

Петелина Т.И., Мусихина Н.А., Гапон Л.И., Еменова И.В., Горбатенко Е.А.

## Особенности параметров липидного профиля и сосудистой воспалительной реакции у пациентов со стабильной и нестабильной стенокардией

Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск,

Petelina T.I., Musikhina N.A., Gapon L.I., Emenova I.V., Gorbatenko E.A.

### Features parameters of the lipid profile and inflammatory vascular responses in patients with stable and unstable angina

#### Резюме

Обследовано 169 пациентов (мужского и женского пола) в возрасте  $60,12 \pm 10,7$  лет с ишемической болезнью сердца (ИБС), разделенных в 2 основные группы: 1-я пациенты со стабильной (СС) и 2-я пациенты с нестабильной стенокардией (НС). Согласно данным селективной коронарной ангиографии, в каждой основной группе пациентов выделены подгруппы со значимым и незначимым коронарным стенозом (ЗКС и НЗКС). Пациенты со СС и НС стенокардией в основных группах не различались по уровню атерогенных параметров липидного спектра и основных маркеров воспалительной сосудистой реакции, однако в группе с нестабильной стенокардией был зарегистрирован достоверно повышенный уровень ММП-9 и ТИМП-1, что свидетельствует о наличии повышенного уровня маркеров локального воспалительного ответа. У пациентов ИБС с нестабильной стенокардией в группах независимо от степени коронарного стеноза зарегистрировано превышение референсных значений атерогенных параметров липидов (ОХС, ТГ, ХС ЛПНП) и равноценно повышенные уровни маркеров сосудистого воспаления вч-СРБ, ФНО- $\alpha$  и эндотелина-1, что может обуславливать при нестабильном течении стенокардии равнозначную вероятность нежелательных сердечно-сосудистых событий. Согласно данным логистической регрессии, уровни CD 40, ММП-9 и ТИМП-1 можно использовать для верификации нестабильного течения стенокардии.

**Ключевые слова:** нестабильная стенокардия, липидный спектр, маркеры воспаления.

#### Summary

169 patients (male and female aged  $60,12 \pm 10,7$  years) with coronary artery disease (CAD), stable and unstable angina (SA/UA) were examined. According to the selective coronary angiography, a group of patients with significant and insignificant (neighboring) coronary stenosis (SCS and ICS) was selected. CAD patients with SA and UA in the general group do not differ in the level of atherogenic parameters of lipid profile, but in UA group the level of MMP-9 and TIMP-1 is significantly higher, which may indicate an elevated level of the local inflammatory response and increased threat of thrombotic complications in unstable plaques. In CAD patients with UA in SCS group a significant excess of atherogenic parameters of lipid profile (total cholesterol, LDL cholesterol, triglyceride) compared to patients without SCS was noted. Equal elevation of inflammatory markers (hs-CRP, TNF- $\alpha$  and endothelin-1) in both groups regardless severity of coronary syndrome may cause thrombosis in case of unstable CAD. Patients with unstable CAD regardless of the severity of coronary stenosis may have increased level of MMP-9 and TIMP-1. According to logistic regression data, CD 40, MMP-9 and TIMP-1 levels can be isolated as differential signs of unstable angina flow.

**Key words:** unstable angina, lipid profile, inflammatory markers

#### Введение

Заболевания сердечно-сосудистой системы остаются основной причиной инвалидизации и смертности населения развитых стран, из них более половины всех случаев приходится на долю заболеваний атеротромботической природы, в частности, ишемической болезни сердца (ИБС). Характерной чертой ИБС является не-

предсказуемость развития острых коронарных событий.

Основным патогенетическим фактором развития ОКС является нарушение целостности нестабильной атеросклеротической бляшки, вызывающее образование тромба в просвете коронарной артерии. Сосудистое воспаление является ведущим фактором, способствующим повреждению покрышки атеросклеротической бляшки.

