

Биомаркеры воспаления и матриксного ремоделирования у пациентов с острым коронарным синдромом и уязвимой атеросклеротической бляшкой

Ковальская А. Н.¹, Дупляков Д. В.^{1,2}, Курицына А. П.¹, Лимарева Л. В.¹

¹ФГБОУ ВО "Самарский государственный медицинский университет" Минздрава России, Самара; ²ГБУЗ "Самарский областной клинический кардиологический диспансер им. В.П. Полякова". Самара, Россия

Цель. Оценить взаимосвязь между маркерами воспаления и матриксного ремоделирования и наличием критериев уязвимости атеросклеротических бляшек (АСБ) по данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) коронарных артерий, а также показателями липидного профиля у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС).

Материал и методы. В проспективное одноцентровое исследование были включены 125 пациентов, поступивших в экстренном порядке с ОКС. Всем выполняли чрескожное коронарное вмешательство инфаркт-связанной артерии. Кроме этого, у всех пациентов в одной-двух не-инфаркт-связанных артериях присутствовали АСБ, стенозирующие просвет <50%. Лечение ОКС проводили согласно клиническим рекомендациям, в т.ч. статинотерапию в максимальной дозировке. Спустя 1 мес. всем пациентам проведена МСКТ (для обнаружения уязвимых АСБ), а также оценка липидного профиля крови, биомаркеров воспаления и матриксного ремоделирования: металлопротеиназа-9 и ее ингибитор 1 типа (MMP-9 и TIMP-1), галектин-3 (Gal-3), липокалин, ассоциированный с нейтрофильной желатиназой (neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL).

Результаты. Из 125 пациентов инфаркт миокарда (ИМ) был диагностирован у 94 человек (75%). Критерии уязвимости АСБ по МСКТ были выявлены у 55 (44%) пациентов, из них положительное ремоделирование было выявлено у 35 пациентов, участок низкой плотности (УНП) у 30, точечные кальцинаты (ТК) у 11. Концентрация Gal-3 была статистически значимо выше при отсутствии участка низкой плотности — 35,4 (8,6; 65,0) нг/мл, в сравнении с группой пациентов, у которых выявлялся данный критерий и составила 16,1 (5,9; 27,4) нг/мл ($p=0,006$). При отсутствии ТК концентрация Gal-3

была >34,0 (8,6; 61,0) vs 5,9 (2,8; 25,4) нг/мл в группе с наличием ТК ($p=0,046$). Регрессионная модель, включающая факторы MMP-9, TIMP-1, NGAL, Gal-3 в выявлении уязвимых АСБ оказалась статистически значимой ($p<0,001$).

Заключение. Наличие критериев уязвимости АСБ у пациентов, перенесших ОКС, имеет статистически значимую взаимосвязь с маркерами воспаления и матриксного ремоделирования.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, мультиспиральная компьютерная томография, уязвимая бляшка, биомаркеры воспаления и матриксного ремоделирования, MMP-9, Gal-3, TIMP-1, NGAL.

Отношения и деятельность: нет.

ID исследования: NCT05624658 (ClinicalTrials.gov).

Поступила 28/03-2024

Рецензия получена 15/04-2024

Принята к публикации 03/05-2024



Для цитирования: Ковальская А. Н., Дупляков Д. В., Курицына А. П., Лимарева Л. В. Биомаркеры воспаления и матриксного ремоделирования у пациентов с острым коронарным синдромом и уязвимой атеросклеротической бляшкой. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(6):3997. doi: 10.15829/1728-8800-2024-3997. EDN HZFOYK

Biomarkers of inflammation and matrix remodeling in patients with acute coronary syndrome and vulnerable plaque

Kovalskaya A. N.¹, Duplyakov D. V.^{1,2}, Kuritsyna A. P.¹, Limareva L. V.¹

¹Samara State Medical University, Samara; ²Polyakov Samara Regional Clinical Cardiology Dispensary. Samara, Russia

Aim. To evaluate the relationship between markers of inflammation and matrix remodeling and criteria for a vulnerable plaque according to multislice computed tomography (MSCT) coronary angiography, as well as lipid profile parameters in patients with acute coronary syndrome (ACS).

Material and methods. This prospective single-center study included 125 patients admitted urgently with ACS. All patients underwent percutaneous coronary intervention of the infarct-related artery. In ad-

dition, in all patients, there were plaques in one or two non-infarct-related arteries with stenosis <50%. ACS was treated according to clinical guidelines, including statin therapy at the maximum dosage. After 1 month, all patients underwent MSCT coronary angiography to detect vulnerable plaques, as well as assessment of the lipid profile, and following biomarkers of inflammation and matrix remodeling: metalloproteinase-9 with its inhibitor type 1 (MMP-9 and TIMP-1), galectin-3 (Gal-3), neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL).

