

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ НОВЫХ БИОМАРКЕРОВ ВОСПАЛЕНИЯ ГАЛЕКТИН-3, P-СЕЛЕКТИН И HS-CRP У ПАЦИЕНТОВ СО СТАБИЛЬНОЙ ИБС

М. А. Хвисьюк

Харьковская медицинская академия последипломного образования

Системное воспаление является маркером развития глобальной эндотелиальной дисфункции и может быть связано с повышенным риском развития сердечно-сосудистых осложнений у больных с ишемической болезнью сердца. Цель работы — провести сравнительный анализ таких биомаркеров воспаления, как P-селектин, галектин-3), hs-CRP у пациентов с ишемической болезнью сердца и выявить наиболее перспективный из них для оценки прогноза течения заболевания. Обследовано 72 больных с ишемической болезнью сердца. Выявлена достоверная взаимосвязь между уровнями галектина-3 и P-селектина в плазме больных с ишемической болезнью сердца, при этом отсутствовала взаимосвязь обоих биомаркеров со стандартным биомаркером hs-CRP, что создает предпосылки для получения с помощью новых биомаркеров дополнительной прогностической информации у больных с ишемической болезнью сердца.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, биомаркеры, галектин-3, P-селектин.

ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ НОВИХ БІОМАРКЕРІВ ЗАПАЛЕННЯ ГАЛЕКТИН-3, P-СЕЛЕКТИН І HS-CRP У ПАЦІЄНТІВ ЗІ СТАБІЛЬНОЮ ІХС

М. О. Хвисьюк

Системне запалення є маркером розвитку глобальної ендотеліальної дисфункції і може бути пов'язане з підвищеним ризиком розвитку серцево-судинних ускладнень у хворих на ішемічну хворобу серця. Мета роботи — провести порівняльний аналіз таких біомаркерів запалення, як P-селектин, галектин-3, hs-CRP у пацієнтів з ішемічною хворобою серця й виявити найперспективніший із них для оцінки прогнозу перебігу захворювання. Обстежено 72 хворих на ішемічну хворобу серця. Виявлено вірогідний взаємозв'язок між рівнями галектину-3 і P-селектину в плазмі хворих на ішемічну хворобу серця, водночас був відсутній взаємозв'язок обох біомаркерів зі стандартним біомаркером hs-CRP, що створює передумови для отримання за допомогою нових біомаркерів додаткової прогностичної інформації у хворих на ішемічну хворобу серця.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, біомаркери запалення, галектин-3, P-селектин.

COMPARATIVE ANALYSIS OF NEW BIOMARKERS OF INFLAMMATION OF GALECTIN-3, P-SELECTIN AND HS-CRP IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE

M. O. Hvyjsjuk

Systemic inflammation is a marker of the development of global endothelial dysfunction and may be associated with an increased risk of developing cardiovascular complications in patients with CHD. The aim of the work is to perform a comparative analysis of such biomarkers of inflammation as P-selectin, Galectin-3, hs-CRP in patients with coronary heart disease and to identify the most promising of them for assessing the prognosis of the course of the disease. 72 patients with ischemic heart disease were examined. A reliable relationship between the levels of Galectin-3 and P-selectin in plasma of patients with ischemic heart disease was revealed, and there was no correlation of both biomarkers with the standard hs-CRP biomarker, which creates the prerequisites for obtaining additional prognostic information in patients with IHD using new biomarkers.

Keywords: coronary heart disease, biomarkers, Galectin-3, P-selectin.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является одной из основных проблем общественного здравоохранения [1]. По данным МЗ Украины, сердечно-сосудистые заболевания — основная причина смерти населения Украины (66 % всех летальных случаев). Ежегодно вследствие ИБС наступает более 300 тыс. смертей в год. Очень важной задачей на сегодняшний день является своевременное выявление пациентов

с ИБС, коррекция их образа жизни и подбор оптимальной терапии для предупреждения развития фатальных сердечно-сосудистых событий [3]. Показано, что хроническое воспаление является маркером развития глобальной эндотелиальной дисфункции и может быть связано с повышенным риском развития сердечно-сосудистых осложнений у больных с ИБС [2, 4, 5, 6].

