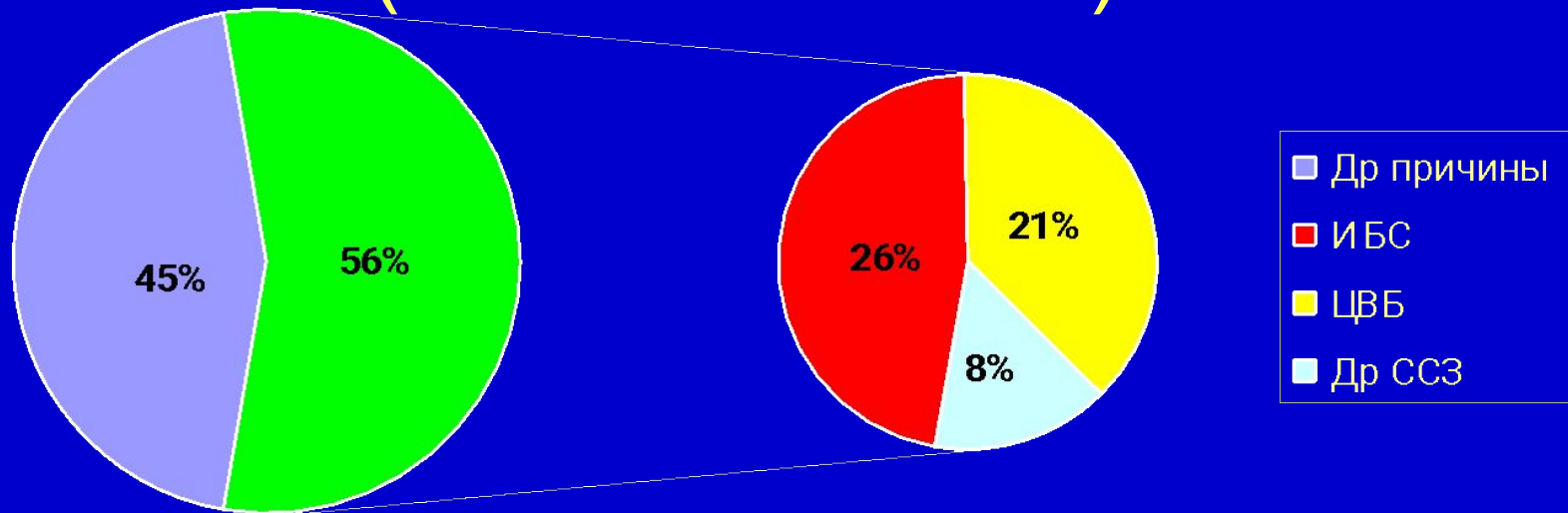


# **Клиническое значение маркеров сосудистого воспаления: новые данные**

**профессор О.П. ШЕВЧЕНКО**

**Зав. лабораторией клинической и экспериментальной  
биохимии ФГУ «НИИ Трансплантологии и  
искусственных органов Росмедтехнологий»**

# Смертность в РФ в 2001г (на 100 тыс.нас.)



## Средняя продолжительность жизни в РФ:

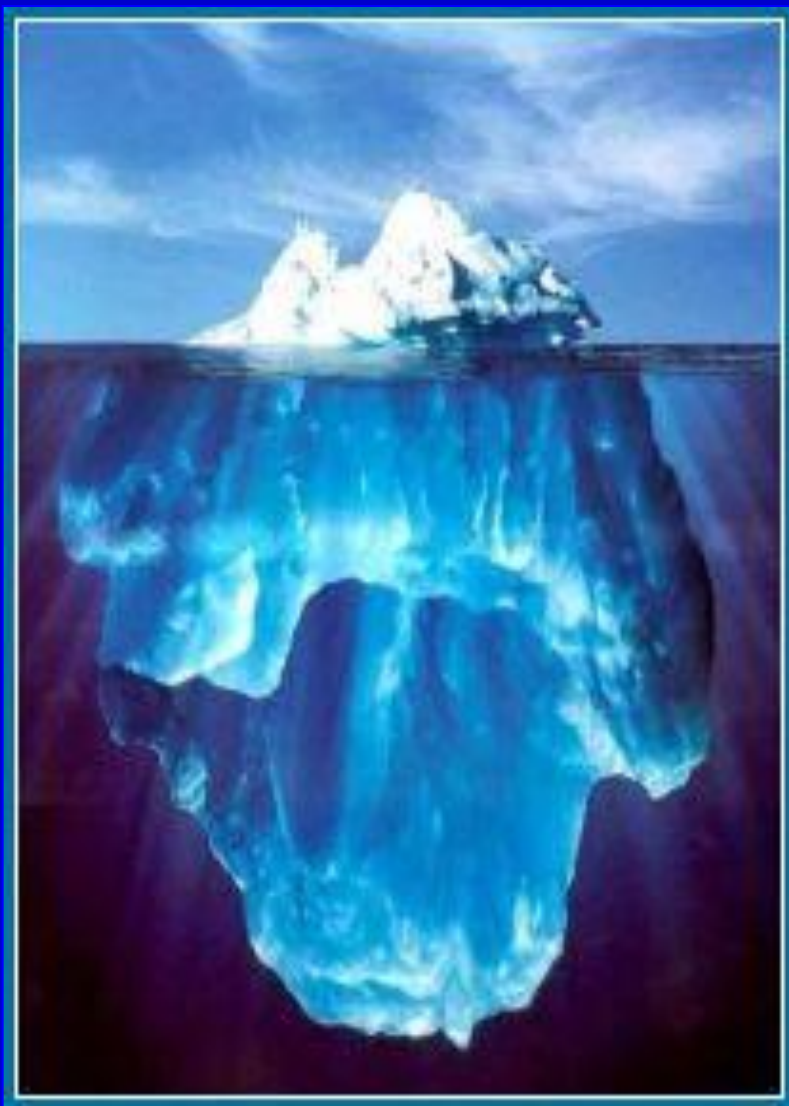
муж – 58 лет 11 мес 16 дней

жен – 72 года 1 месяц 12 дней

# Атеросклероз – прогрессирующее системное хроническое воспалительное заболевание, поражающее артериальные стенки



# КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА: ВИДИМАЯ ВЕРХУШКА АЙСБЕРГА



**БЕССИМПТОМНО:** Изменения в атеросклеротических бляшках, вызванные сосудистым воспалением: ремоделирование сосудистой стенки, уменьшение фиброзной покрышки, васкуляризация, мультифокальность, активац.тромбоцитов, гиперкоагуляция, дисфункц.эндотеоия оксидативн.стресс.

**Множественно возникающие повреждения бляшек**

«...если бы «Титаник» был бы длиннее и шире раза в 3-4 он всё равно потерпел бы крушение столкнувшись с подводной частью айсберга. Айсберг на то и айсберг, чтобы его обходить...»

из речи на суде обвинявшегося в гибели корабля  
инженера г. J.Kellman.

# Степень готовности атеросклеротической бляшки к повреждению

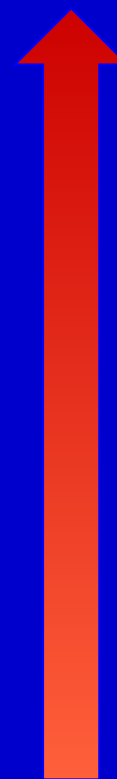
**ЦЕЛЬ ТЕРАПИИ:**

**Снизить степень готовности -**

**Пассивация процесса**



**Увеличение  
риска  
повреждения**



# Маркеры атеросклероза и воспаления у больных с острым коронарным синдромом



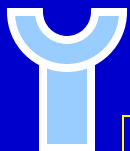
***CD40-лиганд –  
маркер активации тромбоцитов,  
маркер нестабильности ИБС***



# CD40 лиганд

Семейство R к ФНО

Семейство ФНО



**CD40**

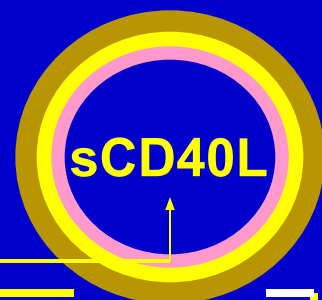


**CD40L** - 261 АК

m – 39 kDa

γ- ИФ, ИЛ-1,  
γФНО-α, GM-CSF

оxygenated ЛПНП



sCD40L

**тромбоциты**  
Т- и В-лимфоциты, базофилы, эозинофилы, тучные клетки, моноциты, макрофаги, натуральные киллеры, Купфферовские клетки, эпителиальные клетки, эндотелиоциты, ГМК,

## Воспаление

- 1 Синтез хемокинов и молекул адгезии моноцитами и ЭтК
- 2 Экспрессия ТФ ЭтК и макрофагами
- 3 Регуляция экспрессии ММП – нестабильность АС бляшки

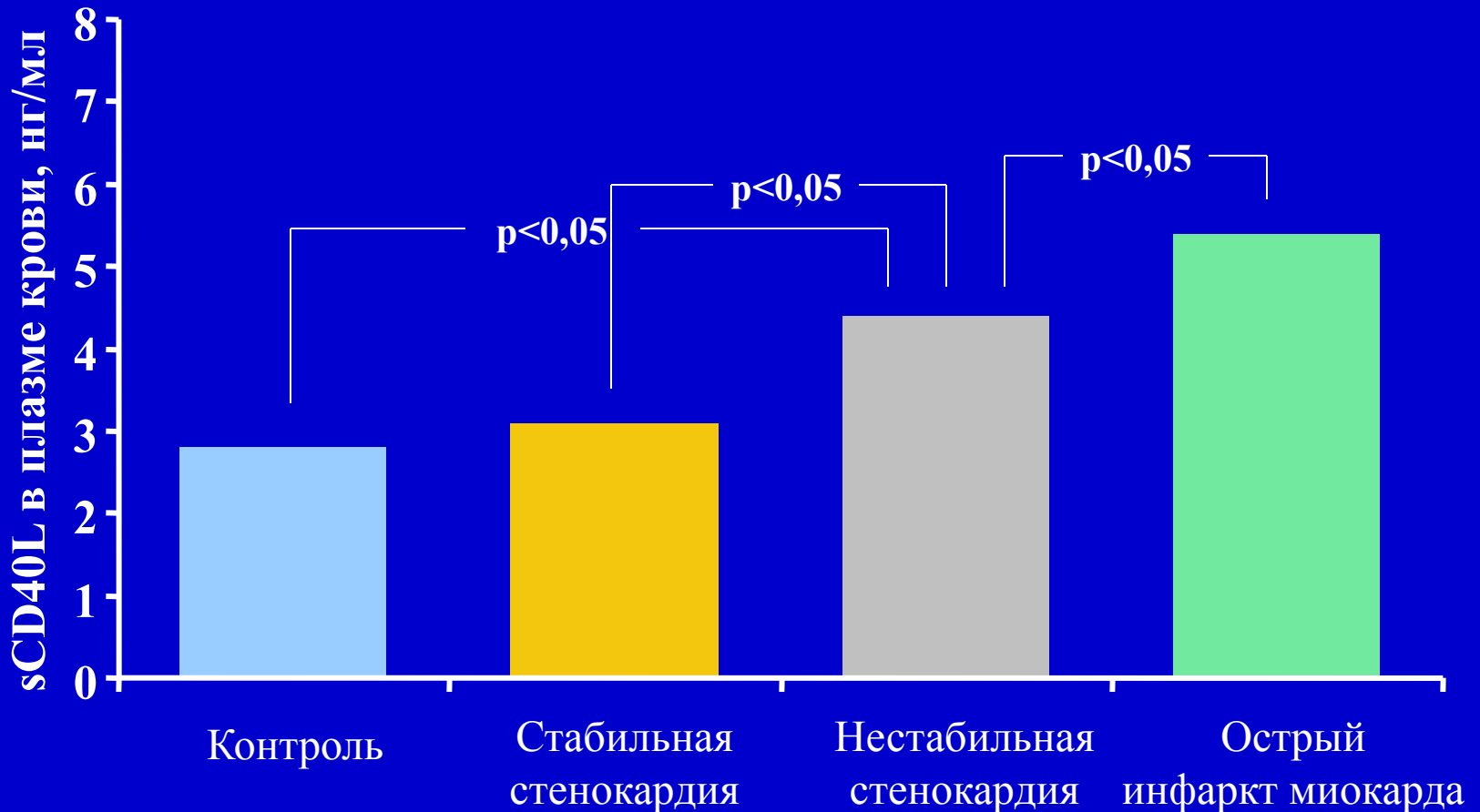
## Тромбоз

- 1 Активация тромбоцитов
- 2 Усиление тромбоцитарно-лейкоцитарной адгезии

## Рестеноз

- 1 Замедление реэндотелизации поврежденного сосуда
- 2 Активация и пролиферация ГМК

# sCD40L у больных с различными формами ИБС



Garlctis CD et al, Heart, 2001.