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: kovalskaya.an@gmail.com

[Ковальская А. Н. — врач-кардиолог, ассистент кафедры пропедевтической терапии с курсом кардиологии, ORCID: 0000-0003-4526-8003, Дупляков Д. В. — д.м.н., профессор, зам. главного врача по медицинской части, зав. кафедрой пропедевтической терапии с курсом кардиологии, ORCID: 0000-0002-6453-2976, Курицына А. П. — специалист лаборатории метагеномики человека НОПЦ ГЛТ, ORCID: 0000-0003-2799-7632, Лимарева Л. В. — профессор кафедры общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии, ORCID: 0000-0003-4529-5896].

Results. Of the 125 patients, myocardial infarction (MI) was diagnosed in 94 people (75%). Criteria for the plaque vulnerability according to MSCT were identified in 55 (44%) patients, of which positive remodeling was detected in 35 patients, a low-density area (LDA) in 30, and punctate calcifications (PCs) in 11. Gal-3 concentration was significantly higher without LDA — 35,4 (8,6; 65,0) ng/ml, in comparison with the group of patients in whom this criterion was detected and was 16,1 (5,9; 27,4) ng/ml ($p=0,006$). In the absence of PCs, the Gal-3 concentration was $>34,0$ (8,6; 61,0) vs 5,9 (2,8; 25,4) ng/ml in the group with PCs ($p=0,046$). The regression model including the MMP-9, TIMP-1, NGAL, Gal-3 in identifying vulnerable plaques was found to be significant ($p<0,001$).

Conclusion. Criteria for vulnerable plaque in patients after ACS have a significant relationship with markers of inflammation and matrix remodeling.

Keywords: acute coronary syndrome, multislice computed tomography, vulnerable plaque, biomarkers of inflammation and matrix remodeling, MMP-9, Gal-3, TIMP-1, NGAL.

Trial ID: NCT05624658 (ClinicalTrials.gov).

Kovalskaya A. N.* ORCID: 0000-0003-4526-8003, Duplyakov D. V. ORCID: 0000-0002-6453-2976, Kuritsyna A. P. ORCID: 0000-0003-2799-7632, Limareva L. V. ORCID: 0000-0003-4529-5896.

*Corresponding author:
kovalskaya.an@gmail.com

Received: 28/03-2024

Revision Received: 15/04-2024

Accepted: 03/05-2024

For citation: Kovalskaya A. N., Duplyakov D. V., Kuritsyna A. P., Limareva L. V. Biomarkers of inflammation and matrix remodeling in patients with acute coronary syndrome and vulnerable plaque. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(6):3997. doi: 10.15829/1728-8800-2024-3997. EDN HZFOYK

Relationships and Activities: none.

АСБ — атеросклеротическая бляшка, ДИ — доверительный интервал, ИМ — инфаркт миокарда, КА — коронарная(-ые) артерия(-ии), МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, НС — нестабильная стенокардия, ОКС — острый коронарный синдром, ПР — положительное ремоделирование, СА — сонная(-ые) артерия(-ии), ТК — точечные кальцинаты, УБ — уязвимая бляшка, УНП — участок низкой плотности, ХС — холестерин, ХС ЛВП — ХС липопротеинов высокой плотности, ХС ЛНП — ХС липопротеинов низкой плотности, Gal-3 — галектин-3, MMP-9 — матриксная металлопротеиназа 9 типа, NGAL — липокалин, ассоциированный с нейтрофильной желатиной, TIMP-1 — тканевой ингибитор металлопротеиназ 1 типа, OR — odds ratio.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Уязвимые бляшки являются основной причиной развития острых форм ишемической болезни сердца.
- Выявить критерии уязвимости (положительное ремоделирование, участок низкой плотности, точечные кальцинаты) атеросклеротической бляшки можно, используя мультиспиральную компьютерную томографию.
- Одним из механизмов предотвращения неблагоприятных сердечно-сосудистых событий может быть стабилизация атеросклеротической бляшки и/или регрессия ее объема.

Что добавляют результаты исследования?

- Комбинированное использование различных сывороточных и тканевых биомаркеров (MMP-9, Gal-3, TIMP-1, NGAL) и критериев уязвимости по данным мультиспиральной компьютерной томографии может быть ключом к выявлению уязвимой бляшки, что должно способствовать точной стратификации пациентов по риску острых сердечно-сосудистых событий.

Key messages

What is already known about the subject?

- Vulnerable plaques are the main cause of acute coronary artery disease.
- Criteria for vulnerable plaque (positive remodeling, low-density area, punctuate calcifications) can be identified using multislice computed tomography.
- One mechanism for preventing adverse cardiovascular events may be plaque stabilization and/or regression of its volume.

What might this study add?

- The combined use of various serum and tissue biomarkers (MMP-9, Gal-3, TIMP-1, NGAL) and vulnerability criteria according to multislice computed tomography may be key to identifying vulnerable plaque, which should facilitate accurate stratification of patients at risk of acute vascular events.

