

DOI: <https://doi.org/10.51922/2616-633X.2024.8.2.2318>

УРОВЕНЬ P-СЕЛЕКТИНА, ИНТЕГРИНА-β3 В ПЛАЗМЕ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ СО СТЕНОЗИРУЮЩИМ ОБСТРУКТИВНЫМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ КРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ

А.А. Черняк¹, В.А. Снежицкий², А.В. Янушко³, В.Р. Шулика²Addis Ababa Silk Road General Hospital, Аддис Абеба, Эфиопия¹УО «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно, Беларусь²Гродненский областной клинический кардиологический центр, Гродно, Беларусь³

chernyak.ev@gmail.com

УДК 616.132.2-004.6:611.018.54

Ключевые слова: стенозирующий атеросклероз коронарных артерий, ишемическая болезнь сердца, P-селектин, интегрин-β3, биохимические маркеры, воспаление, чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ).

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ. А.А. Черняк, В.А. Снежицкий, А.В. Янушко, В.Р. Шулика. Уровень P-селектина, интегрин-β3 в плазме крови у пациентов со стенозирующим атеросклерозом коронарных артерий. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*, 2024, Т. 8, № 2, С. 2318–2327.

Введение. Стенозирующий атеросклероз остается одной из ведущих причин заболеваний и смертности по всему миру, оказывая значительное влияние на системы здравоохранения и качество жизни пациентов. Это заболевание характеризуется накоплением атероматозных бляшек в стенках артерий, что приводит к их сужению и, в конечном итоге, к обструкции кровотока. Основные факторы риска включают гиперлипидемию, гипертензию, сахарный диабет и курение. Патогенез атеросклероза многофакторен и включает сложное взаимодействие липидного обмена, воспалительных процессов, эндотелиальной дисфункции и генетических предрасположенностей. Диагностика и лечение атеросклероза включают как неинвазивные методы визуализации, так и инвазивные процедуры, такие как чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ). Персонализированная медицина и новые биомаркеры играют важную роль в улучшении исходов лечения.

Цель исследования. Определить уровень биохимических маркеров (P-селектина и интегрин-β3) в плазме крови у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), подвергнутых ЧКВ, для оценки их в качестве предикторов развития стенозирующего атеросклероза коронарных артерий.

Материалы и методы. Исследование проводилось на базе УЗ «Гродненский областной клинический кардиологический центр» с 2017 по 2023 год. В исследовании участвовали 209 пациентов, разделенных на три группы:

- Группа 1 (n = 31) – здоровые лица.
- Группа 2 (n = 30) – пациенты с хроническим течением ИБС без показаний к инвазивной коронарографии (КАГ).
- Группа 3 (n = 148) – пациенты с ИБС, которым была выполнена инвазивная коронарная ангиография и чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ).

Уровни P-селектина и интегрин-β3 в плазме крови измерялись методом иммуноферментного анализа. Статистический анализ данных проводился с использованием пакета STATISTICA 10.0.

Результаты. Основные клинико-анамнестические данные показали значительные различия между группами пациентов по возрасту, индексу массы тела, артериальному давлению и наличию сопутствующих заболеваний. Уровни интегрин-β3 и P-селектина были значительно выше у пациентов группы 3 по сравнению с группой 2 и группой 1, соответственно. Это указывает на более высокую воспалительную активность у пациентов с клинически значимым стенозирующим атеросклерозом.

Выводы. Наше исследование выявило различия в клинико-анамнестических характеристиках и уровнях маркеров интегрин-β3 и P-селектин между группами пациентов, у которых развился клинически значимый атеросклероз коронарных артерий и которые, вследствие стенозирующего атеросклероза, были подвергнуты ЧКВ.

LEVEL OF P-SELECTIN AND INTEGRIN-B3 IN BLOOD PLASMA OF PATIENTS WITH STENOTIC ATHEROSCLEROSIS OF CORONARY ARTERIES

A. Chernyak¹, V. A. Snezhitskiy², A. V. Yanushka³, V. R. Shulika²

Addis Ababa Silk Road General Hospital, Addis Ababa, Ethiopia¹

Grodno State Medical University, Grodno, Belarus²

Grodno Regional Clinical Cardiology Center, Grodno, Belarus³

Key words: stenotic atherosclerosis of coronary arteries, ischemic heart disease, P-selectin, integrin-β3, biochemical markers, inflammation, percutaneous coronary intervention (PCI).

FOR REFERENCES. A. Chernyak, V. A. Snezhitskiy, A. V. Yanushka, V. R. Shulika. Level of P-selectin and integrin-β3 in blood plasma of patients with stenotic atherosclerosis of coronary arteries. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski* [Emergency cardiology and cardiovascular risks], 2024, vol. 8, no. 2, pp. 2318–2327.