По данным многочисленных рандомизированных исследований, очень перспективным направлением является изучение новых биомаркеров воспаления для выявления пациентов высокого риска в популяции [7]. Особое внимание требуют такие биомаркеры воспаления, как Р-селектин и галектин-3 (Г-3) [8, 9].

Цель работы — провести сравнительный анализ таких биомаркеров воспаления, как Р-селектин, галектин-3 (Г-3), hs-СРБ у пациентов с ИБС и выявить наиболее перспективный из них для оценки прогноза течения заболевания.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе харьковских городских клинических больниц № 7 и № 8 обследовано 72 больных. Большинство обследованных составляли мужчины — 58,9 % (42 пациента), 41,1 % (30 больных) составили женщины. Возраст пациентов находился в диапазоне от 38 до 89 лет и в среднем составил 62 ± 7 лет. Группу контроля составили 30 человек с ИБС без сопутствующего сахарного диабета.

Для постановки диагноза ИБС использовалась классификация Украинской ассоциации кардиологов. Диагноз ИБС установлен на основании тщательного клинического обследования больных, сбора анамнеза, лабораторных исследований (клинические анализы крови и мочи, биохимический анализ крови, липидный спектр, уровень гликемии натощак, определение уровней гликозилированного гемоглобина). Всем больным проводили измерение артериального давления, УЗИ сердца, ЭКГ, а также изучались уровни новых биомаркеров воспаления в плазме: Г-3 и Р-селектин у больных с ИБС в сочетании с сахарным диабетом 2 типа на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории ХМАПО.

Для количественного определения Р-селектин был использован набор реагентов Humans Р-selectin Platinum Elisa. Минимальная определяемая концентрация Р-селектин составляла 0,2 нг/мл. Для количественного определения человеческого Г-3 был использован набор «Человеческий галектин-3 Elisa» (Bender MedSystems GmbH, Австрия). Минимальная определяемая

концентрация Г-3 составляла 0,12 нг/мл. Забор материала (крови) осуществлялся в вакуумную систему с блокатором реакции свертывания крови. Цельная кровь должна быть доставлена в лабораторию в течение 2 ч при $t = 2-8$ °С.

Срок хранения образцов составлял не более 48 ч при $t = 2-8$ °С, замороженные образцы допускалось хранить в течение 6 мес. при $t = -20$ °С. Сильногемолизированные или липемические образцы не использовались.

Для количественного определения высокочувствительного С-реактивного белка (СРБ) был использован набор реагентов «СРБ-ИФА-Бест (высокочувствительный)» (Вектор-Бест, Россия). Определяемая концентрация СРБ составляла 0,1–10 мг/л. Специфичность анализа обеспечивалась использованием моноклональных антител, обладающих высокой специфичностью к СРБ. Срок хранения образцов составлял не более 48 ч при $t = 2-8$ °С, замороженные образцы допускалось хранить в течение 6 мес. при $t = -20$ °С. Сильногемолизированные или липемические образцы не использовались.

Статистический анализ данных проводился при помощи компьютерной программы Microsoft Excel 2013. Данные в таблицах представлены в виде $X \pm S^x$. Проведен корреляционный анализ полученных данных.