Введение

По данным многочисленных исследований основной причиной развития острых форм ишемической болезни сердца являются уязвимость и разрыв атеросклеротической бляшки (АСБ), а не размер АСБ и тяжесть стеноза. За дестабилизацию АСБ отвечает не только изменение ее липидного состава, но и инфильтрация иммуновоспалительными

клетками, деградация внеклеточного матрикса сосудистой стенки, а также активная воспалительная реакция и неоваскуляризация бляшки [1, 2].

Уязвимые АСБ (УБ) — любые типы бляшек с высокой вероятностью тромботических осложнений и быстрым прогрессированием, характеризующиеся тонкой фиброзной оболочкой, увеличенным липидным ядром, часто с развитием кровоизлия-

ния, что способствует продукции провоспалительных медиаторов (цитокинов, хемокинов, металлопротеиназ) [1-4]. Кроме того, в УБ присутствуют адвентициальная неоваскуляризация, отложение кристаллов кальция и фиброз. Микрокальцификация внутри фиброзной покрышки, ассоциированная с М1-поляризацией макрофагов, имеет решающее значение для дестабилизации АСБ, тогда как макрокальцификация связана с большей стабильностью АСБ [5]. Одним из механизмов предотвращения неблагоприятных сердечно-сосудистых событий может быть стабилизация АСБ и/или регрессия ее объема. Необходимо совершенствовать выявление УБ до развития клинических проявлений.

В настоящее время получить представление о состоянии АСБ *in vivo* можно с помощью внутрисосудистого ультразвука, мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ), магнитного резонанса высокого разрешения, а также позитронно-эмиссионной томографии — компьютерной томографии и оптической когерентной томографии [6-8].

Традиционных методов визуализации, характеризующих бляшку по ее внешнему виду и размеру, недостаточно для прогнозирования риска ее разрыва и развития острого тромботического события. В эксперименте изучалось прогностическое значение ряда биомаркеров, отражающих нестабильность АСБ. Однако до настоящего времени надежных биомаркеров представлено не было. Вместе с тем, комбинированное использование различных сывороточных и тканевых биомаркеров может быть ключом к выявлению УБ, способствуя точной стратификации пациентов по риску острых сосудистых событий.

Цель исследования — оценить взаимосвязь между маркерами воспаления, матриксного ремоделирования и наличием критериев уязвимости АСБ по данным МСКТ коронарных артерий, а также показателями липидного профиля у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС).

Материал и методы

В период с сентября 2022г по июль 2023г в проспективное одноцентровое исследование было включено 125 пациентов в возрасте 59 (55-64) лет, из них 68,8% мужчин, поступивших в экстренном порядке с клиникой ОКС. Критерии включения: возраст 18-75 лет; острые формы ишемической болезни сердца (нестабильная стенокардия (НС) или инфаркт миокарда (ИМ)), по крайней мере с одним стенозом инфаркт-связанной коронарной артерии (КА), требующим проведения чрескожного коронарного вмешательства; давность ИМ до 24 ч; наличие АСБ в одной-двух не-инфаркт-связанных КА, стенозирующих просвет <50%; отсутствие приема статинов в течение не <3 мес. или недостижение целевого уровня холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛНП) на момент поступления в стационар.

Исследование NCT05624658 (ClinicalTrials.gov) было одобрено этическим комитетом (протокол № 253 от 14.09.2022). Пациенты дали добровольное информиро-

ванное согласие на участие в исследовании. Лечение ОКС проводилось согласно действующим клиническим рекомендациям Минздрава России, в т.ч. статинотерапия в максимальной дозировке (аторвастатин 80 мг/сут./розувастатин 40 мг/сут.) [5, 9].

Через 1 мес. после ОКС всем пациентам проводили МСКТ КА (для обнаружения уязвимых АСБ) на 128-срезовом аппарате GE Revolution EVO. УБ оценивались в программе Plaque ID по следующим критериям: положительное ремоделирование (ПР) — увеличение общего объема АСБ, приводящего к относительному расширению диаметра КА; наличие участка низкой плотности (УНП) внутри бляшки (<30 HU); наличие точечных кальцинатов (ТК) внутри бляшки — неравномерные включения мелких кальциевых отложений <3 мм; феномен "кругового свечения" — кольцеобразное увеличение плотности рентгеновских лучей по периферии бляшки.

В день проведения МСКТ пациентам выполняли анализ липидного профиля — определяли уровни общего ХС, ХС ЛНП, триглицеридов, ХС липопротеинов высокой плотности (ЛВП), и биомаркеров воспаления и матриксного ремоделирования — матриксной металлопротеиназы 9 типа (ММР-9), тканевого ингибитора металлопротеиназы 1 типа (ТИМР-1), галектина-3 (Gal-3), липокалина, ассоциированный с нейтрофильной желатиной (NGAL). Биохимический анализ крови выполнялся на анализаторе Beckman Coulter AU680 (США) с соответствующими тест-системами. Уровень ММР-9, ТИМР-1, Gal-3, NGAL определяли с помощью прямого иммуноферментного анализа с использованием аналитических наборов Human ELISA Kit (CloudClone Corp., Китай) на аппарате Multiskan FC Thermo Fisher Scientific (США). Кровь для исследования брали натощак в вакуумные пробирки с активатором свертывания и гелем, выдерживали 30 мин при комнатной температуре; после центрифугирования в течение 15 мин при 2500 об./мин сыворотку крови замораживали при температуре -27°С (до 6 мес.) и подвергали анализу партиями по мере накопления биообразцов.