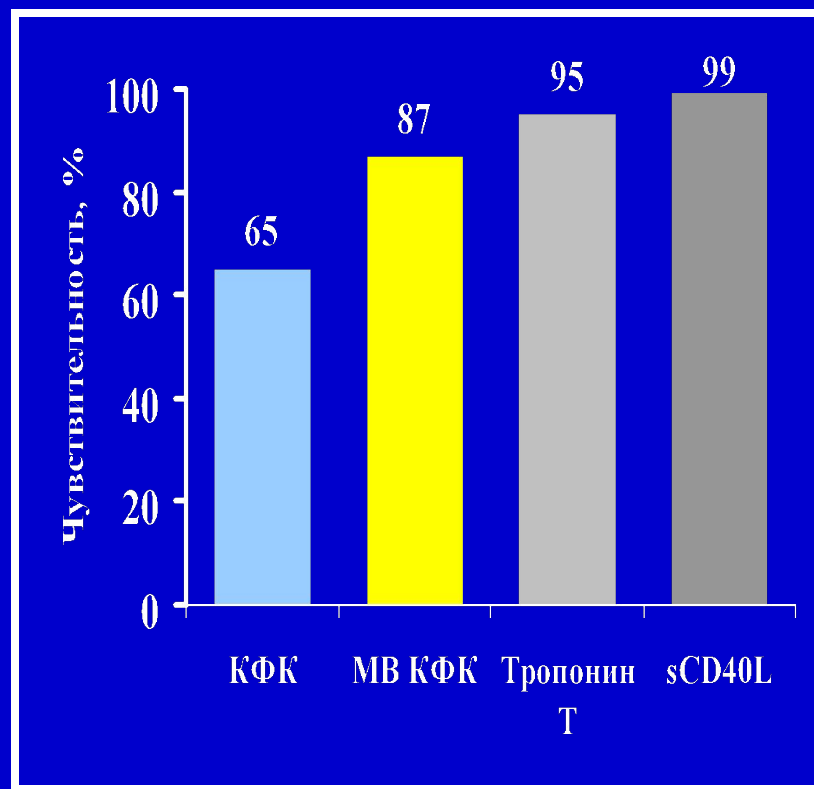
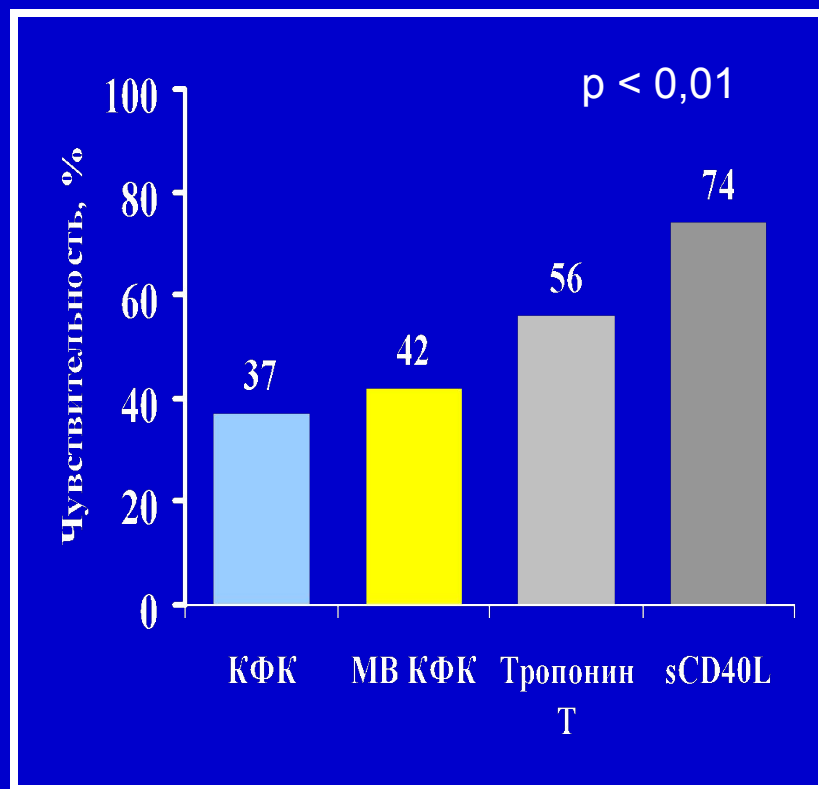
Шевченко О.П., 2007

# Чувствительность sCD40L в диагностике инфаркта миокарда без подъема сегмента ST

При поступлении

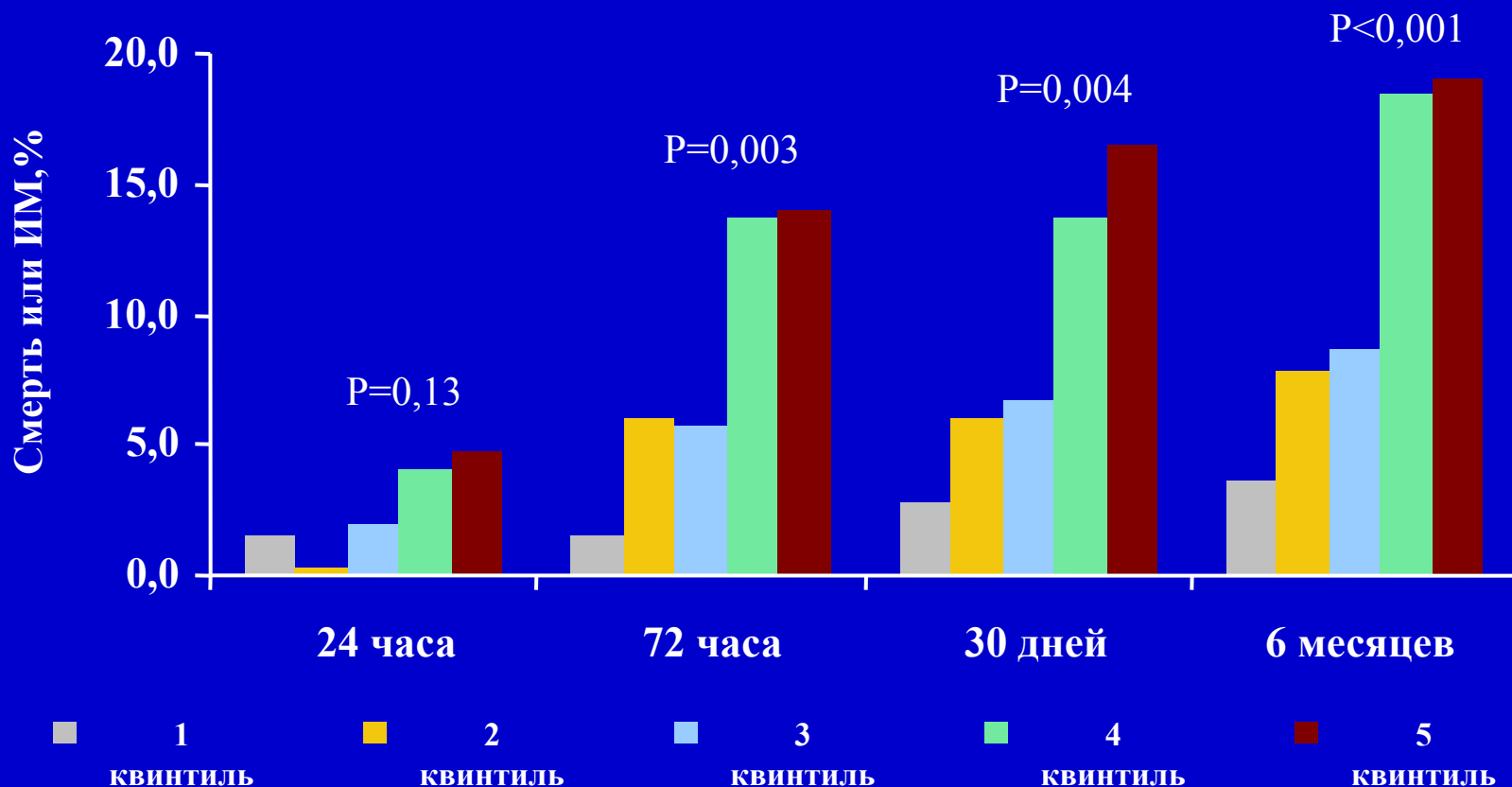
n = 169

Через 4 часа



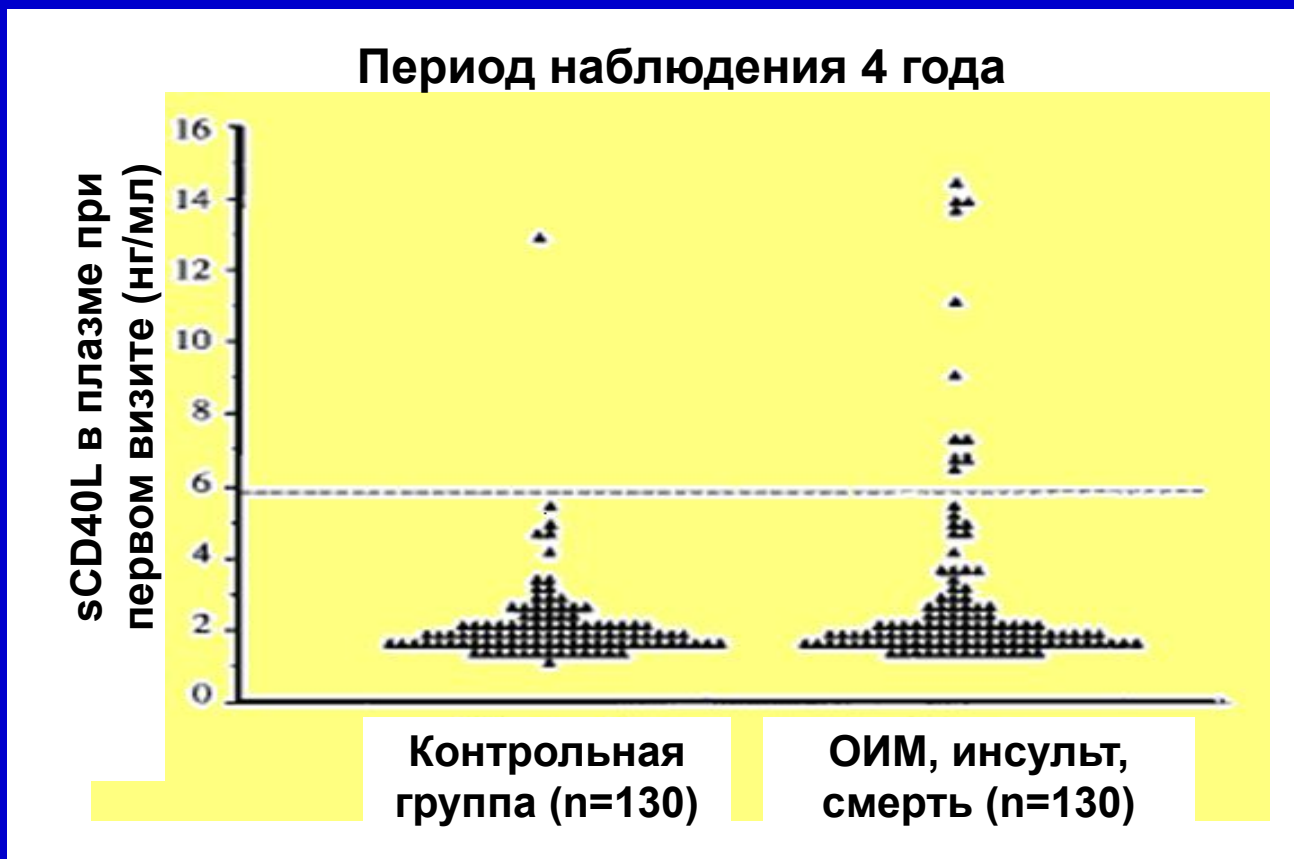
# sCD40L - предиктор сердечно-сосудистого риска у больных с острым коронарным синдромом (CAPTURE)

544 больных с острым коронарным синдромом, принимавших плацебо



**Абциксимаб улучшал прогноз у лиц с высоким уровнем sCD40L**

# sCD40L – предиктор сердечно-сосудистого риска у здоровых женщин (Women's Health Study)



## sCD40L – предиктор сердечно-сосудистого риска

- ✓ Повышенные концентрации sCD40L предсказывают высокий риск сердечно-сосудистых событий у здоровых женщин (Women's Health Study)
- ✓ Повышенные уровни sCD40L коррелируют с риском повторных сердечно-сосудистых событий у больных ОКС, который может быть уменьшен терапией статинами и антагонистами гликопротеинов IIb/IIIa (CAPTURE, OPUS-TIMI 16, MIRACL)
- ✓ Повышенные уровни sCD40L связаны с развитием рестеноза после ТЛБАП

«... за час примерно до смерти знал, что  
Аннушка разольёт постное масло...  
«я буду жить в вашей квартире»...,  
«вам отрежет голову»...

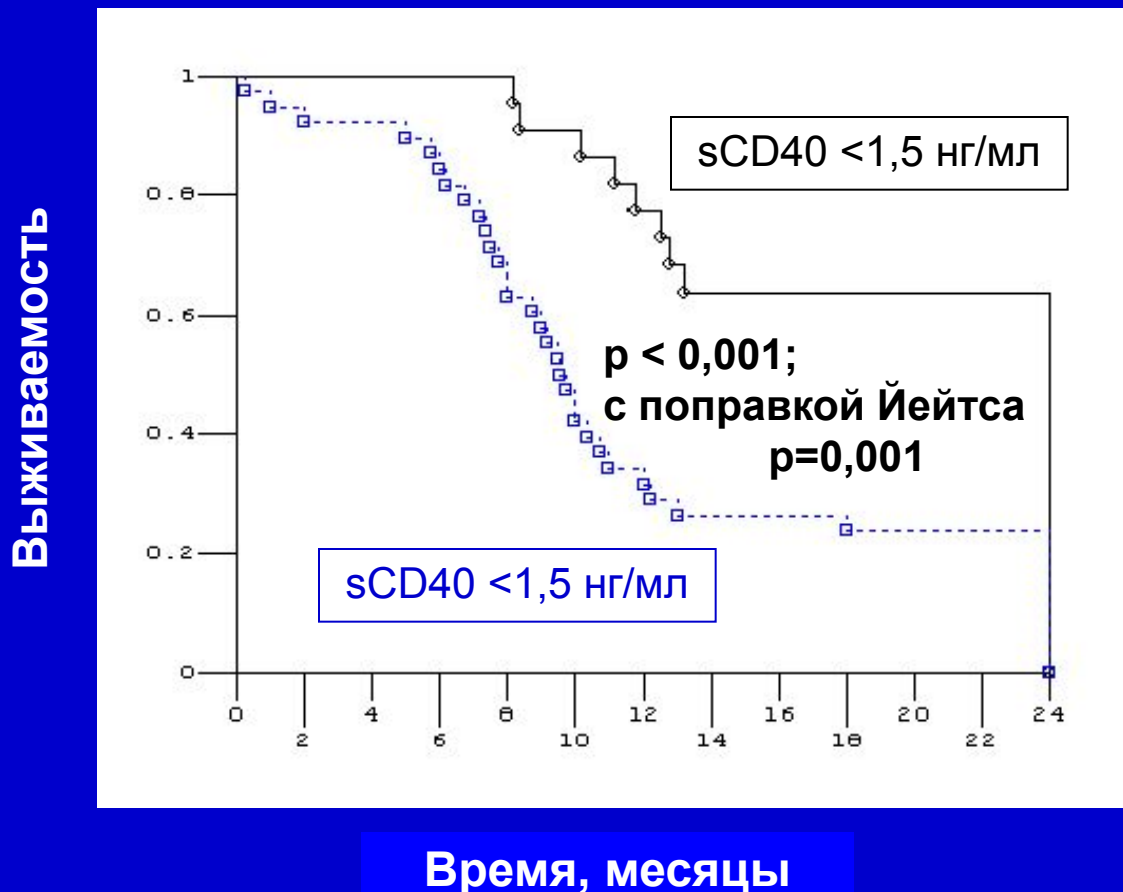
ЧТО ЖЕ ЭТО ?!