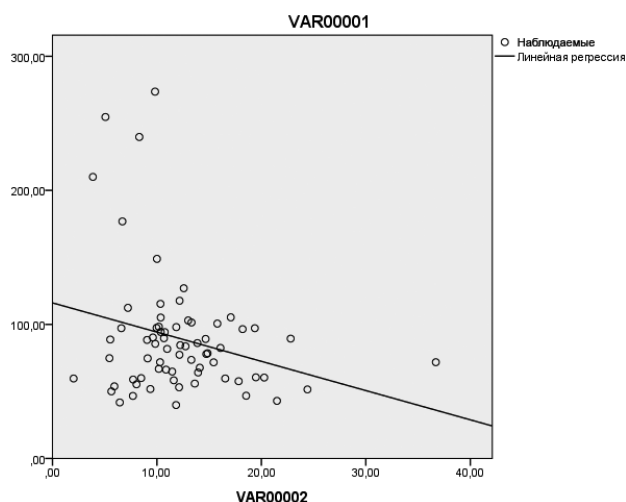
РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Проведен анализ взаимосвязей уровня Р-селектин и Г-3 в плазме больных с ИБС. Выявлена достоверная корреляция уровней анализируемых биомаркеров $r = 0,257$, $p = 0,033$ (рис. 1).

Обращает внимание то, что у ряда больных с уровнем Г-3 в плазме ниже среднего в группе выявлены очень высокие уровни Р-селектин, превышавшие 200,0 нг/мл. Это может свидетельствовать об активации различных путей системной воспалительной реакции.

Также проведен регрессионный анализ взаимосвязей новых маркеров воспаления со стандартным биомаркером: уровнем hs-СРБ в плазме больных с ИБС.

При корреляционном анализе не было выявлено взаимосвязи между плазменными уровнями Р-селектин и hs-СРБ у больных

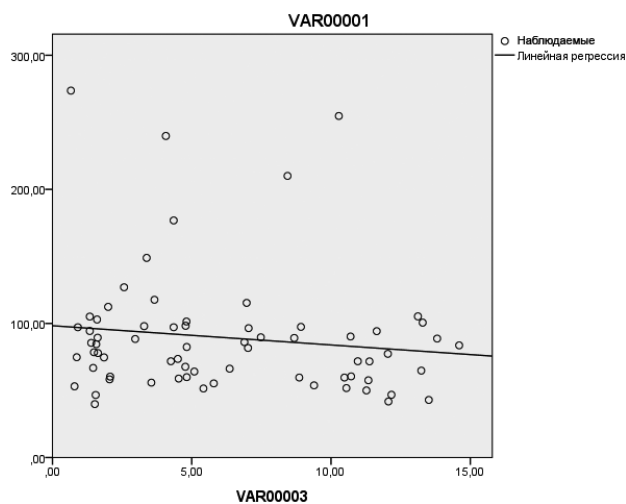


Сводка модели и оценки параметров

Уравнение	Сводка для модели				Оценки параметров	
	R-квадрат	F	Стандарт сводки		Значение	Константа
			1	2		
Линейный	0,066	4,728	1	67	0,033	116,052

Рис. 1. Взаимосвязь между уровнями в плазме Р-селектина и Г-3 у больных с ИБС

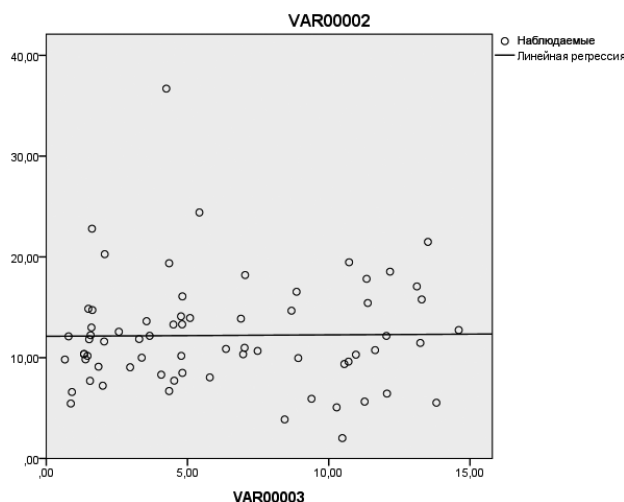
с ИБС $r = -0,131$, $p = 0,284$ (рис. 2), что подтвердил анализ линейной регрессии. Слабая отрицательная корреляция между показателями не достигла достоверности.