В настоящее время ведется активный поиск биохимических маркеров ИБС, отражающих повреждение атеросклеротической бляшки и являющихся предикторами развития острых атеротромботических событий. К их числу относятся параметры, характеризующие липидный спектр сыворотки крови и маркеры активности сосудистого воспаления, из которых наиболее изученными являются С реактивный белок (СРБ), интерлейкин-6 (ИЛ-6) и ряд других биохимических маркеров, отражающих высокую протеолитическую активность макрофагов в атеросклеротических бляшках коронарных артерий. [1,2]

В экспериментальных и патоморфологических исследованиях установлено, что представители подсемейства желатиназ, а именно металлопротеиназы (ММП) -2 и 9, разрушают коллаген и эластин, входящие в состав покрышки атеромы, тем самым способствуя ее истончению и разрыву. Кроме того, участвуя в деструкции экстрацеллюлярного матрикса, ММП создают условия для усиленной миграции гладкомышечных клеток, а также активации тромбоцитов и каскада коагуляции. [3,4]

Концепция атеротромбоза послужила предпосылкой для поиска коагуляционных факторов риска и таких осложнений атеротромбоза, как нестабильная стенокардия, ИМ и ишемический инсульт. В крупных наблюдательных и эпидемиологических исследованиях продемонстрировано повышение различных маркеров активации системы свертывания, фибринолиза и ММП, как у пациентов с обострениями атеротромбоза, так и при стабильном течении заболевания. [5] В настоящее время в качестве «кандидатов» на звание новых факторов риска неблагоприятного прогноза у больных нестабильной ИБС рассматриваются металлопротеиназы. Однако полученные результаты, касающиеся значимости этих маркеров в отношении риска развития сердечно-сосудистых осложнений у больных, весьма противоречивы и требуют дальнейшего уточнения.

Цель исследования: провести сравнительный анализ параметров липидного спектра и маркеров сосудистой воспалительной реакции в группах пациентов ИБС со стабильной и нестабильной стенокардией; исследовать особенности лабораторных параметров в зависимости от степени выраженности стеноза коронарных сосудов; выделить биохимические маркеры, которые можно было бы использовать для дифференциальной диагностики стабильного и нестабильного течения стенокардии.

## Материалы и методы исследования

Проанализированы результаты обследования 169 пациентов ИБС (мужского и женского пола, средний возраст  $60,12 \pm 10,7$  лет), проходивших стационарное лечение в Тюменском кардиологическом научном центре, Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук, в период с октября 2009 года по июнь 2013 года, которым была проведена селективная КАГ.

Протокол проведенного исследования обсужден и

одобрен на заседании Комитета по биомедицинской этике, пациентами подписаны формы информированного согласия.

На первом этапе исследования из общей группы пациентов с ИБС, поступающих в стационар были выделены 2 основные группы пациентов - со стабильной стенокардией (СС) 97 пациентов и нестабильной стенокардией (НС) -72 пациента.

После проведения КАГ все пациенты, согласно установленной по данным коронароангиографии степени коронарного стеноза, были разделены на 2 подгруппы: - со значимым коронарным стенозом (ЗКС) - стеноз 75% и более и 2-я подгруппа с незначимым коронарным стенозом (НЗКС) – стеноз менее 75 %. Для группы со СС: 1-я подгруппа со ЗКС составила 54 пациента (средний возраст  $58,74 \pm 9,24$  лет), НЗКС - 43 пациента (средний возраст  $62,12 \pm 8,06$  лет); для группы с НС - 1-я подгруппа ЗКС- 43 пациента (средний возраст  $61,55 \pm 9,55$  лет), НЗКС - 29 пациентов (средний возраст  $57,44 \pm 9,32$  лет), соответственно. Объем диагностических мероприятий для пациентов включал клиническое обследование, лабораторную биохимическую диагностику и инструментальные методы оценки состояния коронарного кровообращения, в том числе, селективную коронарографию.

Диагностика формы ИБС и сопутствующей патологии проводилась в соответствии с рекомендациями ВНОК (2009г).

Критериями исключения явились: наличие в анамнезе в течение последних 6 месяцев острого нарушения мозгового кровообращения; хроническая сердечная недостаточность (ХСН) функционального класса (ФК) IV (по NYHA); состояние декомпенсации сахарного диабета (СД), обострение соматических заболеваний; наличие онкологических заболеваний.

Коронарную ангиографию выполняли из феморального доступа по стандартной методике М. Judkins (1967г.) с помощью ангиографических комплексов «Diagnost ARC А», «Poly diagnost С», «Integris Allura»-Phillips-Голландия. Оценивали максимальный процент стенозирования пораженных коронарных артерий (КА).

Биохимический спектр параметров липидного обмена определяли в сыворотке крови на автоматическом анализаторе Cobas Integra 400 plus (Швейцария). Определяли уровни общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), липопротеинов высокой, низкой плотностей (ЛПВП, ЛПНП, ЛПОНП) - энзиматическим колориметрическим методом; концентрации аполипопротеинов А-I (Апо А-I), аполипопротеинов В (Апо В), липопротеинов а (Лп а) - методом иммунотурбидиметрии с помощью аналитических наборов «Roche Diagnostics GmbH» (Германия).

