингемской шкале 10-летнего риска соответствует 10-20%) и у лиц с высоким риском (с установленным диагнозом ишемической болезни сердца или факторами риска, равнозначными КБС). В результате многочисленных эпидемиологических исследований было определено, что повышение концентраций Лп-ФЛА, имеет клинический пограничный уровень - 200 нг/мл, превышение которого показывает заметный рост риска наступления сердечно-сосудистых событий, и дает право на реклассификацию риска [20-23]. В настоящее время используются следующие референсные уровни Лп-ФЛА₂: <200 нг/мл - низкий риск, 200-235 нг/мл - пограничный диапазон, >235 нг/мл - высокий риск. Эти данные были получены при определении так называемого контрольного интервала с помощью измерения уровня Лп-ФЛА₂ у здоровых лиц. Таким образом, лица из группы умеренного риска, со значением Лп-ФЛА, > 200 нг/мл, реклассифицировались в группу с высоким риском развития КБС, а пациенты с КБС или факторами риска, равнозначными КБС, со значением Лп-ФЛА₂ > 200 нг/мл, переводились в группу очень высокого риска [24].

В настоящее время многочисленными исследованиями доказано, что повышенный уровень Лп-ФЛА₂ в плазме независимо ассоциируется с риском

возникновения КБС и ишемического инсульта [25-30]. Более 32 проспективных исследований показали положительную связь между повышенными уровнями Лп-ФЛА, и будущими сердечно-сосудистыми событиями и ишемическим инсультом. 11 из 12 проспективных исследований показали связь между Лп-ФЛА₂ и первичными сердечно-сосудистыми событиями, 12 из 13 - связь с повторными сердечно-сосудистыми событиями, 6 исследований показали связь с ишемическими инсультами [24, 31-33]. Остановимся коротко на некоторых из них.

Dallas Heart Study - большое популяционное исследование, где у 2171 пациентов проведен анализ связи Лп-ФЛА₂ с коронарным и аортальным атеросклерозом. Выявлено, что у пациентов обоих полов с диагностированным коронарным кальцинозом масса Лп-ФЛА, в сыворотке крови повышена. Также в этом исследовании доказано, что повышенный уровень Лп-ФЛА₂ не только стимулирует атерогенез, сколько вызывает нестабильность атеросклеротической бляшки [34].

The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) - это проспективное исследование, в котором приняли участие 12819 здоровых мужчин и женщин в возрасте 45-64 лет, срок наблюдения - 6 лет. Среди них 608 пациентов имели сердечно-сосудистые заболевания, 740 человек - группа контроля. По сравнению со здоровыми у пациентов, перенесших коронарное событие, средние уровни Лп-ФЛА, и СРБ были выше. После коррекции по традиционным факторам риск развития КБС возрастал в 2 раза среди лиц с максимальными уровнями Лп-ФЛА₂ и даже у тех, чей уровень ЛПНП был <3,37 ммоль/л [35].

The Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Diseases (MONICA) - в рамках Германского проекта приняли участие 934 здоровых мужчин в возрасте 45-64 лет, срок наблюдения - около 14 лет (с 1984 по 1998 г.). Изучалась взаимосвязь между уровнями Лп-ФЛА, и риском коронарных событий. Средний исходный уровень Лп-ФЛА₂ был значительно выше у мужчин с коронарными событиями, чем у группы контроля (295±113 против 263±79 мкг/л; p=0,01). Каждое увеличение уровня Лп-ФЛА₂ на 1 стандартное отклонение ассоциировалось с повышением риска будущих событий, связанных с КБС. А также, было доказано, что комбинация высоких уровней Лп-ФЛА₂ (>290,8 мкг/л) и СРБ (>3 мг/л) ассоциировалось со статистически значимым увеличением риска будущих коронарных событий [36].