... сумасшедший профессор знал, ...  
точно знал заранее всю картину  
смерти!...»

М.Булгаков «Мастер и Маргарита»

# Выживаемость больных ИБС с различными уровнями sCD40L

Срок наблюдения – 24 месяца



Конечные точки исследования:

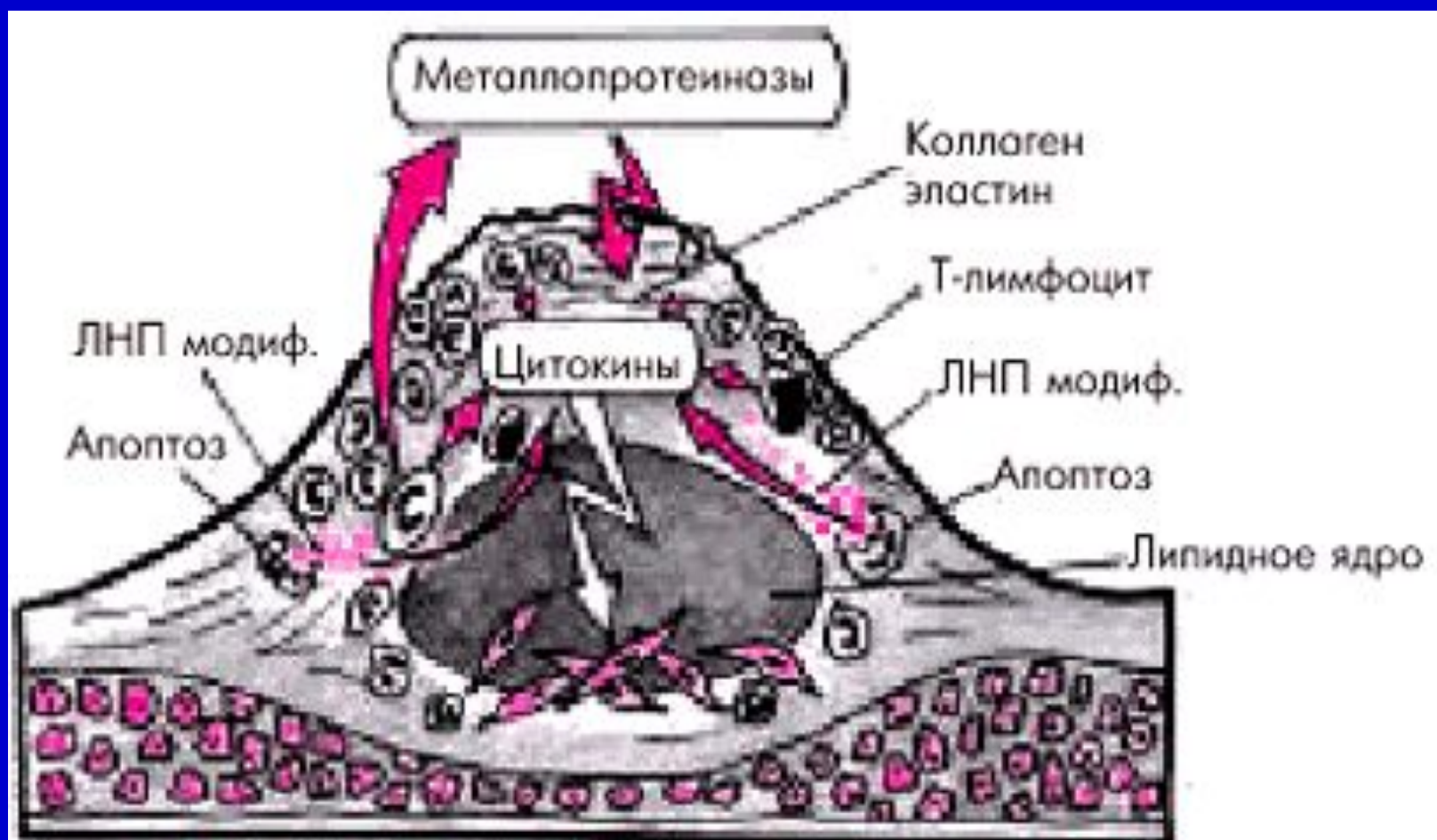
- смерть
- инфаркт миокарда
- ишемический инсульт
- реваскуляризация миокарда
- госпитализации по поводу ИСК
- госпитализация по поводу прогрессирования ССК



- ✓ Система CD40/CD40L играет важную роль в развитии как ранних атеросклеротических изменений и их прогрессировании, так и в возникновении поздних острых тромботических осложнений.
- ✓ Являясь фактором активации тромбоцитов, sCD40L уникален тем, что среди множества биологических факторов в сердечно-сосудистой патологии он может быть маркером как тромбоза, так и воспаления.
- ✓ В настоящее время этот фактор рассматривают как показатель нестабильности ИБС.

***РАРР-А –  
лабораторный маркер острого  
коронарного синдрома и предиктор  
неблагоприятного прогноза  
у больных ИБС***

# Патогенез эндогенной деструкции атеросклеротической бляшки: значение RAR-А

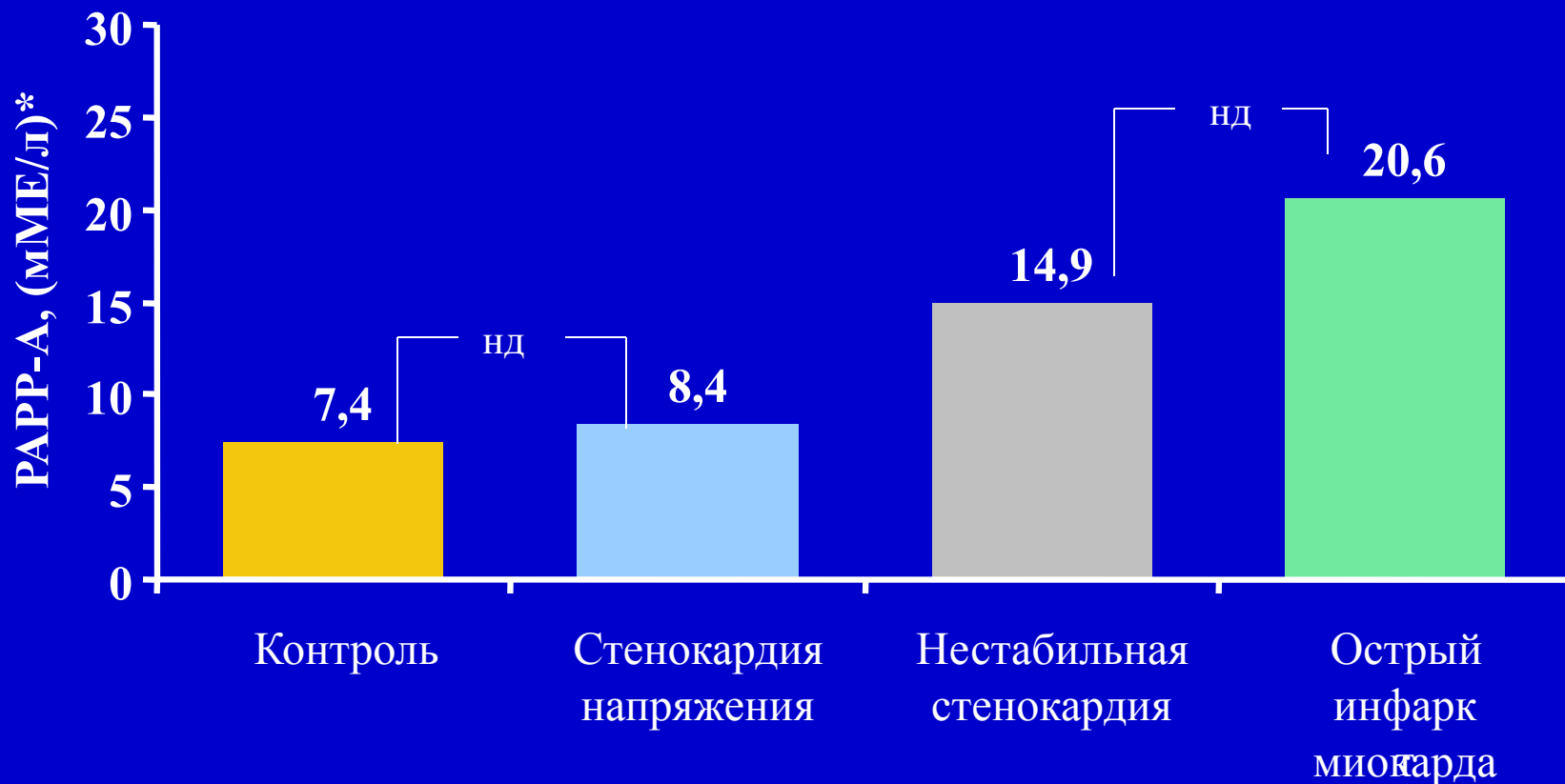


# Ассоциированный с беременностью плазменный протеин А (PAPP-A): строение, свойства и биологические функции.

**MMPs** – физиологические регуляторы экстрацеллюлярного матрикса

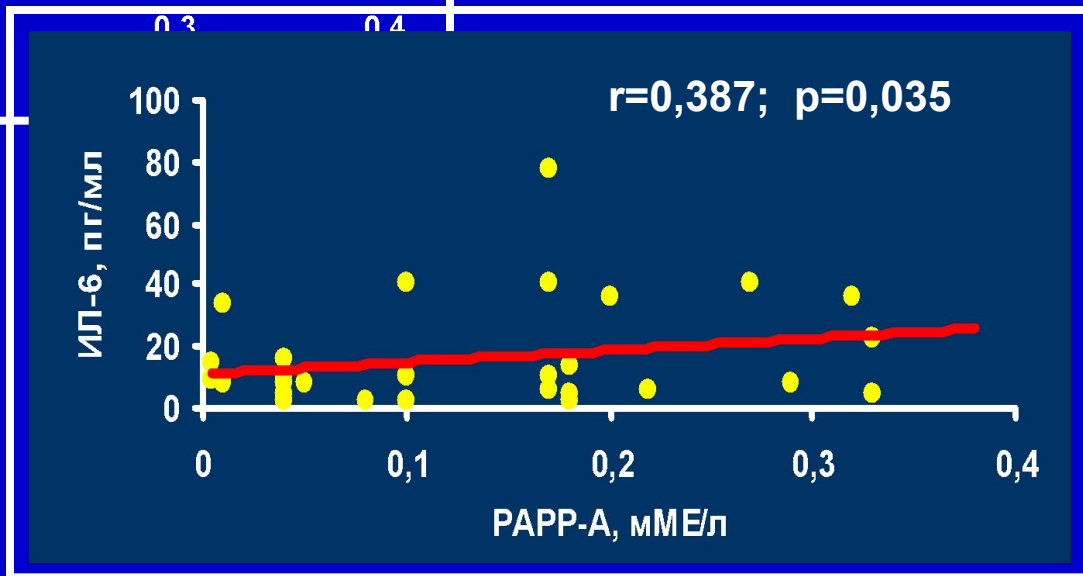
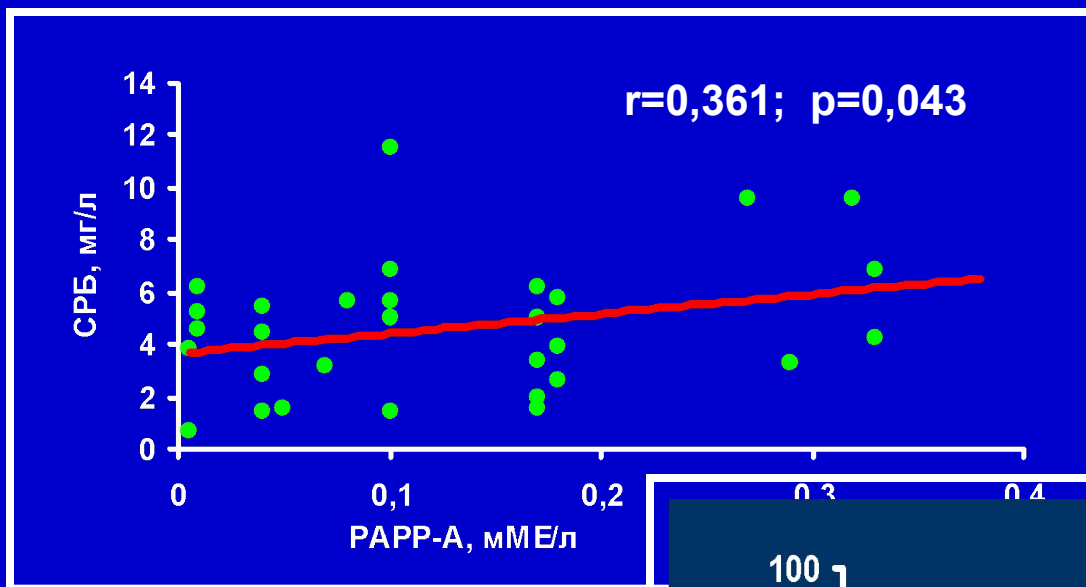