В качестве биохимических маркеров воспаления определяли концентрацию высокочувствительного С-реактивного белка (вч-СРБ) - иммунотурбидиметрическим методом, с использованием аналитических наборов «C-reactive protein hs» (BioSystem, Испания), на полуавтоматическом анализаторе открытого типа «Clima MC-15» (Испания); интерлейкин-1β (ИЛ-1β), интерлей-

кин-6 (ИЛ-6), интерлейкин-8 (ИЛ-8), фактор некроза опухоли –  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) и гомоцистеин – методом твердофазного хемилуминисцентного иммуноферментного анализа на аналитических наборах: ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8, TNF- $\alpha$ , homocystein, на анализаторе «IMMULITE 1000» (Siemens Diagnostics, США), методом «иммуноферментного сэндвича» - растворимый CD40 - лиганд (sCD40 L) с использованием наборов Human sCD40L Elisa на анализаторе Bender MedSystems, матриксную металлопротеиназу MMP-9, и ингибитор активности матриксной металлопротеиназы TIMP-1 на наборах фирмы «Bender MedSystems and Bioscience company».

Расчетным путем был определен коэффициент атерогенности (КА) = Апо В/Апо А-1.

Оценка показателей функциональной активности эндотелия в сыворотке крови включала определение уровня нитритов на биохимическом анализаторе «Humalyzer 2000 Human» (Германия) и эндотелина-1 на иммуноферментном полуавтоматическом анализаторе «Dynamech» (Германия).

Забор крови осуществляли из периферической вены натощак исходно - перед КАГ.

Все пациенты, имевшие ИБС до поступления в стационар, находились на стандартной терапии: ингибиторы АПФ,  $\beta$ -блокаторы, дезагреганты, блокаторы кальциевых каналов, диуретики и статины, нитраты короткого и пролонгированного действия, принимаемые в условиях реальной клинической практики.

Группы пациентов со СС и НС и подгруппы пациентов с ЗКС и НЗКС на исходном этапе исследования были сопоставимы по ряду клинико-анамнестических признаков, в том числе - возраст, мужской пол, факт табакокурения, дислипидемия, отягощенная наследственность по АГ и ИБС, наличие перенесенного ИМ, степень ожирения.

Статистическую обработку данных проводили при помощи пакета прикладных программ Statistica (SPSS Inc, ver 11.5). Для оценки нормальности распределения применялся критерий Колмогорова - Смирнова. Между группами использовался t-критерий Стьюдента для обнаружения различий в количественных переменных нормального распределения, непараметрический критерий Манна - Уитни - для сравнения качественных и количественных величин, не являющихся нормальными. Сравнение групп между собой проводили с помощью критерия Вилкоксона для парных измерений. Данные представлены в виде  $M \pm SD$ . Достоверность различий выявляли при  $p < 0,05$ . Оценка взаимосвязи признаков проводилась с использованием коэффициентов ранговой корреляции Пирсона и Спирмена, соответственно. Для выявления предикторов среди общего числа изучаемых параметров использовали метод бинарной логистической регрессии, а также Рос-анализ. Для множественных сравнений учитывали поправку Бонферрони, считая при этом различия как статистически значимые при  $p < 0,013$ .

## Результаты и обсуждение

Анализ липидного спектра между основными группами пациентов со СС и НС, исходно перед КАГ не выявил достоверных различий ни по одному из параметров, при достоверном превышении референсных значений уровня ОХС, ЛПНП, ТГ в обеих группах пациентов.

Из показателей маркеров воспалительной сосудистой реакции при сравнительном анализе зарегистрированы достоверно более высокие параметры MMP-9 и TIMP-1 в группе пациентов с нестабильным течением стенокардии, уровни hs-CRP выше 3,0 мг/л, ФНО- $\alpha$  выше 10 пг/мл и эндотелина-1 выше 0,7 фмоль/л были выявлены в обеих группах пациентов. Полученные данные совпадают с данными литературных источников [6,7]. Сравнительная характеристика лабораторных параметров на исходном этапе представлена в таблице 1.

