

## ВЛИЯНИЕ УРОВНЯ P-СЕЛЕКТИНА НА РАЗВИТИЕ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ИСХОДОВ У БОЛЬНЫХ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ

М. А. Хвисяк, проф. А. В. Бильченко, д-р мед. наук С. Б. Павлов

**Харьковская медицинская академия последипломного образования**

*Ишемическая болезнь сердца на сегодняшний день является одной из основных причин смертности населения во всех развитых странах, в том числе и в Украине. При этом важной является как диагностика ишемической болезни сердца, так и оценка тяжести течения и прогноза заболевания. Многочисленные исследования позволяют полагать, что определение уровня P-селектина дает возможность выявить пациентов высокого риска развития сердечно-сосудистых событий.*

*Обследовано 89 больных с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа, выявлено, что у больных с высоким уровнем P-селектина отмечается достоверно большее количество сердечно-сосудистых событий по сравнению с больными с низким уровнем P-селектина, что позволяет использовать уровень P-селектина для оценки прогноза у пациентов со стабильной стенокардией.*

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, P-селектин, прогноз заболевания.

### ВПЛИВ РІВНЯ P-СЕЛЕКТИНУ НА РОЗВИТОК НЕСПРИЯТЛИВИХ ПОДІЙ У ХВОРИХ НА СТАБІЛЬНУ СТЕНОКАРДІЮ

М. О. Хвисяк, проф. О. В. Більченко, д-р мед. наук С. Б. Павлов

*Ишемична хвороба серця нині є головною причиною смертності населення в усіх розвинених країнах, у тому числі і в Україні. У цьому випадку важливою є як діагностика ішемичної хвороби серця, так і оцінка тяжкості перебігу та прогнозу захворювання. Численні дослідження дають підставу вважати, що визначення рівня P-селектину створює можливість виявити пацієнтів високого ризику розвитку серцево-судинних подій.*

*Обстежено 89 хворих на ішемичну хворобу серця і цукровий діабет 2 типу, виявлено, що у хворих із високим рівнем P-селектину визначається достовірно більша кількість серцево-судинних подій порівняно з хворими з низьким рівнем P-селектину, що дає змогу використовувати рівень P-селектину для оцінки прогнозу у пацієнтів зі стабільною стенокардією.*

**Ключові слова:** ішемична хвороба серця, P-селектин, прогноз захворювання.

### INFLUENCE OF THE LEVEL OF P-SELECTINE ON THE DEVELOPMENT OF ADVERSE REASONS IN PATIENTS WITH STABLE CORONARY ARTERY DISEASE

M. O. Khvysiuk, O. V. Bilchenko, S. B. Pavlov

*Coronary artery disease is currently the leading cause of death in all developed countries, including Ukraine. In this case, both the diagnosis of CAD and the assessment of the severity of the course and prognosis of the disease are important. It is known that the severity of the course of coronary heart disease closely correlates with the degree of coronary artery disease. Numerous studies suggest that the determination of the P-selectin level makes it possible to identify patients at high risk of developing cardiovascular events. 89 patients with ischemic heart disease and type 2 diabetes mellitus were examined, it was revealed that in patients with high P-selectin there was a significantly higher number of cardiovascular events compared to patients with low P-selectin level, which allows using the P-selectin level for estimates of the prognosis in patients with stable angina.*

**Keywords:** coronary heart disease, P-selectin, disease prognosis.

Исследование выполнялось в рамках фундаментальной темы Харьковской медицинской академии последипломного образования «клеточно-молекулярные механизмы воспаления, ассоциированного с хроническими заболеваниями», номер госрегистрации 015U 001186.

Несмотря на оптимальную терапию, позволяющую значительно снизить сердечно-сосудистую смертность в индустриально развитых странах, она остается на достаточно высоком

уровне [5]. Одним из наиболее перспективных направлений дальнейшего снижения «остаточного» сердечно-сосудистого риска является уменьшение системного воспаления [4]. До настоящего времени в качестве стандарта оценки уровня системного воспаления у больных используется высокочувствительный С-реактивный белок (СРБ), который не уступает по прогностической значимости в отношении неблагоприятных исходов холестерина

липопротеинов низкой плотности [6], однако в системном воспалительном ответе принимают участие различные механизмы, реализующиеся через разные типы клеток, продуцирующие цитокины, хемокины, молекулы адгезии, которые могут иметь неодинаковую степень активации у больных [8]. Одним из путей индивидуализации терапии больных высокого сердечно-сосудистого риска рассматривается оценка новых биомаркеров, в том числе P-селектина, отражающих на индивидуальном уровне разные пути активации системного воспалительного ответа. Исходя из этого, изучение прогностического значения уровня P-селектина в отношении больших неблагоприятных событий у больных со стабильной стенокардией может обеспечить новые возможности в снижении «остаточного» сердечно-сосудистого риска.