# Уровни PAPP-A в плазме крови у больных с различными формами ИБС

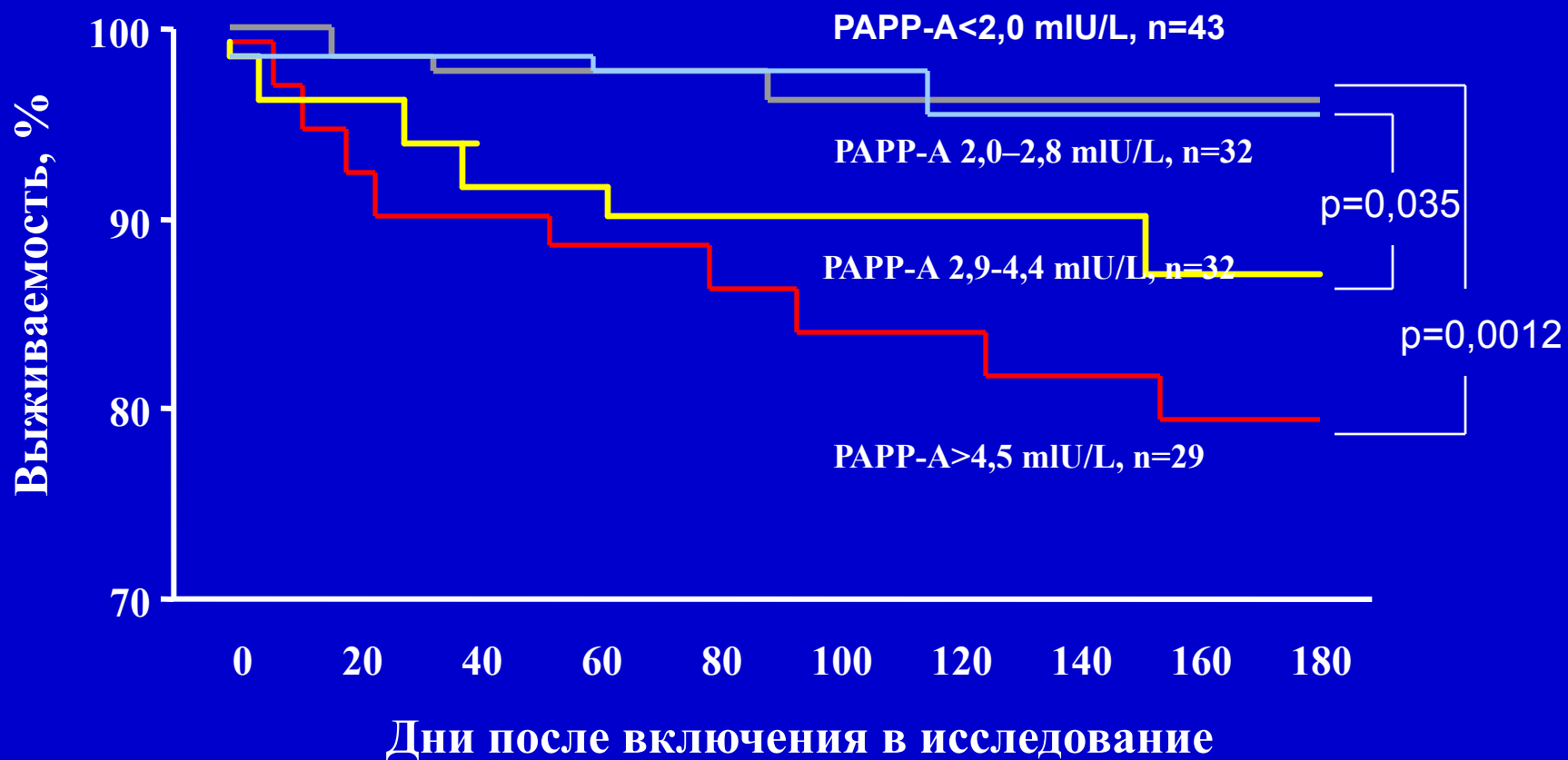


\* - медиана распределения

# Связь уровней РАРР-А с другими маркерами воспаления



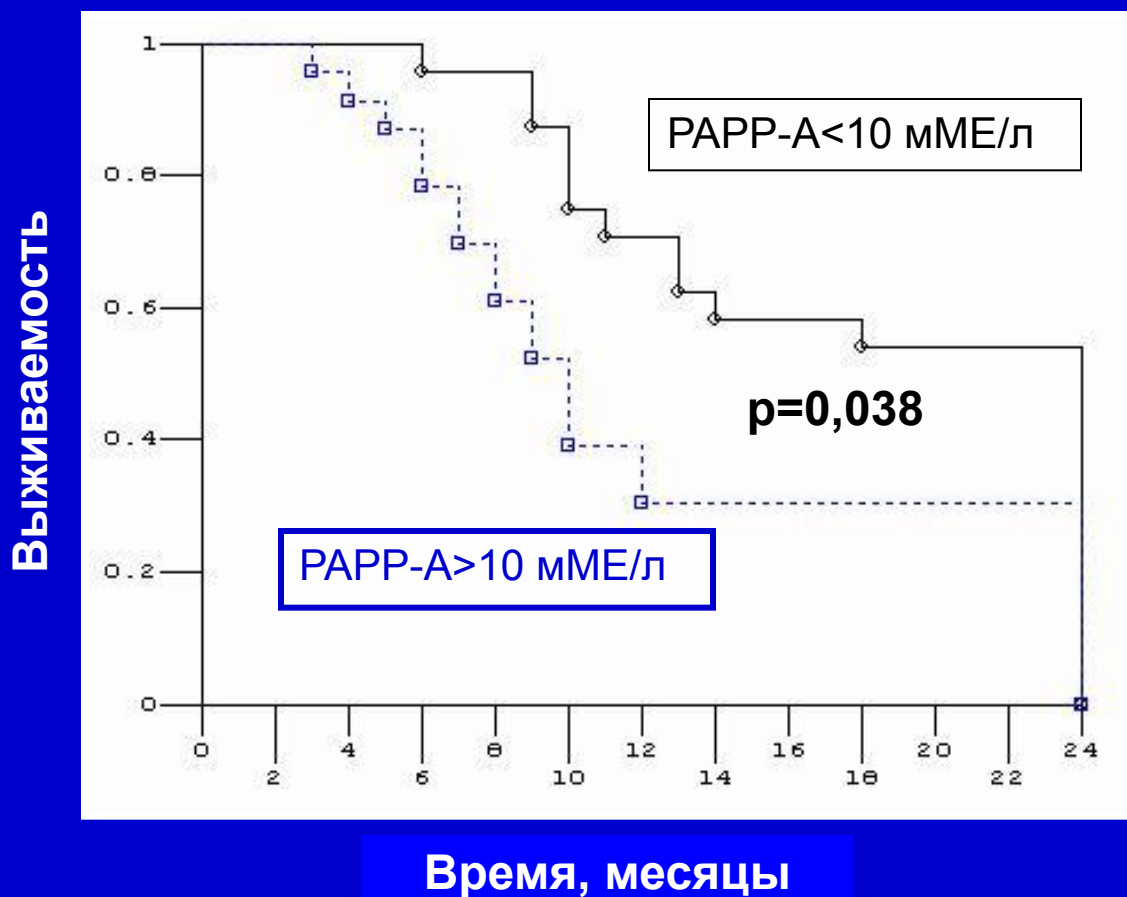
# Выживаемость больных с острым коронарным синдромом (Тп I «-») с различными уровнями PAPP-A



Комбинированные конечные точки: смерть, инфаркт миокарда, реваскуляризация миокарда

# Выживаемость больных ИБС с различными уровнями PAPP-A

Срок наблюдения – 24 месяца



Конечные точки исследования:

- смерть
- инфаркт миокарда
- ишемический инсульт
- реваскуляризация миокарда
- госпитализации по поводу нестабильной стенокардии
- госпитализация по поводу прогрессирования стабильной стенокардии

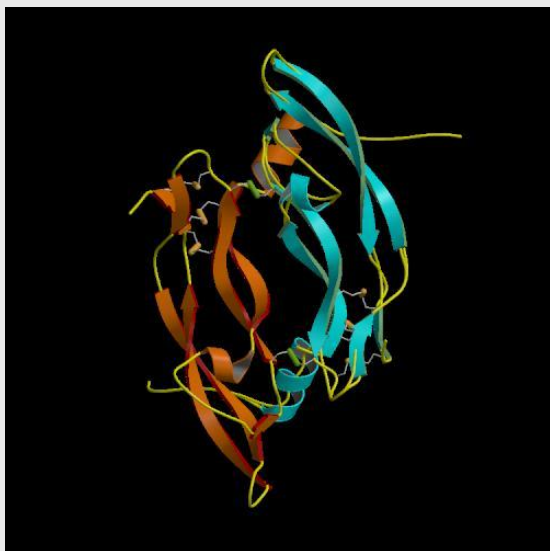


# РАРР-А –маркер атеросклероза и предиктор сердечно-сосудистого риска

- ✓ У практически здоровых лиц ↑ РАРР-А предсказывало наличие эхогенных АС бляшек в сонных артериях.
- ✓ Экспрессия РАРР-А ↑ в легкоранимых или эрозированных и минимальна в стабильных АС бляшках
- ✓ Уровни РАРР-А в плазме больных НСК и ИМ достоверно выше, чем у больных ССК и относительно здоровых лиц
- ✓ РАРР-А не является ранним маркером острого ИМ
- ✓ Уровни РАРР-А у больных ОКС достоверно коррелируют с уровнями СРБ и IGF-1 и не связаны с концентрациями тропонина I и КФК
- ✓ Уровни РАРР-А достоверно выше у больных с гиперлипидемией, по сравнению с нормолипидемическими пациентами

**Плацентарный фактор роста (PLGF) –  
индуктор неоангиогенеза и  
маркер нестабильного течения  
атеросклероза**

# Плацентарный фактор роста (PlGF) : структура, свойства и биологические функции



- 149 аминокислот, 50 кДа
- PlGF 1, PlGF 2, PlGF 3
- Экспрессируется в плаценте,  
щитовидной железе,  
легких,  
тромбоцитах

- Биологическое действие:

стимуляция неоангиогенеза

- привлечение моноцитов/макрофагов
- стимуляция роста гладкомышечных клеток

стимуляция гемопоэза в красном костном мозге

# Повреждение бляшки изнутри



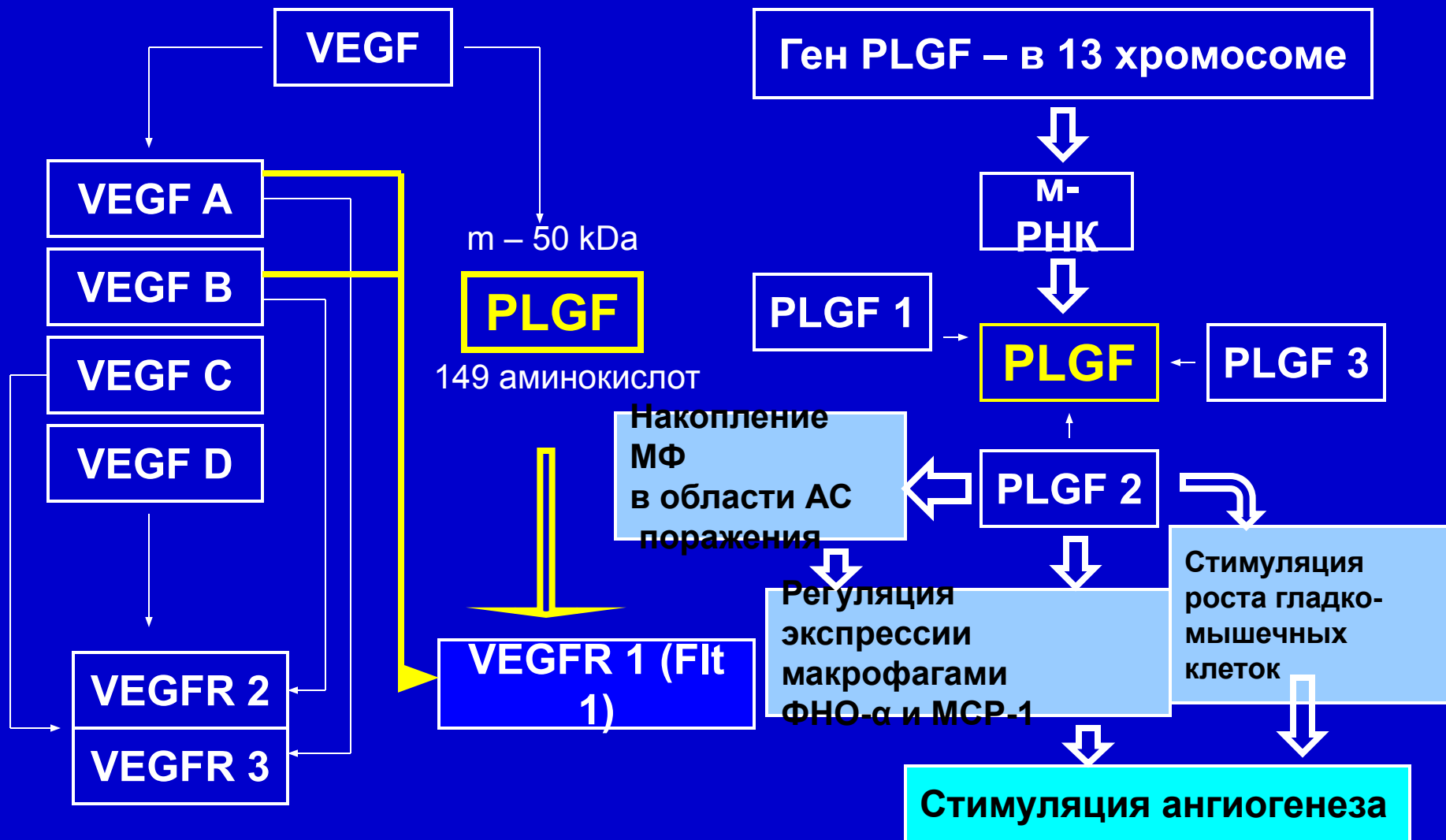
**Васкуляризация бляшки:**

**Активация воспаления усиливает ангиогенез**

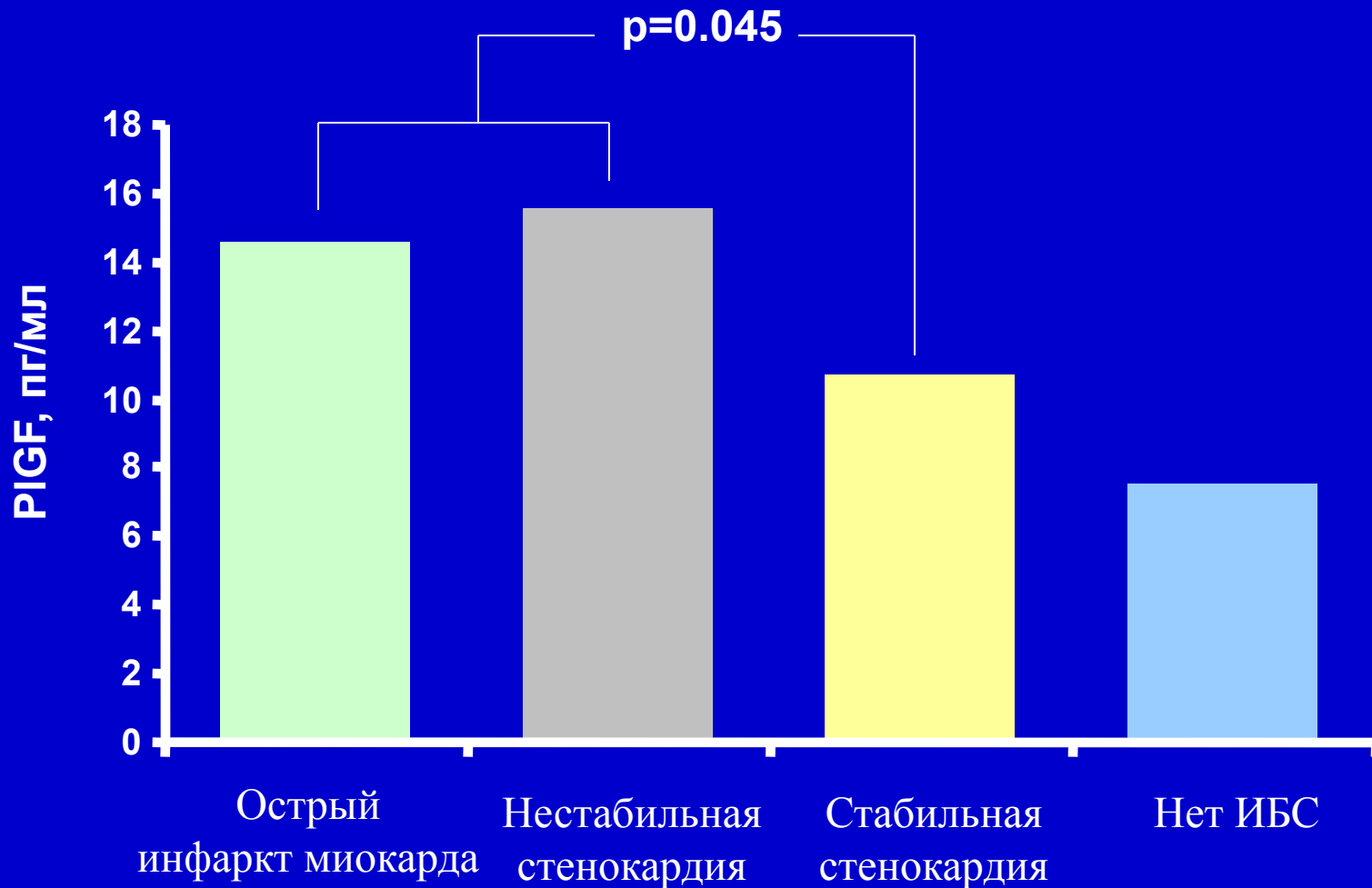
**Ангиогенез ведёт к увеличению размеров бляшки**

**Микрососуды бляшки – хрупки, легко повреждаются и в часто формируются тромбы**

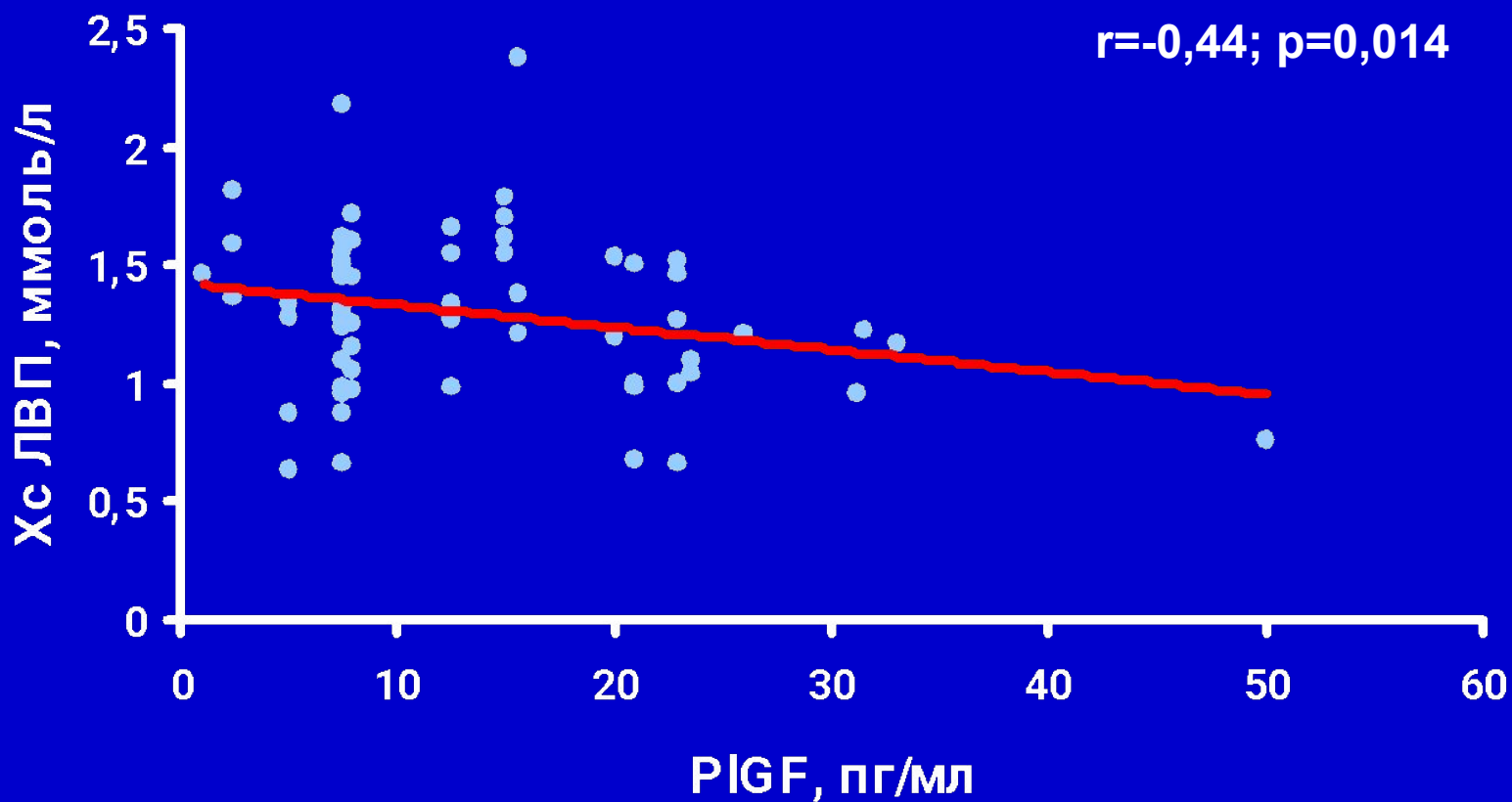
# Плацентарный фактор роста – член семейства VEGF



# Уровни PLGF у больных с различными формами ИБС

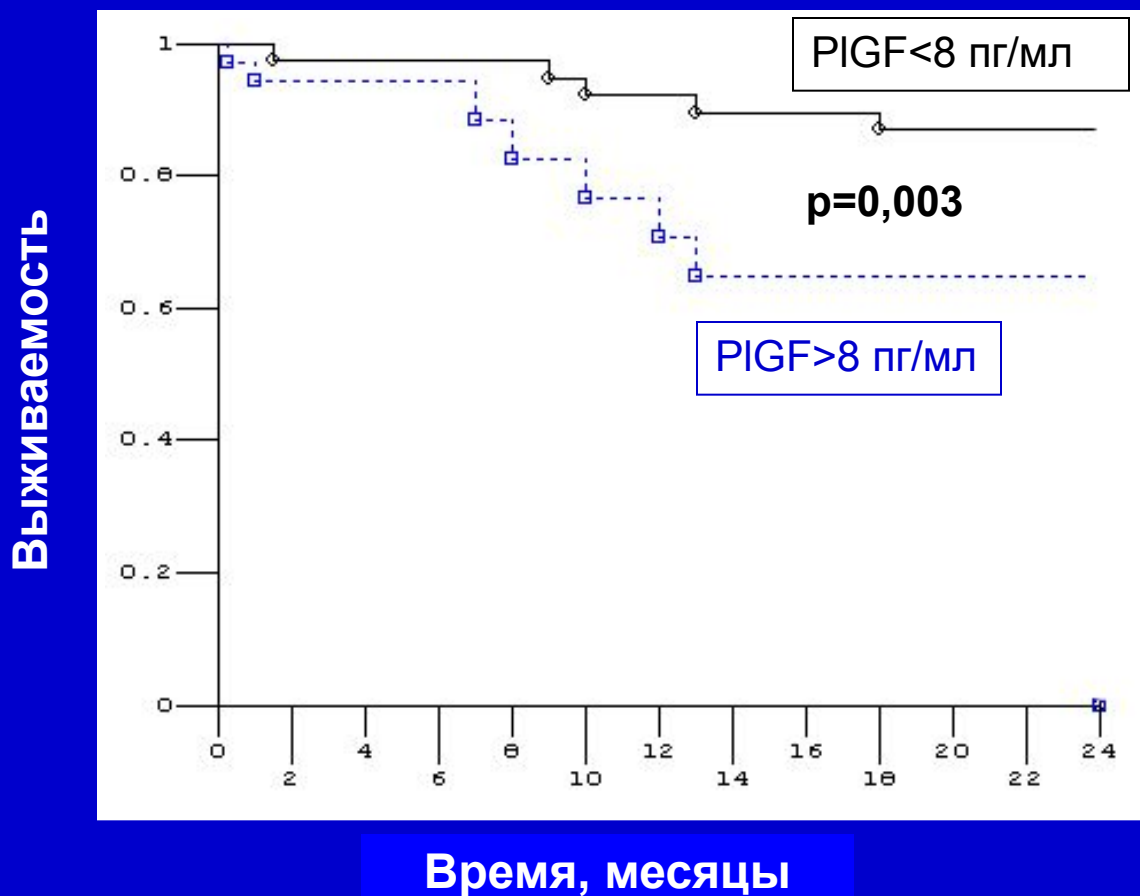


# Отрицательная корреляция PLGF и ХС ЛПВП



# Уровни PLGF и прогноз у больных ИБС

Срок наблюдения – 24 месяца



Конечные точки исследования:

- смерть
- инфаркт миокарда
- ишемический инсульт
- реваскуляризация миокарда
- госпитализация по поводу ИСК
- госпитализация по поводу прогрессирования ССК

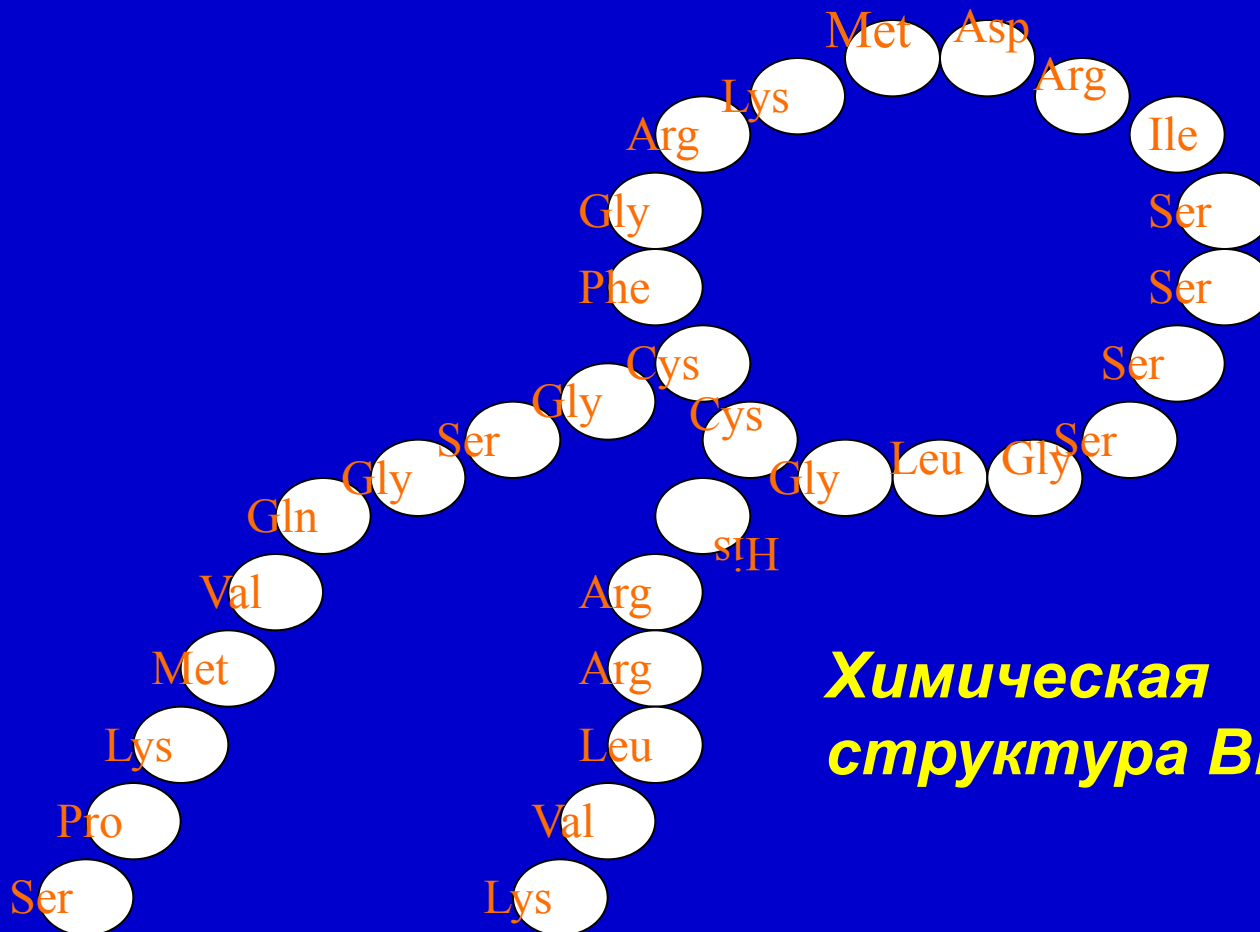


## Экспериментальные и клинические исследования PLGF

- ✓ Ингибирование PLGF значительно ↓ рост АС бляшек у ApoE+ мышей (*Circulation. 2005;111:2828-2836*)
- ✓ У беременных ↓ уровни PLGF ↑ риск преэклампсии (*Hypertension. 2004;43:988-992.*)
- ✓ PLGF включен в патогенез осложнений серповидно-клеточной анемии (*BLOOD, 15 August 2003 , V. 102, N 4*)
- ✓ Блокада VEGFR-1 предотвращает прогрессирование атеросклероза, ревматоидного артрита и рост опухолей (*Nature Medicine, 2002*)
- ✓ ↑ уровни PLGF предсказывали неблагоприятный прогноз у больных с ОКС (*CAPTURE*)
- ✓ PLGF (как и Tn T и sCD40L) – независимый предиктор ~~смерти~~ *смерти*, 2007