Проведенные в последние десятилетия исследования, убедительно показывают, что клиническая манифестация атеросклеротического процесса, зачастую связанная с внезапно возникающим тромбозом коронарных сосудов, в большинстве случаев обусловлена не столько увеличением объема атеросклеротической бляшки, перекрывающей просвет сосуда, сколько с внезапно наступающим ее разрушением из-за повреждения покрывающего бляшку эндотелия и интенсивного образования в этих участках агрегатов тромбоцитов и лейкоцитов. Новый подход к пониманию таких "непредвиденных" катастроф наметился после установления четкой связи разрушения атеросклеротической бляшки и активации коагуляционного потенциала крови. Многочисленные исследования показали, что деструкция (или дестабилизация) бляшки часто возникает в "молодых", ангиографически незначимых бляшках, причем начало процесса деструкции и его интенсивность не зависят от исходного уровня параметров липидного профиля. [8]

На следующем этапе (после проведенной КАГ) мы в группах пациентов со СС и НС, выделили по две подгруппы – с ЗКС и НЗКС для оценки особенностей биохимических маркеров сыворотки крови в зависимости от степени стеноза коронарных артерий, таблица 2.

Анализ липидного спектра у пациентов 1-й группы со СС в выделенных подгруппах ЗКС и НЗКС продемонстрировал наличие достоверных различий между подгруппами по ряду атерогенных показателей: в подгруппе пациентов ЗКС зарегистрированы достоверно более высокие значения ЛПНП ( $p=0,05$ ), ЛПОНП ( $p=0,05$ ), КА ( $p=0,029$ ), при достоверно более низких параметрах ЛПВП ( $p=0,004$ ) и Апо А-1 ( $p=0,004$ ). Из маркеров сосудистой воспалительной реакции достоверных различий между исследуемыми параметрами выявлено не было. Однако надо отметить, что уровень hs-CRP, эндотелина-1, ФНО- $\alpha$  и MMP-9 был выше референсных значений в обеих подгруппах. Уровни CD 40 и TIMP-1, ИЛ-1 $\beta$  и гомоцистеина имели тенденцию к превышению значений в подгруппе с ЗКС.

Характеристика биохимических показателей в 2-й группе пациентов с НС при наличии и отсутствии ЗКС показала, что в подгруппе с ЗКС достоверно был выше только уровень ЛПНП ( $p=0,035$ ). В обеих подгруппах

Таблица 1. Характеристика параметров липидного спектра и маркеров воспалительной реакции у пациентов с ИБС при исходно стабильной и нестабильной стенокардии

Параметры	Группа СС (n=97)	Группа НС (n=72)
<b>Липидный спектр:</b>		
ОХС (ммоль/л)	5,16±1,20	4,83±1,19
ЛПВП (ммоль/л)	1,11±0,25	1,08±0,26
ЛПНП (ммоль/л)	2,96±0,96	2,86±0,94
ЛПОНП (ммоль/л)	0,80±0,33	0,76±0,24
ТГ (ммоль/л)	2,21±1,92	1,92±0,62
Апо В (мг/дл)	88,95±22,73	86,48±21,09
Апо А-I (мг/дл)	152,57±25,63	146,94±25,12
Апо В/Апо А-I	0,55±0,18	0,54±0,23
ЛП (а) (мг/дл)	27,43±26,75	28,36±24,26
<b>Маркеры воспаления:</b>		
CD 40 (пг/мл)	94,27±30,21	85,98±41,60
sCD 40L (пг/мл)	3,51±1,02	3,43±0,93
CD 40/sCD 40L	27,88±9,31	26,45±12,05
ТИМР-1 (нг/мл)	86,19±15,63	95,39±16,74**
ММП-9 (нг/мл)	88,85±30,96	103,23±29,23**
ИЛ-1β (пг/мл)	4,60±1,14	4,57±1,60
ИЛ-6 (пг/мл)	3,70±2,84	4,02±2,81
ИЛ-8 (пг/мл)	17,89±14,54	16,36±13,68
ФНО-α (пг/мл)	10,03±2,99	10,03±3,59
hs-CRP (мг/дл)	3,06±1,16	3,19±1,25
гомоцистенин (мкмоль/л)	12,98±5,43	13,50±6,38
эндотелин-1 (фмоль/л)	1,12±0,22	1,23±0,41
Нитриты (нмоль/л)	3,11±1,81	2,61±1,50

Примечание: n - количество пациентов, достоверность различий пациентов в общей группе между группами с исходно СС и НС: \*\*p<0,01.

получены достоверно не различимые, но превышающие референсные значения показатели ОХС, ТГ, ЛПОНП. Уровни Апо А-I, ЛПВП и Лп (а) были в рамках нормативных значений.