**Цель работы** — изучить влияние уровня P-селектина на развитие неблагоприятных исходов у больных со стабильной стенокардией.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 89 больных, из них 27 женщин и 62 мужчины в возрасте от 38 до 89 лет (средний возраст  $63,2 \pm 11,8$  лет), у которых была верифицирована стабильная стенокардия на основании клинических проявлений, данных нагрузочных проб и коронароангиографии в соответствии с Рекомендациями Европейского общества кардиологов 2013 года [7].

Включенным в исследование больным проводилось помимо стандартных методов исследования определение уровня нового биомаркера воспаления P-селектина и референтного маркера системного воспаления — высокочувствительного СРБ (hs-СРБ). Для количественного определения P-селектина был использован набор реагентов Human sP-selectin Platinum ELISA (eBioscience, США). Минимальная определяемая концентрация P-селектина составляла 0,2 нг/мл. Для количественного определения hs-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.

Всем больным проводилась стандартная терапия в соответствии с указанными рекомендациями, кроме случаев противопоказаний и непереносимости препаратов. Наличие неблагоприятных сердечно-сосудистых событий оценивалось проспективно через 3 года от включения больных в исследование по суммарной конечной точке (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, ишемический церебральный инсульт, транзиторная ишемическая атака, реваскуляризация).

Статистический анализ проводился с использованием статистической программы Excel for Windows с применением параметрических методов при нормальном распределении показателей в выборках. В группах сравнения определялись средние значения и стандартное отклонение. Достоверность различий выборок оценивалась с использованием t-критерия Стьюдента. Для оценки взаимосвязи показателей выполняли корреляционный анализ с расчетом коэффициентов парной корреляции и линейную регрессию. Для сравнения различий между группами с разным исходным уровнем P-селектина использовали процедуру Каплана–Мэйера [1] с построением кривых кумулятивной выживаемости.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В целом в группе обследованных больных с верифицированной стабильной стенокардией средний уровень P-селектина в плазме составил  $90,0 \pm 46,5$  нг/мл и hs-СРБ  $6,2 \pm 4,2$  мг/л. При корреляционном анализе не было выявлено взаимосвязи между плазменными уровнями P-селектина и hs-СРБ у обследованных больных ( $r = -0,131$ ,  $p = 0,284$ ). Слабая отрицательная корреляция между показателями не достигла достоверности.

Через 3 года от включения в исследование был зарегистрирован инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST у 3 больных, острый коронарный синдром (нестабильная стенокардия)

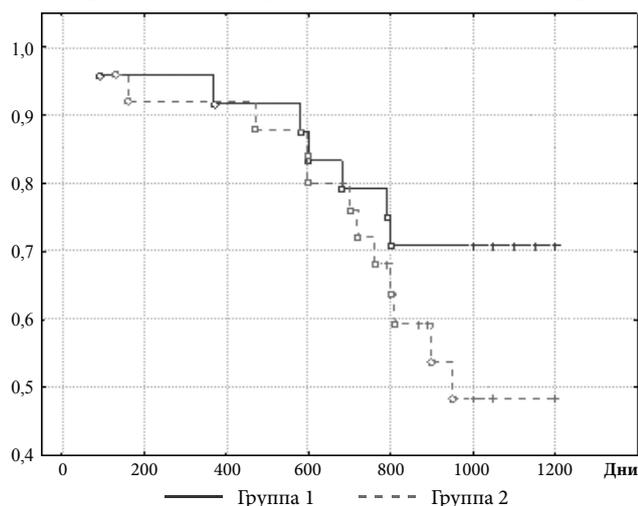
у 9 больных, 2 больным была проведена реваскуляризация коронарных сосудов, ишемический инсульт у 3 больных и у 2 больных констатирована смерть вследствие сердечно-сосудистых заболеваний.

Проведен анализ по суммарной первичной конечной точке у больных в зависимости от исходного уровня Р-селектина. Больные были разделены на группы в зависимости от исходного уровня Р-селектина: больше и меньше медианы и на третили.

При сравнении двух групп больных с уровнем Р-селектина больше и меньше медианы было выявлено наличие тенденции (рис. 1), не достигшей достоверности, к большему числу сердечно-сосудистых событий у больных с уровнем Р-селектина выше медианы.

При кумулятивном анализе событий у больных, разделенных на группы по третиллям в зависимости от исходного уровня Р-селектина (рис. 2), было выявлено, что у больных группы 1 (верхний третиль по уровню Р-селектина) количество событий было достоверно ниже, чем у больных группы 3 (нижний третиль по исходному уровню Р-селектина).