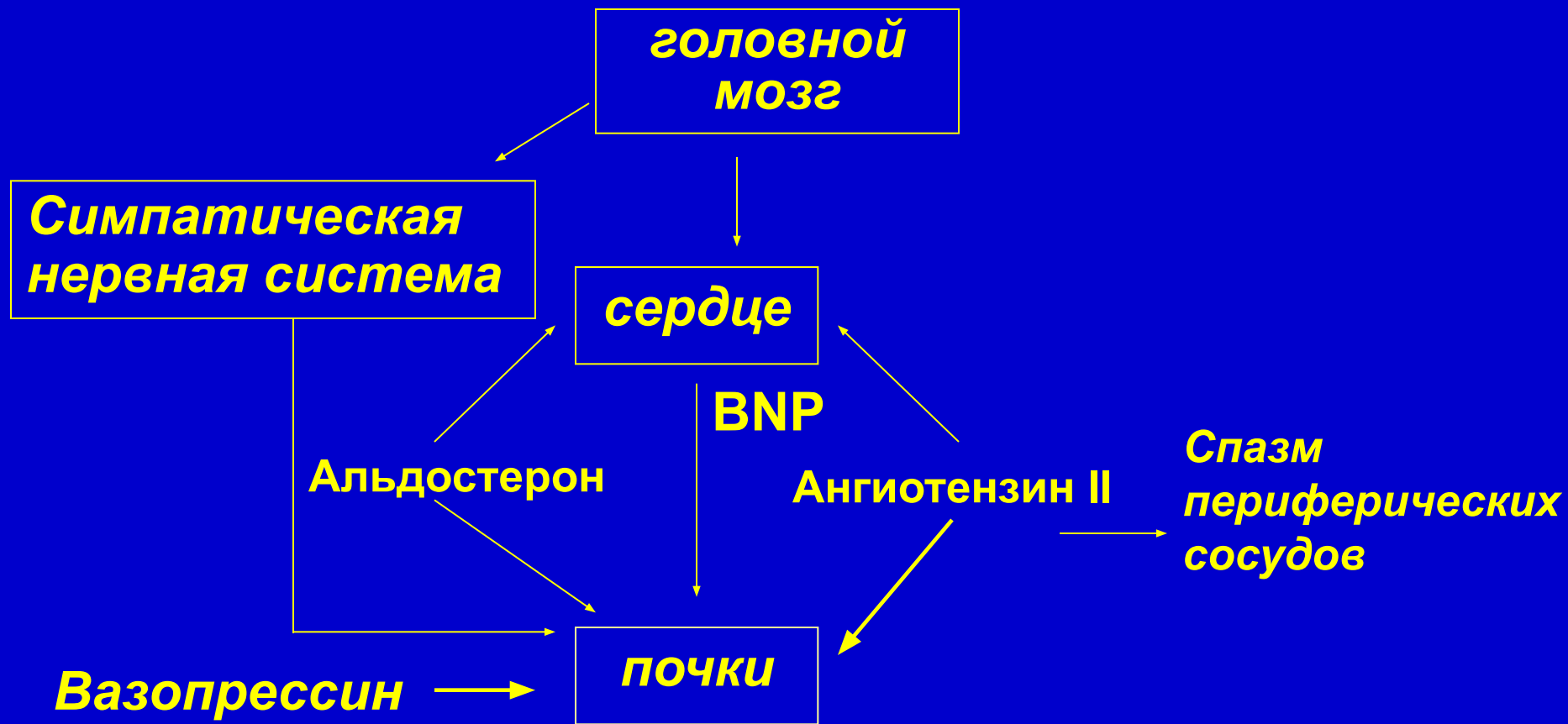
- ✓ Плацентарный фактор роста PIGF, играющий роль первичного воспалительного медиатора неоангиогенеза, является маркером нестабильного течения атеросклероза.
- ✓ PIGF участвует в ключевых механизмах, приводящих к дестабилизации атеросклеротической бляшки. Измерение уровней этого маркера в крови будет способствовать выявлению лиц с высоким сердечно-сосудистым риском.

# Натрийуретические пептиды – маркеры сердечной недостаточности (ANP, BNP, CNP)



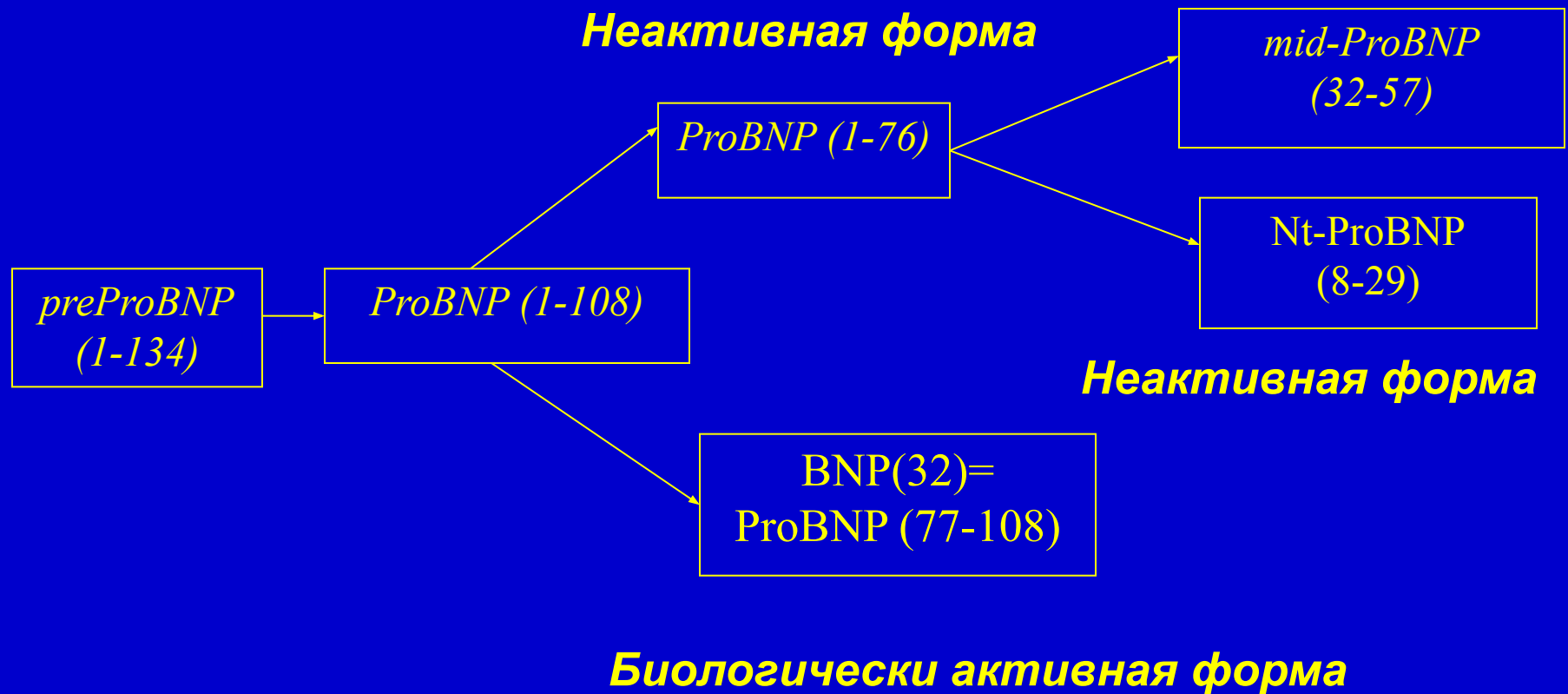
***Химическая  
структура BNP***

# Место ВНР в системе нейрогуморальных связей сердца и почки

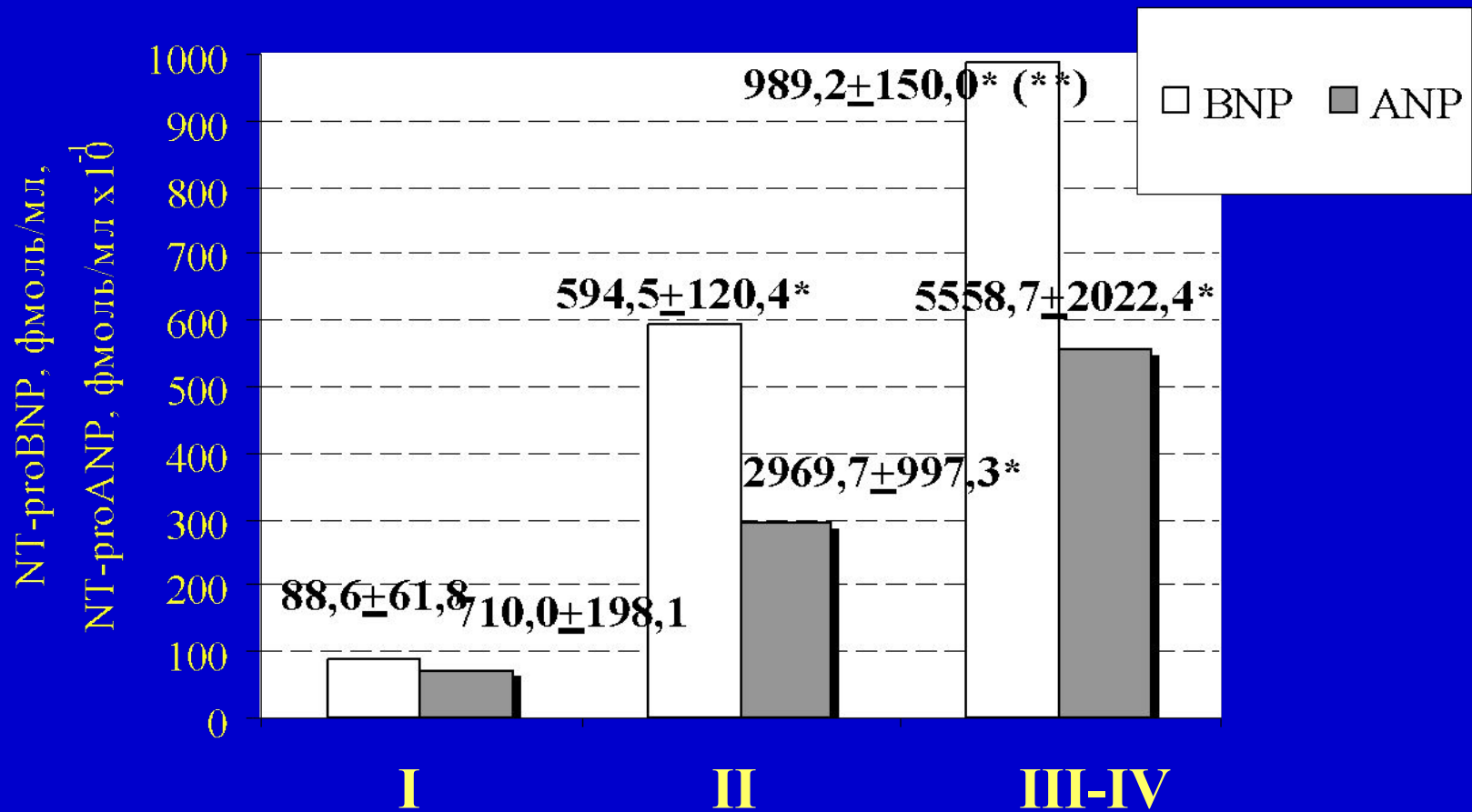


(Schrier R.W., Abraham W.T., 1999)