Уровень ТГ (1,86±0,64 и 2,00±0,58 ммоль/л) имел повышенные значения в обеих подгруппах независимо от степени коронарного стеноза. Полученные данные согласуются с данными о том, что повышение уровня ТГ является независимым фактором риска развития ИБС для всех пациентов с нарушенным липидным профилем, а выявление повышенного уровня ЛПОНП указывают на то, что насыщенные ТГ липопротеины ассоциируются с наличием и прогрессированием раннего атеросклероза. [6]

Анализ маркеров воспалительного ответа при НС в подгруппах с ЗКС и НЗКС показал превышающие норму, но достоверно не различимые значения вч-СРБ (3,29±1,18 и 3,04±1,33 мг/л), ФНО-α (10,24±2,87 и 9,71±3,20 пг/мл), эндотелина -1 (0,97±0,41 и 1,02±0,49 фмоль/л), CD 40 (87,07±29,58 и 82,59±31,45 пг/мл) между подгруппами и достоверное превышение уровня ТИМР-1 и ММП-9 в подгруппе с НЗКС, по сравнению с данными в группе ЗКС, что подтверждает теорию о возможности непредвиденных сосудистых катастроф у пациентов без значи-

мого атеросклеротического поражения сосудов. [8,9]

О клиническом значении повышенного уровня циркулирующих в кровотоке металлопротеиназ, в частности ММП-9, у больных с НС найдены единичные исследования. [10] Установлено, что активация ММП наступает при нарушении баланса в системе протеаз и их ингибиторов. Методом множественного сравнения групп с использованием поправки Бонферрони (p<0,013) в нашем исследовании зарегистрировано, что уровень ММП-9 параллельно со значениями ТИМР-1 достоверно выше в подгруппах пациентов с НС, по сравнению с группой СС, независимо от значимости коронарного стеноза.

Наши данные согласуются с данными литературных источников. В ряде работ показано, что иммунобиохимический анализ содержания матриксных металлопротеиназ в сыворотке крови пациентов с различными формами течения ишемической болезни сердца и иммуногистохимическое исследование атеросклеротических поражений аорты человека позволили установить, что в основе механизма повреждения фиброзной покрышки нестабильной бляшки может лежать увеличение ММП в периферической крови и активная продукция макрофагами этого фермента в стенке магистральных сосудов. ММП-1 и ММП-9 являются мощными протеолитическими

Таблица 2. Характеристика параметров липидного спектра и маркеров воспалительной реакции у пациентов со стабильной и нестабильной стенокардией в зависимости от степени выраженности коронарного атеросклероза

Параметры	Группа СС (n=97)		Группа НС (n=72)	
	Незначимый стеноз (НЗКС) (n=43)	Значимый стеноз (ЗКС) (n=54)	Незначимый стеноз (НЗКС) (n=29)	Значимый стеноз (ЗКС) (n=43)
ОХС (ммоль/л)	4,94±1,19	5,34±1,20	4,56±1,16	5,014±1,19
ЛПВП (ммоль/л)	1,19±0,26	1,05±0,23*	1,04±0,23	1,10±0,25
ЛПНП (ммоль/л)	2,75±0,97	3,13±0,93*	2,57±0,93	3,05±0,92*
ЛПОНП (ммоль/л)	0,72±0,30	0,86±0,34*	0,75±1,20	0,76±0,27
ТГ (ммоль/л)	2,13±1,14	2,27±1,06	2,00±0,58	1,86±0,64
Апо В (мг/дл)	85,08±23,66	92,04±21,69	84,81±20,42	87,593±21,69
Апо А-1 (мг/дл)	160,95±21,19	145,91±27,05*	146,75±22,17	147,06±27,18
Апо В/Апо А-1	0,53±0,23	0,63±0,19*	0,56±0,18	0,58±0,19
ЛП (а) (мг/дл)	23,89±20,05	30,25±30,97	28,57±19,90	28,22±27,03
<b>Маркеры воспаления:</b>				
CD 40 (нг/мл)	90,21±30,20	98,79±48,79	82,59±31,45	87,07±29,58
sCD 40L (нг/мл)	3,43±1,13	3,43±0,93	3,48±0,94	3,52±1,17
CD 40/sCD 40L	27,97±9,46	29,09±9,22	26,00±11,93	26,64±10,14
ТМР - 1 (нг/мл)	82,95±15,37	89,13±15,43	97,38±17,06	93,71±16,50*
ММР - 9 (нг/мл)	93,37±33,03	85,25±29,02	110,51±23,82	98,32±31,69*
ИЛ-1β (пг/мл)	4,36±1,54	4,79±1,64	4,36±1,23	4,70±1,07
ИЛ-6 (пг/мл)	3,66±2,89	3,74±2,77	3,53±2,41	4,35±3,08
ИЛ-8 (пг/мл)	16,96±13,27	17,67±14,11	14,75±9,94	18,33±16,91
ФНО-α (пг/мл)	9,84±3,96	10,18±3,29	9,71±3,20	10,24±2,87
hs - CRP (мг/л)	2,94±1,22	3,16±1,28	3,04±1,13	3,29±1,18
гомоцистеин (мкмоль/л)	12,30±5,58	13,51±6,95	13,34±4,66	13,60±5,98
эндотелин-1 (фмоль/л)	1,01±0,42	1,03±0,49	1,02±0,49	0,97±1,41
Нитриты (нмоль/л)	2,66±1,22	3,05±1,32	3,05±1,32	2,873±1,30