The West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS) - в ретроспективном исследовании 580 мужчин, перенесших сердечно-сосудистое событие, сравнивали с 1160 мужчинами из группы контроля, подобранными по возрасту и факту курения. У лиц с наиболее высокими уровнями Лп-ФЛА₂ риск развития КБС был в 2 раза выше, чем у лиц с наиболее низкими уровнями этого фермента. Более того, оказалось, что наблюдаемая ассоциация между повышенным содержанием Лп-ФЛА₂ и риском развития КБС никак не связана с уровнями ЛПНП и других маркеров воспаления (СРБ, числа лейкоцитов и фибриногена) [37].

A Multi-Marker Approach: The North Wuerttemberg and Berlin Infarction Study-II (NOBIS-II) - в исследовании наблюдались 429 пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС). У этих пациентов в течение 7 часов от появления симптомов определяли в крови уровень следующих биомаркеров: NTpro-BNP, тропонина и Лп-ФЛА₂. Затем в течение последующих 42 дней изучали связь уровней этих биомаркеров с развитием больших неблагоприятных коронарных событий. Изменение уровня высокочувствительного СРБ не имело прогностической ценности. У 56 пациентов с отрицательным тропонином, умеренно повышенным уровнем NTproBNP и уровнем Лп-ФЛА₂ >210 нг/мл были зарегистрированы большие неблагоприятные коронарные события, а относительный риск их развития составил 2,6 (1,1-6,6) [38].

A Population-Based Cohort Study - в этом исследовании за 10-летний период наблюдения был изучен риск развития независимых друг от друга случаев острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) и КБС. Наблюдались 347 пациентов, из них у 195 была диагностирована ИБС, у 152 - ОНМК. В нижнем терциле концентрации Лп-ФЛ относительный риск развития КБС и ишемического инсульта составил 0,95 (95% ДИ 0,65-1,40) и 1,92 (95% ДИ 1,20-3,10) соответственно [39].

The Rancho Bernardo Study - у 1057 пациентов, средний возраст которых составлял 72 года, на протяжении 26 лет изучалась взаимосвязь повышенного уровня Лп-ФЛА₂ и риска развития ИБС. Среди них были 557 мужчин и 500 женщин. У 228 из них отмечались сердечно-сосудистые события, из которых 38% были фатальными. По сравнению с традиционными факторами риска повышенный уровень Лп-ФЛА₂ значительно увеличивал точность стратификации риска [40].

Заключение

Лп-ФЛА₂ имеет следующие основные свойства: специфичность в отношении сосудистого воспаления; минимальная биовариабельность в сыворотке крови; уровень сывороточной Лп-ФЛА₂ отражает степень нестабильности бляшки; повышение уровня Лп-ФЛА₂ в сыворотке крови свидетельствует о пропорциональном увеличении риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний.

При оценке риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений традиционные факторы риска не позволяют полностью провести стратификацию риска. У 10-20% больных с КБС вообще отсутствуют факторы риска. В то же время среди умерших больных с КБС при ретроспективной оценке в 35% случаев не было выявлено увеличение уровня ХС ЛНП [21,22]. Такие методы стратификации риска как, Фремингемская шкала, SCORE, точно не определяют, у какого пациента и когда разовьется какое-либо осложнение. Ни один из следующих диагностических методов оценки риска сердечно-сосудистых заболеваний, как, измерение липидного профиля, УЗДГ сонных артерий, тесты с физической нагрузкой, эхокардиография, коронарная ангиография, внутрисосудовое УЗИ коронарных артерий, не позволяют установить, имеются ли у пациента неста-

бильные, склонные к разрыву бляшки [23,41]. Специфичный в отношении сосудистого воспаления и отражающий наличие склонной к разрыву бляшки, маркер Лп-ФЛА₂, отвечает таким требованиям как, простота и достоверность измерения, наличие референсных значений нормы, способность увеличивать степень риска при внесении в систему стратификации, и таким образом, может рассматриваться в качестве независимого фактора сердечнососудистого риска и применяться для реклассификации риска у пациентов из групп со средним и высоким риском сердечно-сосудистых событий [42].