Статистический анализ был выполнен в программе IBM SPSS Statistics 26. Оценка нормального распределения количественных переменных проводилась с помощью критерия Шапиро-Уилка. При распределении количественных показателей, отличном от нормального, данные представлялись в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q25; Q75). Для выявления различий между подгруппами по количественным показателям использовался непараметрический критерий Манна-Уитни. Для оценки статистической связи между двумя признаками использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена с оценкой его значимости. Многофакторный анализ проводился методом бинарной логистической регрессии. Для оценки прогностической значимости регрессионной модели применяли метод ROC-анализа. Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при $p < 0,05$.

Результаты

Исходные клинико-демографические характеристики пациентов приведены в таблице 1. Из 125 пациентов, включенных в исследование, мужчин было 86 (68,8%), медиана возраста составила 59 (55;

Таблица 1

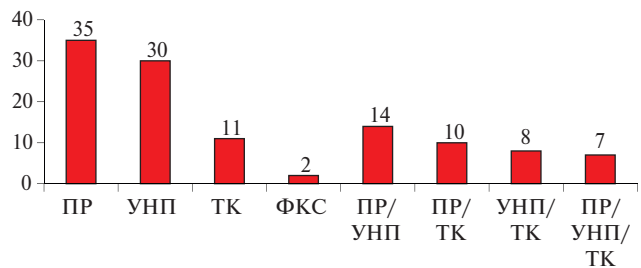
Исходная клинико-демографическая характеристика пациентов

Показатель	Общая группа (n=125)
Мужчины, n (%)	86 (68,8)
Возраст, годы, Ме (Q25; Q75)	59 (55; 64)
ИМТ, кг/м ² , Ме (Q25; Q75)	27,7 (25,7; 30,9)
НС, n (%)	31 (25)
ИМ, n (%)	94 (75)
ИМпST	50 (53)
ИМбпST	44 (47)
АГ, n (%)	120 (96)
СД, n (%)	15 (12)
Курение, n (%)	63 (50,4)
Общий ХС, ммоль/л, Ме (Q25; Q75)	5,78 (4,71; 7,1)
ХС ЛНП, ммоль/л, Ме (Q25; Q75)	3,89 (2,95; 4,74)
ТГ, ммоль/л, Ме (Q25; Q75)	1,55 (0,86; 2,29)
ХС ЛВП, ммоль/л, Ме (Q25; Q75)	1,25 (1,02; 1,54)
MMP-9, нг/мл, Ме (Q25; Q75)	66,5 (39,7; 95,8)
TIMP-1, нг/мл, Ме (Q25; Q75)	34,7 (17,6; 53,5)
MMP-9/TIMP-1, Ме (Q25; Q75)	1,9 (1,5; 2,7)
Gal-3, нг/мл, Ме (Q25; Q75)	32,3 (6,9; 60,8)
NGAL, нг/мл, Ме (Q25; Q75)	497,4 (311,6; 839,4)

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, ИМ — инфаркт миокарда, ИМпST — ИМ с подъемом сегмента ST, ИМбпST — ИМ без подъема сегмента ST, ИМТ — индекс массы тела, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, Ме — медиана, НС — нестабильная стенокардия, СД — сахарный диабет, ТГ — триглицериды, ХС — холестерин, Gal-3 — галектин-3, MMP-9 — матриксная металлопротеиназа 9 типа, NGAL — липокалин, ассоциированный с нейтрофильной желатиной, TIMP-1 — тканевой ингибитор металлопротеиназ 1 типа.

64) лет. ИМ был диагностирован у 94 (75%) пациентов, из них ИМ с подъемом сегмента ST у 50, что составило 53%, ИМ без подъема сегмента ST у 44 (47%), остальные имели НС. Почти все пациенты имели артериальную гипертензию (96% случаев).

Критерии уязвимости по данным МСКТ были выявлены у 55 (44%) пациентов исследуемой группы. ПР было выявлено у 35 пациентов, УНП у 30, ТК у 11 пациентов (рисунок 1). Сравнительная характеристика групп в зависимости от наличия каждого из критериев уязвимости АСБ представлена в таблице 2. У пациентов с наличием ТК был значимо ($p=0,004$) выше уровень ХС ЛВП — 1,22 (1,02; 1,34) ммоль/л, в сравнении с группой лиц, не имеющих ТК, — 0,97 (0,77; 1,13) ммоль/л. Уровень Gal-3 был статистически значимо выше при отсутствии УНП — 35,4 (8,6; 65,0) нг/мл, в сравнении с группой пациентов, у которых данный критерий выявлялся, и составил 16,1 (5,9; 27,4) нг/мл ($p=0,006$). При отсутствии ТК концентрация Gal-3 составила 34,04 (8,6; 61,0) против 5,88 (2,73; 25,4) нг/мл в группе с наличием ТК ($p=0,046$). По остальным параметрам статистически значимых различий выявлено не было.