# Схема секреции мозгового натрийуретического пептида



# Связь уровней маркеров дисфункции миокарда (NT-proANP, Nt-proBNP) с ФК СН



ФК сердечной недостаточности по NYHA

\* -  $p < 0,01$  в сравнении с уровнями у пациентов с 1 ФК СН

\*\* -  $p < 0,05$  в сравнении с уровнями у пациентов со 2 ФК СН

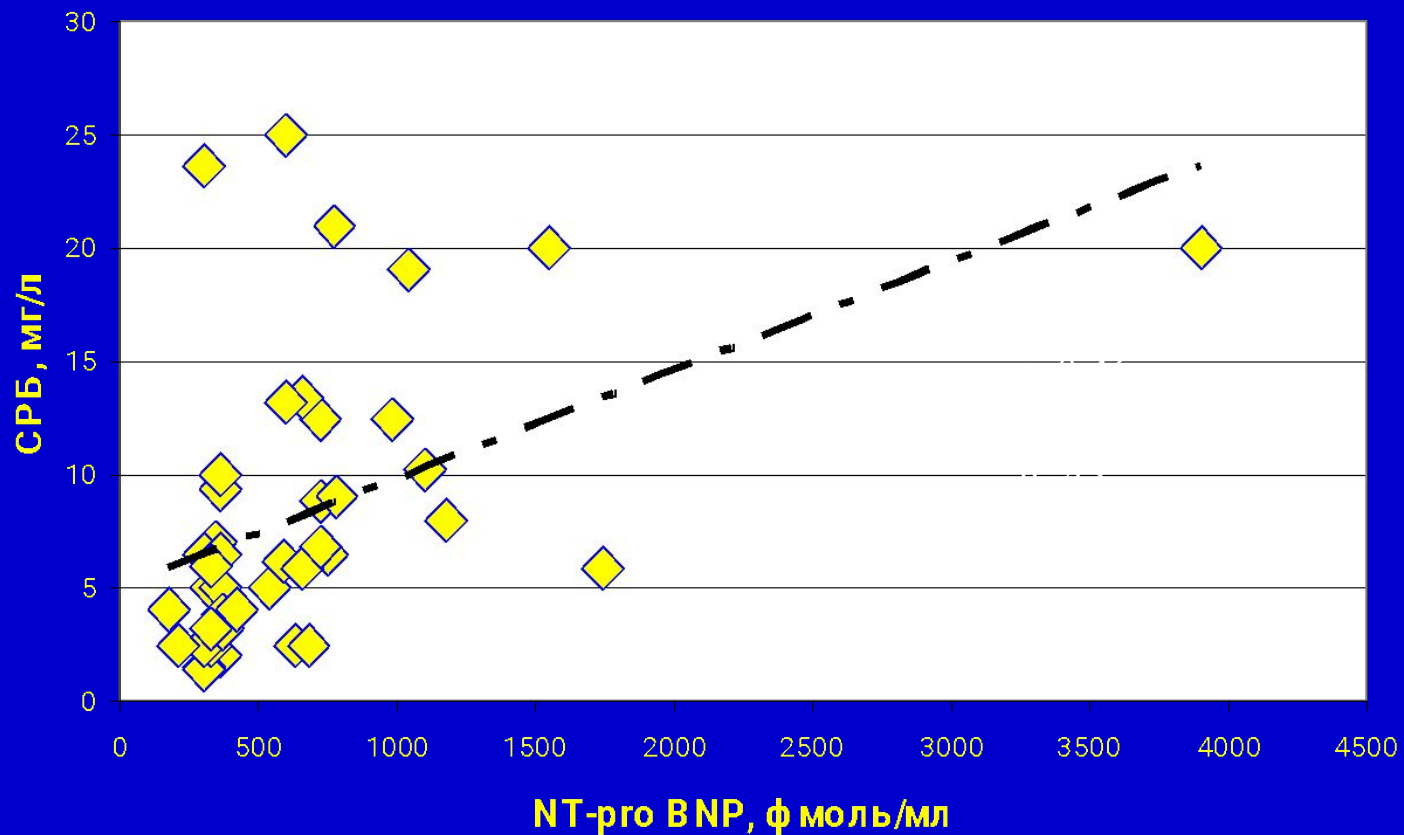
Шевченко О.П., 2007

# Летальный исход у больных с исходно низким и исходно высоким уровнем NT-proBNP



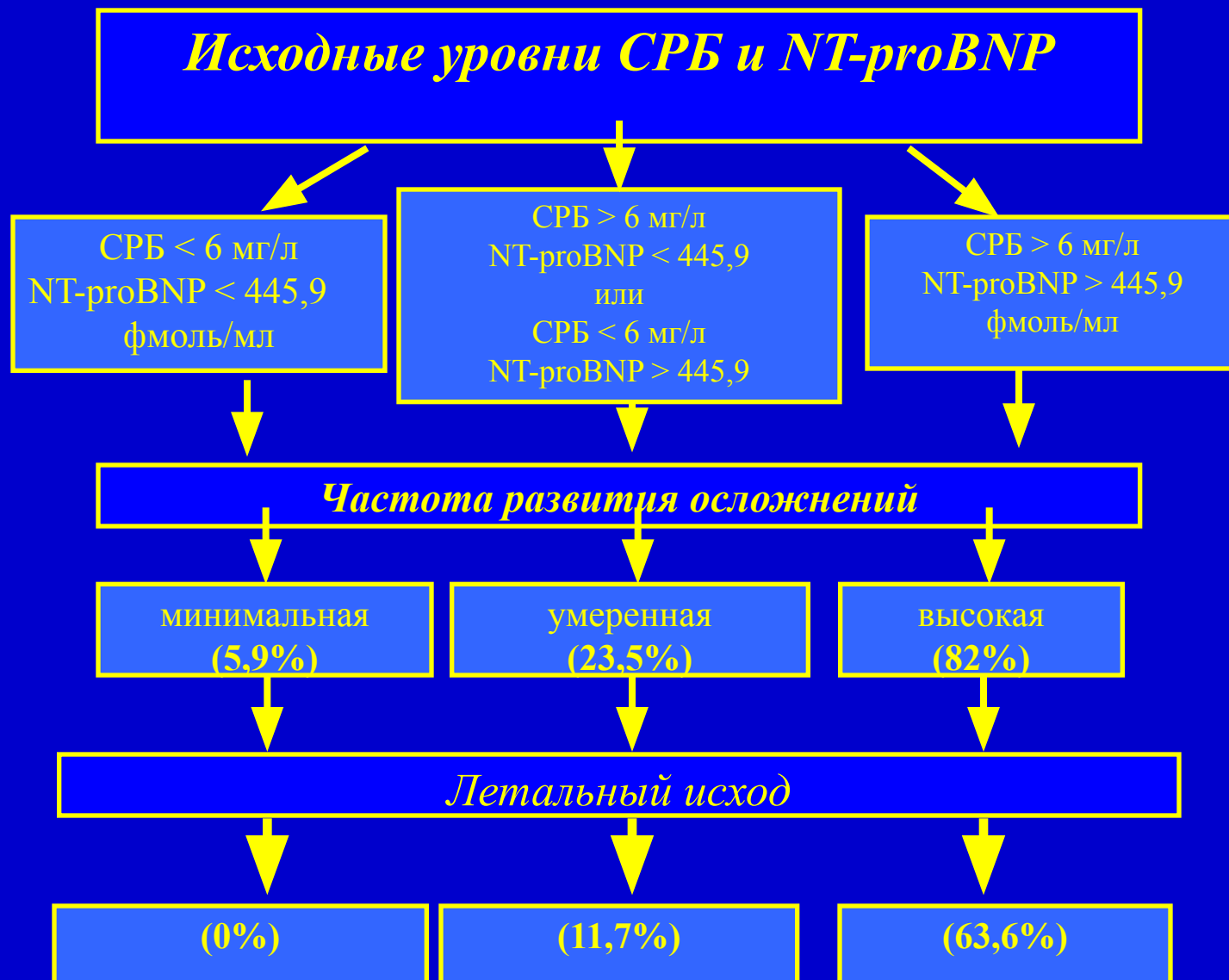
 *Летальный исход*

# Корреляция уровней NT-proBNP и СРБ в плазме крови больных ИБС





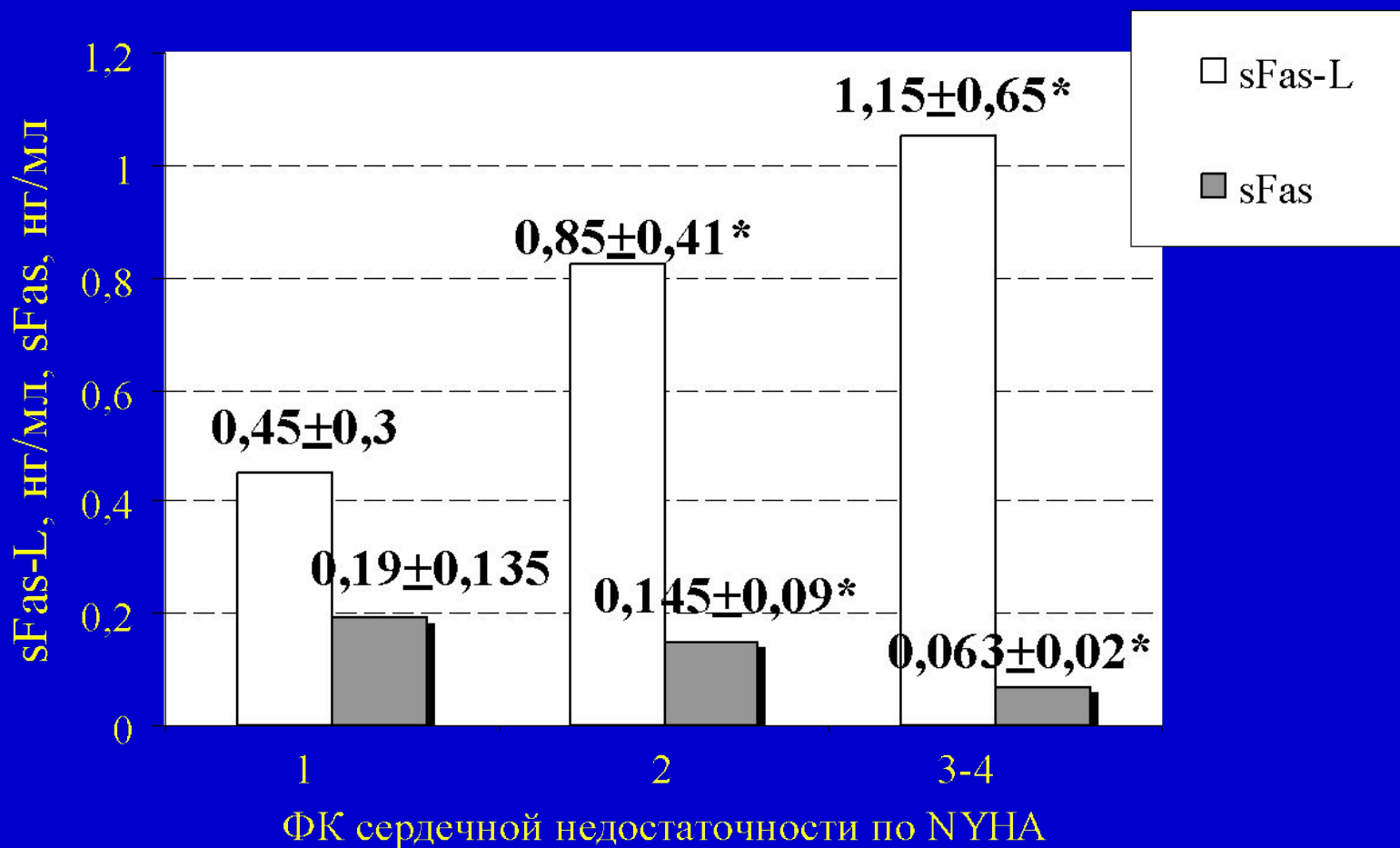
# Прогностическое значение СРБ и NT-proBNP у пациентов после операции АКШ



# Маркеры Fas-опосредованного апоптоза

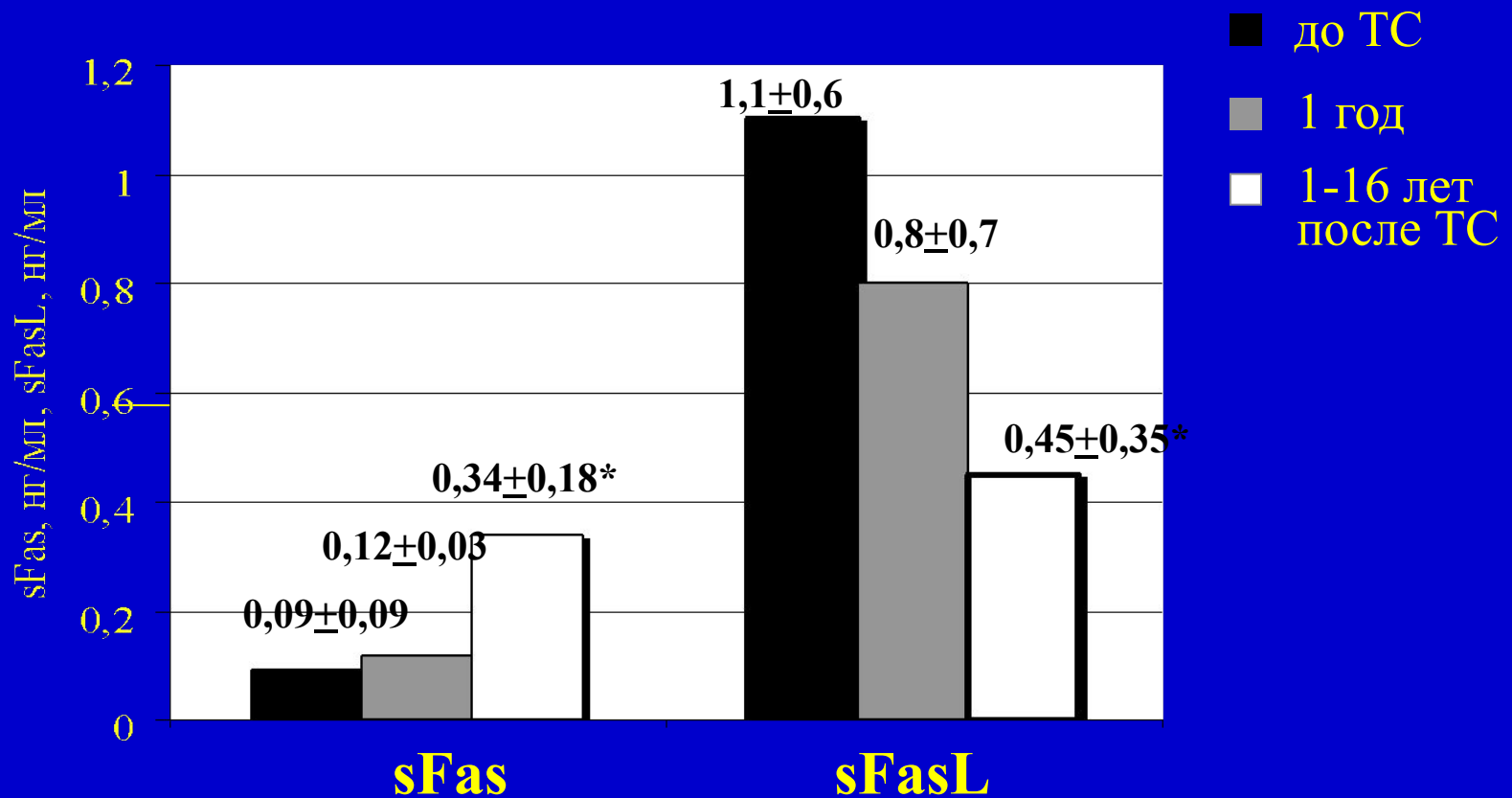
растворимая форма белка Fas, sFas  
и его лиганда - sFasL