Примечание: n - количество пациентов, достоверность различий между подгруппами внутри групп СС и НС: \* p<0,05.

ми ферментами, вызывающими деградацию внеклеточного матрикса (эластических и коллагеновых волокон) и снижающими численность гладкомышечных клеток в стенке артерии человека. В результате наблюдается резкое снижение прочности покрывки атеросклеротической бляшки и ее дестабилизация. [11,12,13]

По данным литературных источников известно, что в регулировании реакций воспаления и атеротромбоза центральная роль принадлежит межклеточным взаимодействиям в сигнальной системе рецептора CD40 и его

лиганда sCD40L. Показано, что sCD40L и CD40 оказывают влияние на тромбоциты и лейкоциты, стимулируют секрецию Р-селектина тромбоцитами, повышают адгезивно-агрегационную функцию тромбоцитов, стимулируют окислительный «взрыв» в нейтрофилах и секрецию ими матриксной ММР-9. Изменение экспрессии цитокинов, молекул адгезии и ММР под влиянием CD40-CD40L может способствовать дестабилизации атеросклеротической бляшки и развитию атеротромбоза. [11]

В нашем исследовании достоверных изменений

данных параметров ни в общих группах, ни в подгруппах пациентов с ГЗКС не зарегистрировано. Однако отмечена тенденция к превышению уровня CD40 в подгруппах со ЗКС в обеих общих группах со СС и НС.

При оценке уровней гомоцистеина, интерлейкинов ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-8, ИЛ-6 отклонений от референсных значений и достоверных различий в сравниваемых группах не выявлено, возможно, это обусловлено недостаточным для статистической значимости числом наблюдений.

Среди показателей функциональной активности эндотелия также не зарегистрировано достоверных различий. Однако отмечены исходно высокие значения эндотелина-1 во всех рассматриваемых группах пациентов, что согласуется с литературными данными о его участии в процессе воспаления. [12]

Проведенный метод корреляционного анализа в группах со СС и НС выявил прямые связи наличия ЗКС с мужским полом ( $p=0,002$ ), фактом табакокурения ( $p=0,008$ ); стажем табакокурения ( $p=0,04$ ).

Выявлены прямые корреляции между достоверно высокими показателями атерогенных липидов и значимостью стенотического поражения коронарного русла (ЗКС/ЛП (а)  $p=0,047$ ; ЗКС/ОХС,  $p=0,02$ ; ЗКС/ЛПНП,  $p=0,006$ ; ЗКС/Апо В,  $p=0,02$ ; ЗКС/Апо В/Апо А-1,  $p=0,004$ ), что подтверждает основное участие нарушений липидного обмена в прогрессировании коронарного атеросклероза и отражено в результатах ряда клинических исследований.

Взаимосвязь ЗКС и CD 40 ( $r=0,46$ ,  $p=0,05$ ) подтверждает результаты экспериментальных исследований, свидетельствующих о том, что в атероме активация сигнальной системы CD40/sCD40L способствует усилению воспалительной реакции, пристеночному тромбообразованию и прогрессированию атеротромбоза в целом, согласуясь с результатами литературных данных. [11]

Анализ воспалительных маркеров выявил взаимосвязи средней силы ( $r=0,45-0,64$ ) между вч-СРБ с ФНО- $\alpha$  ( $p=0,004$ ) и ИЛ-6 ( $p<0,001$ ); гомоцистеина с ММП-9 ( $p<0,001$ ) и стажем ИБС ( $p=0,03$ ).