Выявлено достоверно большее количество сердечно-сосудистых событий у больных с высоким исходным уровнем Р-селектина (верхний третиль) по сравнению с низким уровнем



**Рис. 1.** Сравнение кумулятивного числа событий в группах больных в зависимости от исходного уровня Р-селектина (процедура Каплана–Мэйера [1]): группа 1 — больные с уровнем Р-селектина ниже медианы, группа 2 — больные с уровнем Р-селектина выше медианы (достоверность различий между группами  $p=0,29$ )

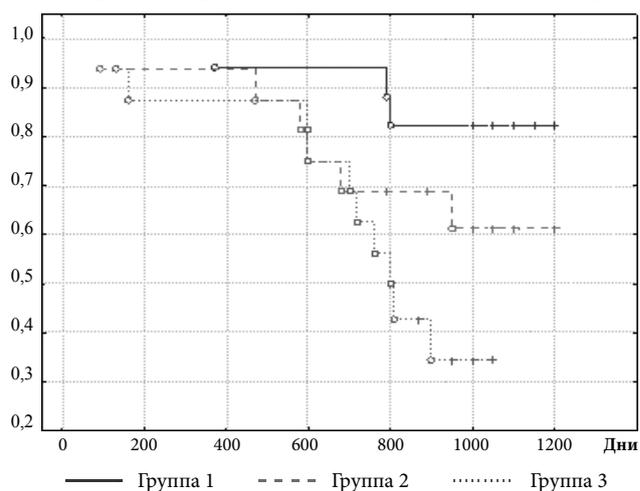
нем (нижний третиль). Учитывая отсутствие взаимосвязи уровня Р-селектина со стандартным биомаркером hs-СРБ, это создает предпосылки не только для получения с помощью оценки уровня Р-селектина дополнительной прогностической информации у больных со стенокардией, а и для использования в терапии специфических ингибиторов различных цитокинов, хемокинов, молекул адгезии, что подтверждается рандомизированными исследованиями с применением инклакумаба [2] и канакинумаба [9].

Однако следует учитывать экспериментальные данные, выявившие, что растворимый Р-селектин, изучавшийся в нашем исследовании, является только маркером тромбоцитарного компонента воспалительного ответа, а активным медиатором выступает его димерная форма [3].

## ВЫВОДЫ

1. Уровень Р-селектина у больных со стабильной стенокардией не связан с уровнем hs-СРБ, что создает предпосылки для персонализации терапевтических целей в отношении уменьшения системного воспалительного ответа.

2. У больных с высоким уровнем Р-селектина (верхний третиль) отмечается достоверно



**Рис. 2.** Сравнение кумулятивного числа событий в группах больных в зависимости от исходного уровня Р-селектина (процедура Каплана–Мэйера [1]): группа 1 — больные с уровнем Р-селектина в верхнем третиле, группа 2 — больные с уровнем Р-селектина в среднем третиле, группа 3 — больные с уровнем Р-селектина в нижнем третиле (достоверность различий между группами 1 и 3 —  $p=0,046$ )

большее количество сердечно-сосудистых событий по сравнению с больными с низким уровнем Р-селектина (нижний третиль), что позволяет использовать уровень Р-селектина для оценки прогноза у больных со стабильной стенокардией.

Полученные в исследовании данные позволяют в перспективе использовать новый

биомаркер воспаления Р-селектин для оценки прогноза у больных со стабильной стенокардией и персонализировать терапию больных с ишемической болезнью сердца, направленную на снижение «остаточного» сердечно-сосудистого риска, связанного с активацией различных механизмов системного воспалительного ответа.

### СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Юнкеров В. И. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований / В. И. Юнкеров, С. Г. Григорьев. — СПб : ВМедА, 2002. — 266 с.
2. CANTOS TrialGroup. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease / P. M. Ridker, B. M. Everett, T. Thuren [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2017. — Vol. 377 (12). — P. 1119–1131.
3. Effects of the P-selectin antagonist in clacumab on myocardial damage after percutaneous coronary intervention for non-ST-segment elevation myocardial infarction: results of the SELECT-ACS trial / J. C. Tardif, J. F. Tanguay, S. R. Wright [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2013. — Vol. 61 (20). — P. 2048–2055.
4. ESC 2013 guidelines on the management of stable coronary artery disease [Электронный ресурс] // *European Heart Journal.* — 2013. — Vol. 34. — P. 2949–3003. — Режим доступа : URL: <http://www.unimarburg.de/fb20/allgprmed/aktuelles/leitlinie.pdf>.
5. European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2017. Atlas Writing Group / A. Timmis, N. Townsend, C. Gale [et al.] // *Eur Heart J.* — 2018. — № 39 (7). — P. 508–579. — DOI: 10.1093/eurheartj/ehx628.
6. Gross P. L. Soluble P-selectin is the smoke, not the fire / P. L. Gross // *Blood.* — 2017. — Vol. 130 (2). — P. 101–102.
7. Ridker P. M. From C-Reactive Protein to Interleukin-6 to Interleukin-1: Moving Upstream To Identify Novel Targets for Atheroprotection / P. M. Ridker // *Circ. Res.* — 2016. — Vol. 118 (1). — P. 145–156.
8. Ridker P. M. How Common Is Residual Inflammatory Risk? / P. M. Ridker // *CircRes.* — 2017. — Vol. 120 (4). — P. 617–619.
9. Swirski F. K. Leukocyte behavior in atherosclerosis, myocardial infarction, and heart failure / F. K. Swirski, M. Nahrendorf // *Science.* — 2013. — Vol. 339 (6116). — P. 161–166.