■ Количество пациентов

Рис. 1 Количество критериев уязвимости и их сочетания в исследуемой группе.

Примечание: ПР — положительное ремоделирование, ТК — точечные кальцинаты, УНП — участок низкой плотности, ФКС — феномен кругового свечения.

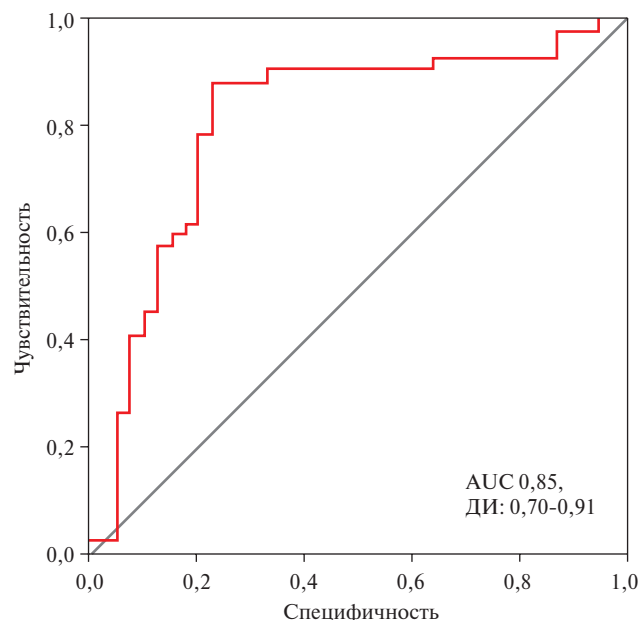


Рис. 2 Кривая диагностической значимости биомаркеров в выявлении УБ.

Примечание: ДИ — доверительный интервал, AUC — площадь под кривой, УБ — уязвимая бляшка.

Высокая связь по шкале Чеддока при проведении корреляционного анализа была выявлена между MMP-9 и TIMP1 ($r=0,771$, $p<0,001$), MMP-9 и NGAL ($r=0,804$, $p<0,001$), NGAL и TIMP1 ($r=0,658$, $p<0,001$). Между биомаркерами и параметрами уязвимости АСБ по данным МСКТ были выявлены следующие взаимосвязи Gal-3 и УНП ($r=0,306$, $p=0,006$), Gal-3 и ТК ($r=-0,223$, $p=0,045$), MMP9/TIMP1 и УНП 0,295 ($p=0,009$). При проведении многофакторного анализа методом бинарной логистической регрессии мы использовали биомаркеры, продемонстрировавшие связь с УБ при однофакторном анализе. Биомаркерами, увеличивающими шансы выявления УБ на МСКТ, стали MMP-9 — odds ratio (OR) 1,069 (95% доверительный интервал (ДИ): 1,029-1,110), $p=0,001$, TIMP1 — OR 0,952 (95%

Таблица 2

Сравнительная характеристика групп
в зависимости от наличия каждого из критериев уязвимости, Ме (Q25; Q75)