Список литературы:

1. Tamaki N., Kawamoto M., Takahashi N., et al. Assessment of myocardial fatty acid metabolism with positron emission tomography at rest and during dobutamine infusion in patients with coronary artery disease// Am Heart J - 1993 - Vol 125 - P. 702-710.
2. Рыжкова Д.В., Нифонтов Е.М., Тютин Л.А., Зыков Е.М. Позитронная эмиссионная томография в диагностике ишемической болезни сердца (обзор литературы)// Consilium Medicum - 2007 - №4 - С. 17-22.
3. Ikonen H., Beanlands R. Oxidative metabolism and cardiac efficiency. In Principles and Practice of Positron Emission Tomography// Edited by Wahl RL. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins - 2002 - P. 351-367.
4. Keng FY. Clinical applications of positron emission tomography in cardiology: a review// Ann Acad Med Singapore - 2004-Vol 33-P. 175-182.
5. Kitsiou AN., Bacharach SL., Bartlett ML., et al. 13N-ammonia myocardial blood flow and uptake: relation to functional outcome of asynergic regions after revascularization// J Am Coll Cardiol -1999 - Vol 33 - P. 678-686.
6. Davidson MH., Alberts MJ., Anderson JL., et al. Consensus panel recommendation for incorporating Lp-PLA2 testing into cardiovascular disease risk assessment guidelines. Am J Cardiol. 2008;101:51F-57F. doi: 10.1016/j.amjcard.2008.04.019.
7. Kudo I and Murakami M. (2002). Prostaglandins Other Lipid Mediat 68-69:3-58.
8. Sudhir K. Lipoprotein-Associated Phospholipase A2, a Novel Inflammatory Biomarker and Independent Risk Predictor for Cardiovascular Disease. J Clin Endocrin Metab 2005; 90(5):3100-05.
9. Zalewski A., Macphee C. Role of Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 in Atherosclerosis. Arterioscler Thromb Vase Biol 2005;25:923.
10. Cai H., Harrison DG. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress// Circ Res - 2000 - Vol 87- P. 840-844
11. Caslake MJ., Packard CJ., et al. (2000). Atherosclerosis 150:413-9.
12. Chisolm GM and Steinberg D. (2000). Free Radical Biol Med 28: 1815-26.
13. Witztum JL. (1994). Lancet 344:793-5.
14. Macphee CH. (2001). Curr Opin Pharmacol 1: 121-5.
15. Macphee CH., Moores KE., et al. (1999). Biochem J 338:479-87.
16. Macphee CH and Suckling KE. (2002). Expert Opin Ther Targets 6: 309-14.
17. Yamada Y., Ichihara S., Fujimura T. et al. Identification of the G994 →T missense in exon 9 of the plasma platelet-activating factor acetylhydrolase gene as an independent risk factor for coronary artery disease in Japanese men. Metabolism. 1998;47:177-81.