Полученные взаимосвязи средней силы ( $r=0,42$ ) между провоспалительными цитокинами и атерогенными маркерами: ФНО- $\alpha$  с ИЛ-6 ( $p<0,001$ ), sCD 40 L ( $p=0,02$ ), ЛП (а) ( $p=0,008$ ); ИЛ-6 и ЛП (а) ( $p=0,003$ ), могут подтверждать мнение исследователей о существующей возможности синергичного влияния исследуемых параметров на процесс разрыва соединительнотканного каркаса бляшки, с развитием ее дестабилизации. [13]

Проведенное исследование уровня биомаркеров в общих группах пациентов, поступивших в стационар, дало возможность с помощью логистической регрессии выделить основные маркеры, которые различают пациентов с СС и НС. В модель были взяты основные биохимические показатели значимо различающиеся или имеющие тенденцию к различию в группах пациентов с СС и НС – ОХС, АПО А-1, СД40, ММП-9 и ТИМП-1. В результате пошагового отбора в модель вошли следующие показатели: СД40, ММП 9 и ТИМП 1. Согласно модели отношения шансов, мы получили, что если СД40 снижа-

ется на 1 пг/мл (ОШ 0,989; 95%ДИ 0,980-0,998), вероятность НС повышается на 1,1%, при увеличении ММП-9 на 1 нг/мл вероятность НС повышается на 1,3% (ОШ 1,013; 95% ДИ 1,001-1,024), а при увеличении ТИМП-1 на 1 нг/мл можно ожидать повышение риска возникновения НС на 3% (ОШ 1,030; 95%ДИ 1,008-1,052)

Для оценки качества модели в группах НС и СС была построена ROC-кривая, показывающая зависимость количества верно классифицированных положительных примеров от количества неверно классифицированных отрицательных примеров. Площадь под кривой равная 0,700, говорит о хорошем качестве модели. Оптимальным порогом отсечения для рассчитанной по уравнению модели вероятности возникновения НС, была выбрана точка 0,43. При расчетной вероятности более 0,43 специфичность составила 66%, чувствительность - 64%, а прогностическая точность модели - 65%.

Подтвердив данные литературных источников о важности протеолитических ферментов и факторов сигнальной системы в усилении системной сосудистой воспалительной реакции и процессе атеротромбоза, в целом, можно с уверенностью предполагать, что панель из указанных маркеров может иметь ясное патогенетическое обоснование ее применения как потенциального набора маркеров с целью дифференциальной диагностики стабильного и нестабильного течения стенокардии.

## Выводы

1. Пациенты ИБС в основных группах со стабильной и нестабильной стенокардией достоверно не различаются по уровню атерогенных параметров липидного спектра и маркеров сосудистой воспалительной реакции. В группе пациентов с нестабильной стенокардией выявлено достоверное превышение уровня ММП-9 и ТИМП-1, что может свидетельствовать о повышенном уровне локального воспалительного ответа и наличии угрозы тромботических осложнений в зоне нестабильной бляшки.

2. Равноценное повышение уровня маркеров сосудистого воспаления, в частности, вч-СРБ, ФНО- $\alpha$  и эндотелина-1 в группе пациентов с нестабильной стенокардией вне зависимости от степени стеноза коронарных артерий, обуславливая процесс системного воспалительного ответа, может поддерживать равнозначную вероятность нежелательных сердечно-сосудистых событий.

3. Согласно данным проведенной логистической регрессии, комплексное определение параметров CD40, ММП-9 и ТИМП-1 может быть использовано в качестве дифференциального признака нестабильности атеросклеротического процесса.■

*Петелина Татьяна Ивановна д.м.н., старший научный сотрудник отделения артериальной гипертензии и коронарной недостаточности научного отдела клинической кардиологии Тюменского кардиологического научно-го центра, Тамского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук, Тамск,*

Россия; **Мусихина Наталья Алексеевна** к.м.н., научный руководитель отделения неотложной кардиологии научного отдела клинической кардиологии Томского кардиологического научного центра, Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук, Томск, Россия; **Гапон Людмила Ивановна** руководитель научного отдела клинической кардиологии Томского кардиологического научного центра, Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук, профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации, г. Томск, Россия; **Еменова Ирина**

**Владимирова** очный аспирант Томского кардиологического научного центра, Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук, Томск, Россия; **Горбатенко Елена Александровна** Лаборант - исследователь отделения функциональной диагностики Томского кардиологического научного центра, Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук, Томск, Россия; **Автор, ответственный за переписку: Петелина Татьяна Ивановна** 625026, г. Томень, ул. Мельникайте, 111, Тел. сот. 8-922-263-33-62 e-mail: [petelina@cardio.tmn.ru](mailto:petelina@cardio.tmn.ru)