Показатель	ПР		р	УНП		р	ТК		р
	Наличие (n=33)	Отсутствие (n=56)		Наличие (n=28)	Отсутствие (n=61)		Наличие (n=11)	Отсутствие (n=78)	
1 визит									
Возраст, лет	60 (50; 63)	59 (50,8; 65,3)	0,552	58 (51; 63,5)	60 (50,2;65,8)	0,681	58 (47; 63)	60 (51; 65)	0,254
Общий ХС, ммоль/л	5,48 (4,63; 6,65)	5,88 (5,06; 7,06)	0,189	5,72 (5,13; 7,58)	5,8 (4,82; 6,63)	0,972	5,46 (4,59; 7,43)	5,8 (4,88; 6,8)	0,667
ХС ЛНП, ммоль/л	3,89 (2,72; 4,82)	3,85 (3,07; 4,49)	0,699	3,64 (2,91; 5,07)	3,89 (2,96; 4,46)	0,870	3,7 (2,84; 4,92)	3,88 (2,97; 4,53)	0,990
ТГ, ммоль/л	1,55 (0,91; 2,48)	1,25 (0,85; 2,19)	0,952	1,05 (0,88; 4,22)	1,41 (0,85; 2,04)	0,468	0,84 (0,68; 1,71)	1,52 (0,92; 2,32)	0,061
ХС ЛВП, ммоль/л	1,21 (1,01; 1,41)	1,31 (1,06; 1,55)	0,455	1,25 (1,04; 1,41)	1,26 (1,03; 1,55)	0,902	1,12 (1,01; 1,40)	1,28 (1,04; 1,55)	0,267
2 визит									
Общий ХС, ммоль/л	5,48 (4,63; 6,65)	5,88 (5,06; 7,06)	0,976	3,51 (3,08; 4,18)	3,9 (3,39; 4,64)	0,138	3,39 (3,09; 4,08)	3,9 (3,23; 4,60)	0,267
ХС ЛНП, ммоль/л	3,89 (2,72; 4,82)	3,85 (3,07; 4,49)	0,619	2,03 (1,82; 2,62)	2,25 (1,95; 2,93)	0,235	2,11 (1,72; 2,64)	2,2 (1,95; 2,82)	0,529
ТГ, ммоль/л	1,55 (0,91; 2,48)	1,25 (0,85; 2,19)	0,805	1,12 (0,87; 1,94)	1,24 (0,94; 1,78)	0,516	0,96 (0,79; 1,30)	1,24 (0,95; 1,87)	0,231
ХС ЛВП, ммоль/л	1,21 (1,01; 1,41)	1,31 (1,06; 1,55)	0,088	1,22 (0,99; 1,35)	1,11 (0,94; 1,29)	0,356	0,97 (0,77; 1,13)	1,22 (1,02; 1,34)	0,004
MMP-9, нг/мл	62,5 (47,5; 106,7)	58,9 (30,8; 86,7)	0,122	72,5 (38,8; 99,0)	59,5 (36,0; 86,9)	0,476	76,9 (38,2; 111,9)	62,2 (36,1; 86,9)	0,202
TIMP-1, нг/мл	32,9 (20,3; 55,6)	35,6 (17,6; 53,2)	0,447	33,0 (14,6; 56,7)	35,3 (18,6; 53,3)	0,188	35,2 (22,8; 65,9)	32,2 (17,8; 53,3)	0,283
Gal-3, нг/мл	23,8 (5,4; 45,3)	33,3 (8,8; 55,2)	0,297	16,1 (5,9; 27,4)	35,4 (8,6; 65,0)	0,006	5,9 (2,7; 25,4)	34,0 (8,6; 61,0)	0,046
NGAL, нг/мл	586,8 (335,0; 863,0)	423,9 (332,7; 839,4)	0,649	586,8 (396,4; 839,4)	423,9 (309,6; 840,9)	0,849	691,9 (424,6; 1165,9)	460,7 (308,6; 838,2)	0,132

Примечание: ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ПР — положительное ремоделирование, ТК — точечные кальциаты, ТГ — триглицериды, УНП — участок низкой плотности, ХС — холестерин, MMP-9 — матриксная металлопротеиназа 9 типа, TIMP-1 — тканевой ингибитор металлопротеиназ 1 типа, Gal-3 — галектин-3, NGAL — липокалин, ассоциированный с нейтрофильной желатиной.

ДИ: 0,908-0,999), $p=0,045$, Gal-3 — OD 0,969 (95% ДИ: 0,948-0,990), $p=0,005$, для NGAL — OD 0,997 (95% ДИ: 0,995-1,0), $p=0,019$. Построенная регрессионная модель оказалась статистически значимой ($p<0,001$). Характеристики каждого из факторов, включенных в модель представлены в таблице 3.

Наблюдаемая зависимость описывается уравнением:

$$P=1/(1+e^{-z}) \times 100\% (1),$$

в котором $z=-0,186+0,066 \times X_{\text{MMP-9}}-0,049 \times X_{\text{TIMP-1}}-0,032 \times X_{\text{Gal-3}}-0,003 \times X_{\text{NGAL}}$,

где P — вероятность выявления УБ (%), $X_{\text{MMP-9}}$ — уровень MMP-9 в крови (нг/мл), $X_{\text{TIMP-1}}$ — уровень TIMP-1 в крови (нг/мл), $X_{\text{Gal-3}}$ — уровень Gal-3 в крови (нг/мл), X_{NGAL} — уровень NGAL в крови (нг/мл).

Исходя из значений регрессионных коэффициентов, уровень MMP-9 имел прямую связь с вероятностью выявления УБ. Такие показатели, как Gal-3,

Таблица 3

Результаты многофакторного анализа
методом бинарной логистической регрессии

Показатель	OR	95% ДИ для OR	р
MMP-9	1,069	1,029-1,110	0,001
TIMP-1	0,952	0,908-0,999	0,045
GAL-3	0,969	0,948-0,990	0,005
NGAL	0,997	0,995-1,000	0,019

Примечание: ДИ — доверительный интервал, OR — odds ratio (отношение шансов), MMP-9 — матриксная металлопротеиназа 9 типа, TIMP-1 — тканевой ингибитор матриксных протеиназ 1 типа, Gal-3 — галектин-3, NGAL — липокалин, ассоциированный с нейтрофильной желатиной.

TIMP-1, NGAL отличались обратной связью с вероятностью развития УБ. Следующим этапом был проведен ROC-анализ, по результатам которого найдено

пороговое значение логистической функции Р. Полученная кривая представлена на рисунке 2.