18. Yamada Y., Yoshida H., Ichihara S. et al. Correlations between plasma platelet-activating factor acetylhydrolase (PAFAH) activity and PAF-AH genotype, age, and atherosclerosis in a Japanese population. *Atherosclerosis*. 2000; 150:209-16.
19. 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; 59:219-24.
20. Danial NN., Korsmeyer SJ. Cell death: critical control points// *Cell* - 2004 - Vol 116 - P. 205-219.
21. Peterson LR., Herrero P., Schechtman KB, et al. Effect of obesity and insulin resistance on myocardial substrate metabolism and efficiency in young women// *Circulation* - Vol 2004 - Vol 109-P. 2191-2196.
22. Knuuti J., Takala TO., Nagren K, et al. Myocardial fatty acid oxidation in patients with impaired glucose tolerance// *Diabetologia* - Vol 2001 - Vol. 44 - P. 84-187.
23. Рыжкова Д.В., Тютин Л.А., Нифонтов Е.М. Позитронная эмиссионная томография для неинвазивной оценки параметров коронарной гемодинамики у пациентов с факторами риска ишемической болезни сердца// *Медицинская визуализация* - 2007 - №3 - С.109-114.
24. Szczepaniak LS., Dobbins RL., Metzger GJ., et al. Myocardial triglycerides and systolic function in humans: in vivo evaluation by localized proton spectroscopy and cardiac imaging. / *Magn Reson Med* - 2003 - Vol 49 - P. 417-423.
25. Korngold EC., Jaffer FA., David RW., Sosnovik E. Noninvasive imaging of apoptosis in cardiovascular disease// *Heart Fail Rev* -2008 - Vol 13 - P. 163-173.
26. Gerber Y. et al. Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 and Prognosis After Myocardial Infarction in the Community// *Arterioscler. Thromb. Vase. Biol.*, 2006; 26:2517-2522.
27. Corson M. A. et al. Review of the evidence for the clinical utility of lipoprotein-associated phospholipase A2 as a cardiovascular risk marker// *Am. J. Cardiol.*, 2008; 101 (12A): 41F-50F.
28. Lerman A. et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2: a risk marker or a risk factor?// *Am. Cardiol*, 2008; 101 (12 A): 11F-22F.
29. Anderson J.L. Lipoprotein-associated phospholipase A2: an independent predictor of coronary artery disease events in primary and secondary prevention// *Am. J. Cardiol.*, 2008, Jun 16; 101(12A):23F-33F.
30. Brilakis E.S., Khera A., Saeed B. et al Association of Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 Mass and Activity with Coronary and Aortic Atherosclerosis: Findings from the Dallas Heart Study. *Clin Chem*. 2008; 54(12):1975-81.
31. Rudd J. H.F., Warburton E.A., Fryer T.D., Jones H.A., Clark J.C., Antoun N., Jobnstr m P., Davenport A.P., Kirkpatrick P.J., et al. Imaging Atherosclerotic Plaque Inflammation With [18F] - Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography // *Circulation* - 2002 - Vol 105 - P. 2708-2711.
32. Koenig W., Meisinger C., Trischler G., et al. 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. *Circulation* 2004; 110:1903-08.
33. Packard CJ., O'Reilly DS., Caslake MJ., et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 as an independent predictor of coronary heart disease. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 2000;343:1148-55.
34. Mockel M., Muller R. 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-11 (NOBIS- II). *Clin Res Cardiol*. 2007; 96(9):604-12.
35. Persson M., Berglund G., Nelson J.J. et al. Lp-PLA2 Activity and Mass are Associated with Increased Incidence of Ischemic Stroke. A Population-Based Cohort Study from Malmo, Sweden. *Atherosclerosis*. 2008; 200(1): 191-8.
36. Daniels L.B., Laughlin G.A., Samo MJ. et al. Lipoprotein-Associated Phospholipase A? Independently Predicts Incident Coronary Heart Disease (CHD) in an Apparently Healthy Older Population: The Rancho Bernardo Study. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:913-9.
37. Khot U.N., Khot M.B., Bajzer C.T., et al. Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease. *JAMA* 2003; 290(7):898-904.
38. Tsaoussis V., Vakirtzi-Lemonias C. The mouse plasma PAF acetylhydrolase, II: it consists of two enzymes both associated with the HDL. *J Lipid Mediat Cell Signal*. 1994; 9:317-31.
39. Castelli W.P. Lipids, risk factors and ischaemic heart disease. *Atherosclerosis* 1996; 124Suppl:SI-9.
40. Aloya R., Sbirvan A., Grimberg H., et al. PET imaging of apoptosis with (64)Cu-labeled streptavidin following pretargeting of phosphatidylserine with biotinylated annexin-V // *Eur J Nucl Med Imaging* - 2006.
41. Frangioni J. V., Hajjar R.J. In vivo tracking of stem cells for clinical trials in cardiovascular disease // *Circulation* - 2004 - Vol. 110-P. 3378-3384.
42. M. Helfand et al. *Annals of Internal Medicine* 2009.

Рецензент: к.м.н. Сабиров И.С.