## Литература:

1. Яровая Г.А. Биорегулирующие функции и патогенетическая роль протеолиза. Современные представления и перспективы. // *Лабораторная медицина.* - 2000. - Т.3. - С.19-22. [Yrovay G.A. Bioregulatory function and pathogenetic role of proteolysis. Current concepts and perspectives. // *Laboratory Medicine.* 2000; 3: 19-22. (in Russ).]
2. Kai H., Ikeda H., Yasukawa I. Peripheral blood levels of matrix metalloproteinase 2 and 9 are elevated in patients with acute coronary syndromes. *J.Am.Coll. Cardiol.* 1999; 32 (2): 368-372.
3. Apple F.S., Pearce L.A., Chung F. Multiple biomarker use for detection of adverse events in patients presenting with symptom suggestive of acute coronary syndrome. // *Clin.chem.* 2007; 5 (5): 874-881.
4. Thrailkill K., Cockrell G., Simpson P. Physiological matrix metalloproteinase (MMP) concentrations: comparison of serum and plasma specimens. // *Clin.Chem.Lab.Med.* 2006; 4(4): 503-504.
5. Garvin P., Nilsson L., Carstensen J. Circulating matrix metalloproteinase-9 is associated with cardiovascular risk factors in middle-aged normal population. // *Oxford J.Med.* 2008; 101(10): 785-791.
6. Орлова Н.В., Чукаева, И.И., Солошенкова О.О., Аleshkin В.А., Ярных Е.В., Новикова Л.И., Соловьева М.В. Изучение взаимосвязи уровней острофазных белков и нарушений липидного обмена у больных ИБС с поражением коронарных артерий. // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* - 2008. - №7 (6), приложение 1. - С.271-273. [Orlova NV, Chukaeva, I. I. Soloshenkova O. O., Aleshkin VA, Yarnykh EY, Novikova LI, Soloviev MV The study of the relationship levels of acute-phase proteins, and disorders of lipid metabolism in patients with coronary artery disease with coronary artery disease. // *Cardiovascular therapy and prevention.* 2008; 7: 271-273. (in Russ).]
7. Зыков К.А., Нуралиев Э.Ю., Казначеева Е.И., Кузнецова Т.В., Яровая Е.Б., Масенко В.П., Кухарчук В.В. Динамика воспалительного процесса у больных с острым коронарным синдромом и стабильной стенокардией. // *Кардиологический вестник.* - 2011. - № 1. - С. 23-33. [Zykov KA., Nuraly EY., Kaznacheeva EI., Kuznetsova TV., Spring EB., Masenko VP., Dynamics of the inflammatory process in patients with acute coronary syndrome and stable angina. // *Cardiology messenger.* 2011; 1: 23-33. (in Russ).]
8. Гусев Д.Е., Потиевский Б.Г., Райчевин Н., Сыркин А.Л. Маркеры воспаления при различных формах ишемической болезни сердца. // *Кардиология.* - 2012. - № 4. - С.4-8. [Gusev DE, BG Potievsky, Raychevin N. Sirkin AL Markers of inflammation in various forms of coronary heart disease. // *Cardiology.* 2012; 4: 4-8. (in Russ).]
9. Memon L, Spasojevic-Kalimanovska V, et al. Association of C-reactive protein with the Presence and Extent of Angiographically Verified Coronary Artery Disease. *Tohoku J /Exp Med* 2006; 209: 197-206.
10. Hisashi Kai, Hisao Ikeda, Hideo Yasukawa, et al. Peripheral blood levels of matrix metalloproteinases-2 and -9 are elevated in patients with acute coronary syndromes. // *JACC.* 1998; 32 (2): 368-372.
11. Бондарь И.А., Климонтов В.В. Система CD40-лиганд CD40 в развитии сахарного диабета и его осложнений. // *Сахарный диабет.* - 2011. - №3. - С.21-26. [Bondar IA, Klimontov VV. CD40-ligand CD40 system in the development of diabetes mellitus and its complications. // *Diabetes mellitus.* 2011; 3: 21-26 (in Russ).]
12. Пигаревский П.В., Мальцева С.В., Татаринов А.Е., Иванова А.С., Тянянский Д.А., Снегова В.А., Чивикова Н.В. // *Цитокины и воспаление.* - 2016. - Том 15, № 1, 1684-7849. [Pigarevsky PV, Malitseva SV, Tatarinov, AE, Ivanov AS, Tanyansky DA, Snegova VA, Chivikova NV. // *Cytokines and Inflammation.* 2016; 15(1): 1684-7849 (in Russ).]
13. Matrix metalloproteinase-9 for the earliest stage acute coronary syndrome/N. Kobayashi et al. // *Circ J.* 2011. Vol. 75(12): 2853-2861.