Площадь под ROC-кривой составила $0,85 \pm 0,53$ (95% ДИ: 0,70-0,91). Значение логистической функции (1) в точке cut-off составило 48%. При значениях $P \geq 48\%$ определялся высокий риск выявления УБ, а при значениях $P < 48\%$ — низкий. Чувствительность и специфичность модели (1) при данном пороговом значении составили 81,0% и 76,9%, соответственно.

Обсуждение

Воспалительные медиаторы — цитокины, хемокины, MMP играют важную роль в атерогенезе [1-5, 10]. В настоящем исследовании мы оценивали связи между наличием критериев уязвимости АСБ и биомаркерами MMP-9, TIMP-1, Gal-3, NGAL. Полученная в результате проведенного регрессионного анализа прогностическая модель по выявлению УБ, включающая вышеперечисленные биомаркеры была статистически значимой ($p < 0,001$).

MMP-9 играет роль в стабильности АСБ, поскольку противодействует утолщению интимы, приводящему к разрушению основных компонентов внеклеточного матрикса и провоцирующему разрыв бляшки. Li T, et al. в своем исследовании показали, что уровни MMP-9 выше в УБ, чем в стабильных бляшках. Это позволяет рассматривать повышенный уровень MMP-9 в качестве потенциального предиктора нестабильности АСБ и фактора риска будущих неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [11].

MMP эндогенно ингибируются TIMP. Дисбаланс между уровнями MMP и TIMP-1 приводит к нарушению регуляции протеолитической активности и обычно неблагоприятному ремоделированию внеклеточного матрикса и связан с прогрессированием и нестабильностью АСБ в КА. Корреляционная связь между MMP-9 и TIMP-1 в нашем исследовании была высокой ($r = 0,771$, $p < 0,001$).

Как известно, Gal-3 участвует в различных патофизиологических процессах, включая апоптоз, адгезию, ангиогенез, способствует дифференцировке макрофагов, образованию пенных клеток, эндотелиальной дисфункции, пролиферации и миграции гладкомышечных клеток сосудов при атерогенезе [12, 13]. Продемонстрирована положительная связь концентрации Gal-3 в сыворотке крови с количеством и с площадью их кальцификации. Ozturk D, et al. установили взаимосвязь между уровнем Gal-3 и структурой УБ КА, определяемой по МСКТ. Было показано, что уровни Gal-3 связаны со структурой бляшки и положительно коррелируют с общим количеством бляшек в пораженных сосудах [14, 15]. В своем исследовании мы выявили

взаимосвязи между Gal-3 и наличием УНП и ТК в АСБ.

Повышенная экспрессия NGAL в бляшках ассоциируется с их нестабильностью, данный биомаркер может связываться с MMP-9 с образованием комплекса NGAL/MMP-9, высокие урони которого в ряде исследований выявлялись в бляшках при наличии геморрагии или тромба внутри бляшки [16]. Eilenberg W, et al. исследовали уровни NGAL и MMP-9/NGAL в образцах крови пациентов со стенозом сонных артерий (СА). У больных с клинически явным атеросклерозом СА были выявлены значительно более высокие уровни NGAL по сравнению с бессимптомными больными. В многомерном регрессионном анализе высокий уровень NGAL, а не MMP-9/NGAL был независимо связан с клинически явным стенозом СА. Циркулирующие NGAL и MMP-9/NGAL ассоциированы с уязвимостью бляшек у пациентов со стенозом СА. Эти же авторы при обследовании 83 пациентов с бессимптомным стенозом СА пришли к выводу, что уровни циркулирующих NGAL и MMP-9/NGAL значительно увеличиваются у бессимптомных пациентов с УБ [17]. Мы не получили статистически значимых различий в группах по критериям наличия УБ, однако корреляционная взаимосвязь между MMP-9 и NGAL была высокой и статистически значимой.

Ограничения исследования. В работе исследовался относительно небольшой объем выборки пациентов. Вместе с тем, полученные результаты могут служить обоснованием дальнейших более крупных исследований в данной когорте больных. В настоящее время не определена отдаленная прогностическая ценность использованных в работе критериев уязвимости АСБ, полученных с помощью МСКТ. Исследование носит проспективный характер, что позволит в дальнейшем оценить динамику УБ на фоне высокодозовой комбинированной гиполипидемической терапии.