# Связь уровней растворимых форм Fas и FasL с ФК сердечной недостаточности



\*- $p < 0,01$  в сравнении с уровнями у пациентов с 1 функциональным классом СН

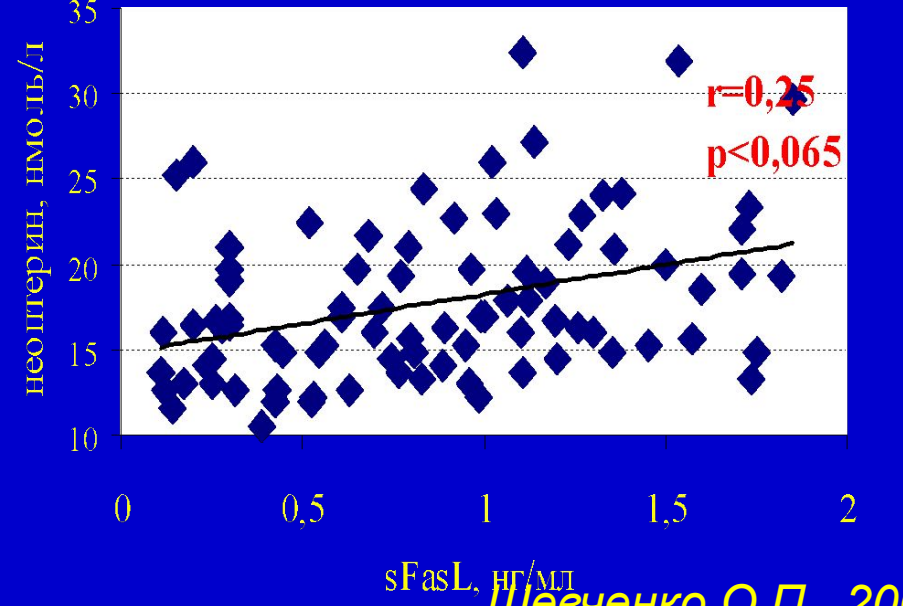
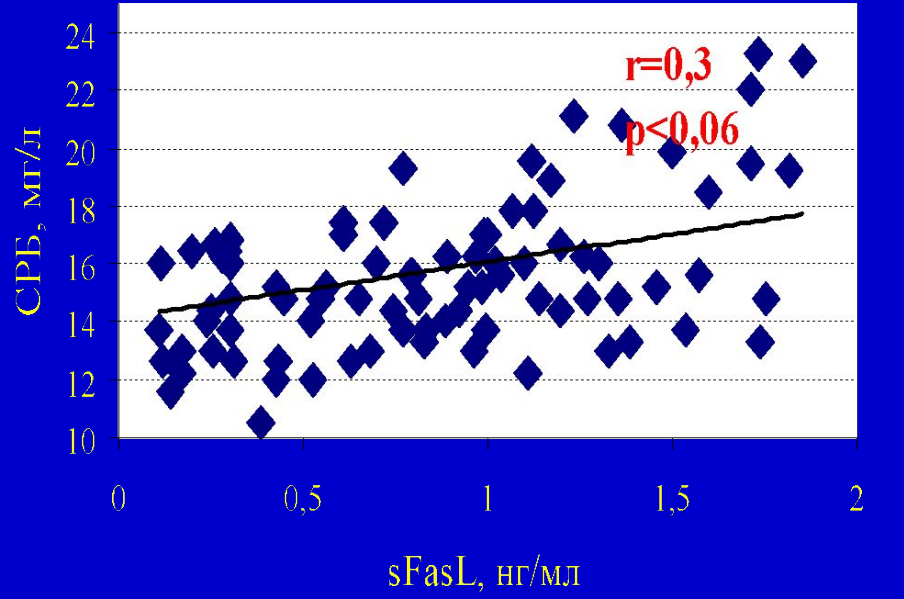
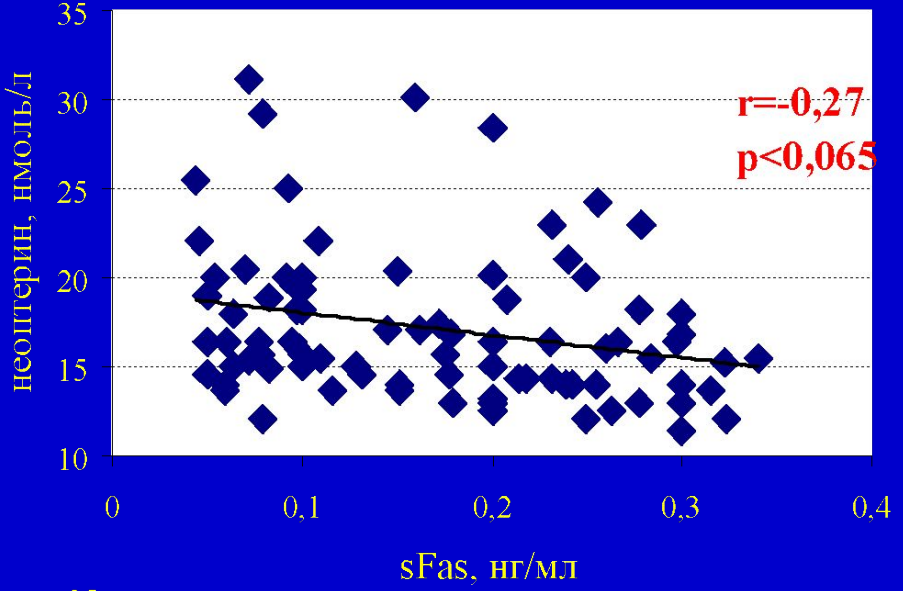
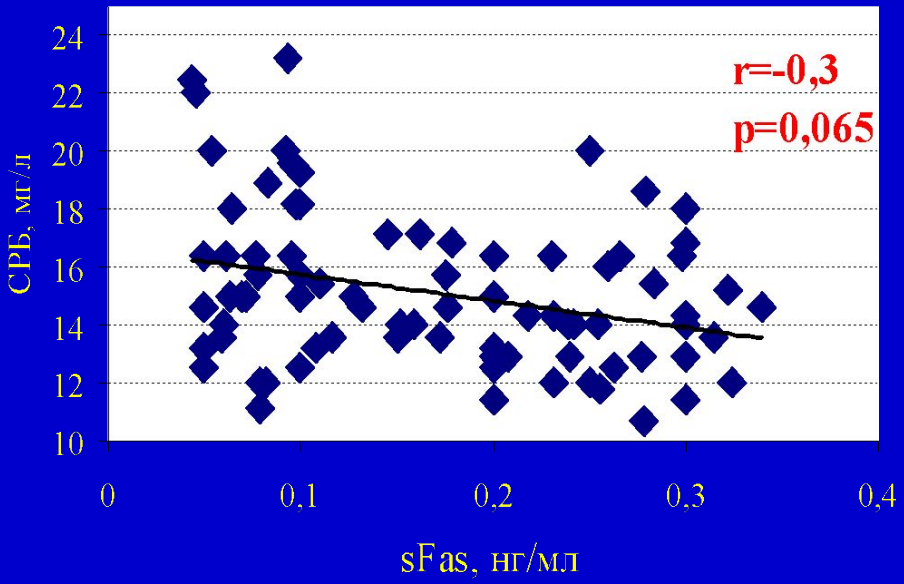
# Уровни растворимых Fas и FasL у пациентов после ТС



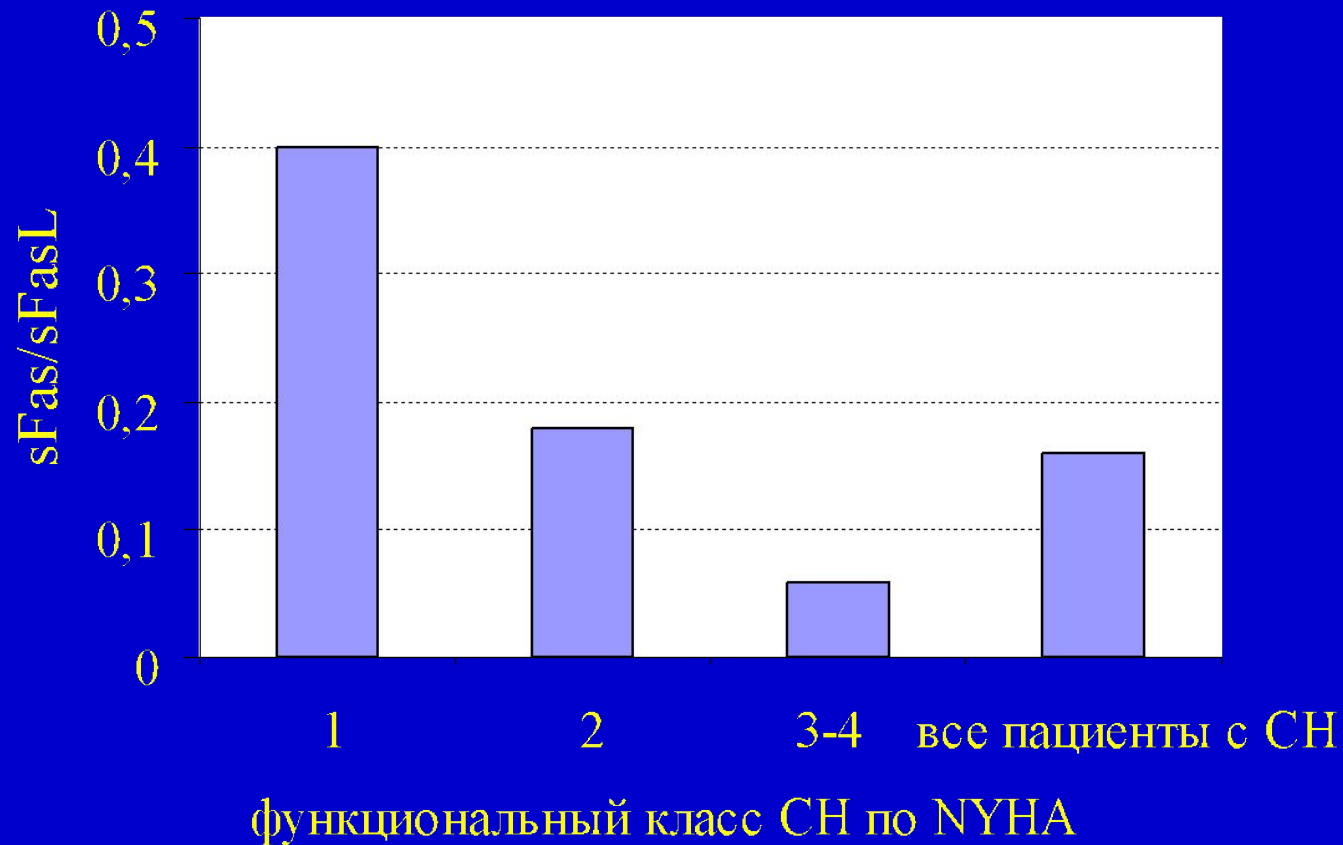
\* -  $p < 0,01$  в сравнении с уровнем у пациентов до ТС

- ✓ Величина уровней растворимых форм маркеров Fas-опосредованного апоптоза связана с тяжестью СН:  
уровень sFas обратно, а sFasL—прямо коррелируют с ФК СН,  
с величиной ФИ ЛЖ

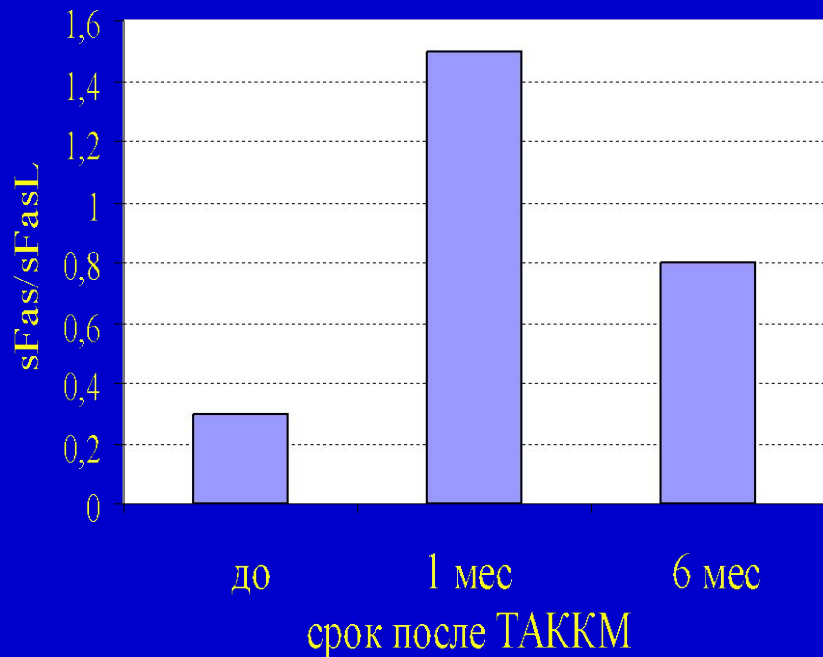
# Связь уровней sFas и sFasL с концентрациями маркеров воспаления у пациентов с СН



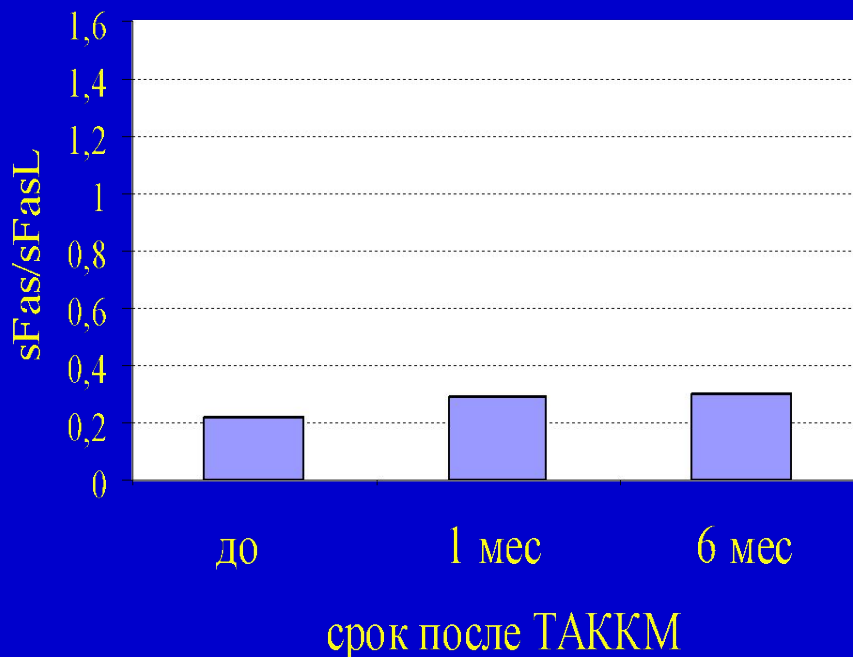
# Коэффициент sFas/sFasL у пациентов с различным ФК СН



# Коэффициент sFas/sFasL у пациентов с СН через 1 и 6 месяцев после ТАККМ



положительный  
эффект лечения



отсутствие эффекта  
лечения



**Уменьшение коэффициента sFas/sFasL у больных с увеличением ФК СН отражает увеличение уровня индуктора апоптоза sFasL и снижение уровня ингибитора апоптоза sFas у пациентов с более тяжелой СН.**

**Допустимо предположить, что этот показатель может служить дополнительным лабораторным критерием тяжести СН и эффективности лечения.**

# ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- ✓ Различные составляющие патогенеза атеросклероза и его осложнений находят отражение в изменении уровней определенных факторов крови
- ✓ Дальнейшее изучение новых лабораторных маркеров воспаления необходимо для уточнения механизмов патогенеза атеросклероза и его осложнений, дополнения стратификации риска сердечно-сосудистых событий и может вести к развитию новых терапевтических подходов к лечению ИБС