Сводка модели и оценки параметров

Уравнение	Сводка для модели				Оценки параметров	
	R-квадрат	F	Стандарт сводки		Значение	Константа
			1	2		
Линейный	0,017	1,164	1	67	0,284	98,293

Рис. 2. Взаимосвязь между уровнями в плазме Р-селектина и hs-СРБ у больных с ИБС



Сводка модели и оценки параметров

Уравнение	Сводка для модели				Оценки параметров	
	R-квадрат	F	Стандарт сводки		Значение	Константа
			1	2		
Линейный	0,000	0,008	1	67	0,928	12,122

Рис. 3. Взаимосвязь между уровнями в плазме Г-3 и hs-СРБ у больных с ИБС

При корреляционном анализе не было выявлено взаимосвязи между плазменными уровнями Г-3 и hs-СРБ у больных с ИБС $r = 0,011$, $p = 0,928$ (рис. 3), что подтвердил анализ линейной регрессии.

ВЫВОДЫ

Выявлена достоверная взаимосвязь между уровнями Г-3 и Р-селектина в плазме больных с ИБС, при этом отсутствовала взаимосвязь обоих биомаркеров со стандартным биомаркером hs-СРБ, что создает предпосылки для получения с помощью новых биомаркеров дополнительной прогностической информации у больных с ИБС.

Полученные данные позволяют использовать в дальнейшем новые биомаркеры воспаления, такие как Г-3 и Р-селектин для оценки различных компонентов системного воспаления и, соответственно, улучшения прогностической значимости из определения у больных с ИБС. Перспективным является проведение проспективного изучения долгосрочного прогноза у больных с ИБС с использованием новых биомаркеров галектина-3 и Р-селектина.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Проблеми здоров'я і медичної допомоги та модель покращення в сучасних умовах : аналітично-статистичний посібник — Київ : Гордон, 2016. — 261 с.
2. Atherosclerotic biomarkers and aortic atherosclerosis by cardiovascular magnetic resonance imaging in the Framingham Heart Study / S. N. Hong, P. Gona, J. D. Fontes [et al.] // *J. Am. Heart Assoc.* — 2013. — № 15, Vol. 2 (6). — e000307.
3. Cardiovascular disease in the developing world: prevalences, patterns, and the potential of early disease detection / D. S. Celermajer, C. K. Chow, E. Marijon [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2012. — Vol. 60 (14). — P. 1207–1216.
4. Clinical correlates of change in inflammatory biomarkers: The Framingham Heart Study / J. D. Fontes, J. F. Yamamoto, M. G. Larson [et al.] // *Atherosclerosis.* — 2013. — Vol. 228 (1). — P. 217–223.
5. *Mensah G. A.* An overview of cardiovascular disease burden in the United States / G. A. Mensah, D. W. Brown // *Health Aff.* — 2007. — Vol. 26. — P. 38–48.
6. Multiple inflammatory biomarkers in relation to cardiovascular events and mortality in the community / R. B. Schnabel, X. Yin, M. G. Larson [et al.] // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* — 2013. — Vol. 33 (7). — P. 1728–1733.
7. *Pant R.* Pathophysiology of coronary vascular remodeling: relationship with traditional risk factors for coronary artery disease / R. Pant, R. Marok, L. W. Klein // *Cardiol. Rev.* — 2014. — Vol. 22 (1). — P. 13–16.
8. Relationship of serum inflammatory biomarkers with plaque inflammation assessed by FDG PET/CT: the dal-PLAQUE study / R. Duivenvoorden, V. Mani, M. Woodward [et al.] // *JACC Cardiovasc Imaging.* — 2013. — Vol. 6 (10). — P. 1087–1094.
9. *Tedgui A.* Cytokines in atherosclerosis: pathogenic and regulatory pathways / A. Tedgui, Z. Mallat // *Physiol. Rev.* — 2006. — Vol. 86 (2). — P. 515–581.