Заключение

Наличие критериев уязвимости в АСБ у пациентов, перенесших ОКС, имеет статистически значимую взаимосвязь с уровнем биомаркеров воспаления и матриксного ремоделирования. Комбинированное использование различных сывороточных и тканевых биомаркеров может быть ключом к выявлению УБ, наряду с данными МСКТ, способствуя точной стратификации пациентов по риску острых сердечно-сосудистых событий.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Antropova ON, Sukmanova IA, Voloshina UYe. Biomarkers of carotid vulnerable atherosclerotic plaque. Medical almanac. 2023;3(76):119-24. (In Russ.) Антропова О.Н., Сукманова И.А., Волошина У.Е. Биомаркеры каротидной уязвимой атеросклеротической бляшки. Медицинский альманах. 2023;3(76):119-24.
2. Lynch M, Barallobre-Barreiro J, Jahangiri M, et al. Vascular proteomics in metabolic and cardiovascular diseases. J Intern Med. 2016;280(4):325-38. doi:10.1111/joim.12486.
3. Scherbak SG, Kamilova TA, Lebedeva SV. Biomarkers of Carotid Stenosis. Physical and rehabilitation medicine, medical rehabilitation. 2021;3(1):104-30. (In Russ.) Щербак С.Г., Камиллова Т.А., Лебедева С.В. и др. Биомаркеры каротидного стеноза. Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация. 2021;3(1):104-30. doi:10.36425/rehab64286.
4. Shioi A, Ikari Y. Plaque calcification during atherosclerosis progression and regression. J Atheroscler Thromb. 2018;25(4):294-303. doi:10.5551/jat.rv17020.
5. Kumric M, Borovac JA, Martinovic D, et al. Circulating Biomarkers Reflecting Destabilization Mechanisms of Coronary Artery Plaques: Are We Looking for the Impossible? Biomolecules. 2021;11(6):881. doi:10.3390/biom11060881.
6. Kochergin NA, Kochergina AM. Potential of optical coherence tomography and intravascular ultrasound in the detection of vulnerable plaques in coronary arteries. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2022;21(1):2909. (In Russ.) Кочергин Н.А., Кочергина А.М. Возможности оптической когерентной томографии и внутрисосудистого ультразвука в выявлении нестабильных бляшек в коронарных артериях. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(1):2909. doi:10.15829/1728-8800-2022-2909.
7. Theofilis P, Sagris M, Antonopoulos AS, et al. Non-Invasive Modalities in the Assessment of Vulnerable Coronary Atherosclerotic Plaques. Tomography. 2022;8(4):1742-58. doi:10.3390/tomography8040147.
8. Averkov OV, Duplyakov DV, Gilyarov MYu. Acute myocardial infarction with ST segment elevation electrocardiogram. Clinical guidelines 2020. Russian Society of Cardiology, Association of Cardiovascular Surgeons of Russia. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(11):4103. (In Russ.) Аверков О.В., Дупляков Д.В., Гиляров М.Ю. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. Российское кардиологическое общество, Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4103. doi:10.15829/1560-4071-2020-4103.
9. Barbarash OL, Duplyakov DV, Zateishchikov DA, et al. Acute coronary syndrome without ST segment elevation electrocardiogram. Clinical guidelines 2020. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(4):4449. (In Russ.) Барбараш О.Л., Дупляков Д.В., Затейщиков Д.А. и др. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2021;26(4):4449. doi:10.15829/1560-4071-2021-4449.
10. Kovalskaya AN, Duplyakov DV. Biomarkers in assessing the vulnerability of atherosclerotic plaques: a narrative review. Rational pharmacotherapy in cardiology. 2023;19(3):282-8. (In Russ.) Ковальская А.Н., Дупляков Д.В. Биомаркеры в оценке уязвимости атеросклеротических бляшек: нарративный обзор. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2023;19(3):282-8. doi:10.20996/1819-6446-2023-2878.
11. Li T, Li X, Feng Y, et al. The Role of Matrix Metalloproteinase-9 in Atherosclerotic Plaque Instability. Mediators Inflamm. 2020;2020:3872367. doi:10.1155/2020/3872367.
12. Cheng Z, Cai K, Xu C, et al. Prognostic Value of Serum Galectin-3 in Chronic Heart Failure: A Meta-Analysis. Front Cardiovasc Med. 2022;9:783707. doi:10.3389/fcvm.2022.783707.
13. Agnello L, Bivona G, Lo Sasso B, et al. Galectin-3 in acute coronary syndrome. Clin Biochem. 2017;50(13-14):797-803. doi:10.1016/j.clinbiochem.2017.04.018.
14. Ozturk D, Celik O, Satilmis S, et al. Association between serum galectin-3 levels and coronary atherosclerosis and plaque burden/structure in patients with type 2 diabetes mellitus. Coron Artery Dis. 2015;26(5):396-401. doi:10.1097/MCA.0000000000000252.
15. Sygitowicz G, Maciejak-Jastrzębska A, Sitkiewicz D. The Diagnostic and Therapeutic Potential of Galectin-3 in cardiovascular diseases. Biomolecules. 2021;12(1):46. doi:10.3390/biom12010046.
16. Kume N, Kita T. New scavenger receptors and their functions in atherogenesis. Curr Atheroscler Rep. 2002;4(4):253-7. doi:10.1007/s11883-002-0001-y.
17. Eilenberg W, Stojkovic S, Piechota-Polanczyk A, et al. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) is Associated with Symptomatic Carotid Atherosclerosis and Drives Pro-inflammatory State In Vitro. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2016;51(5):623-31. doi:10.1016/j.ejvs.2016.01.009.