Introduction. The problem of stenotic atherosclerosis remains one of the leading causes of morbidity and mortality worldwide, significantly impacting healthcare systems and patient quality of life. This disease is characterized by the accumulation of atheromatous plaques in the arterial walls, leading to their narrowing and eventual obstruction of blood flow. Major risk factors include hyperlipidemia, hypertension, diabetes mellitus, and smoking. The pathogenesis of atherosclerosis is multifactorial, involving complex interactions between lipid metabolism, inflammatory processes, endothelial dysfunction, and genetic predispositions. Diagnosis and treatment of atherosclerosis include both non-invasive imaging techniques and invasive procedures such as percutaneous coronary intervention (PCI). Personalized medicine and new biomarkers play a crucial role in improving treatment outcomes.

Aim of the Study. To determine the levels of biochemical markers (P-selectin and integrin-β3) in the plasma of patients with ischemic heart disease (IHD) who underwent PCI, in order to assess their potential as predictors of the development of coronary artery stenosing atherosclerosis.

Materials and Methods. The study was conducted at the Grodno Regional Clinical Cardiology Center from 2017 to 2023. The study included 209 patients, divided into three groups:

- Group 1 (n = 31) – healthy individuals.
- Group 2 (n = 30) – patients with chronic ischemic heart disease without indications for invasive coronary angiography (CAG).
- Group 3 (n = 148) – patients with ischemic heart disease who underwent invasive coronary angiography and percutaneous coronary intervention (PCI).

Plasma levels of P-selectin and integrin-β3 were measured using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Statistical data analysis was performed using the STATISTICA 10.0 software package.

Results. Key clinical and anamnestic data showed significant differences between patient groups in terms of age, body mass index, blood pressure, and the presence of comorbidities. Levels of integrin-β3 and P-selectin were significantly higher in Group 3 compared to Group 2 and Group 1, respectively. This indicates higher inflammatory activity in patients with clinically significant stenotic atherosclerosis.

Conclusions. Our study revealed differences in the clinical and anamnestic characteristics and the levels of integrin-β3 and P-selectin markers between groups of patients who developed clinically significant coronary artery atherosclerosis and those who, due to stenotic atherosclerosis, underwent PCI.

Введение

Проблема стенозирующего атеросклероза коронарных артерий остается одной из ведущих причин заболеваемости и смертности во всем мире, оказывая значительное влияние на системы здравоохранения и качество жизни пациентов. Это патологическое состояние, вызванное наличием атероматозных бляшек в артериях, приводит к постепенному сужению сосудов и, в конечном итоге, к обструкции кровотока. Патогенез атеросклероза многофакторен и включает сложное взаимодействие липидного обмена, воспалительных процессов, эндотелиальной дисфункции и генетических предрасположенностей [1].

Эпидемиологические исследования показали сильную корреляцию между традиционными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, такими как гиперлипидемия, гипертензия, сахарный диабет и курение, и развитием стенозирующего атеросклероза коронарных артерий [2]. Более того, новые маркеры риска, включая С-реактивный белок и липопротеин(а), стали значимыми факторами, способствующими прогрессированию атеросклеротической болезни [3]. Несмотря на достижения в области медицинской терапии и интервенционных технологий, бремя атеросклероза продолжает расти, что требует постоянного исследования его основных механизмов и потенциальных терапевтических целей [4].

Клинические проявления стенозирующего атеросклероза разнообразны: от бессимптомного формирования бляшек до тяжелых ишемических событий, таких как инфаркт миокарда и инсульт [5]. Разнообразие клинических проявлений обусловлено факторами, такими как стабильность бляшек, локализация артериального поражения и сопутствующие заболевания пациентов [6]. Диагностические методы, включая инвазивные коронарную ангиографию и неинвазивные методы визуализации, такие как компьютерная томография ангиография (КТА) и магнитно-резонансная томография (МРТ), играют важную роль в обнаружении и оценке атеросклеротических поражений [7].

Современные стратегии лечения стенозирующего атеросклероза включают модификацию образа жизни, фармакотерапию и процедуры реваскуляризации [8]. Фармакологические вмешательства направлены на управление факторами риска и стабилизацию бляшек с использованием таких препаратов, как статины, антиагреганты и антигипертензивные средства [9]. Реваскуляризация посредством чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) или коронарного шунтирования (КШ) остается основным методом лечения продвинутых случаев и острых коронарных синдромов [10]. Однако развитие рестеноза и тромбоза стента остается значимой проблемой, подчеркивая необходимость в инновационных терапевтических подходах и улучшенных технологиях стентов [11].

В последние годы внимание сместилось в сторону персонализированной медицины, с целью адаптации лечения на основе индивидуальных профилей пациентов и генетических маркеров [12]. Новые методы терапии, включая противовоспалительные средства и препараты, модифицирующие липиды, предлагают надежду на уменьшение атеросклеротического бремени и улучшение клинических исходов [13]. Кроме того, достижения в области молекулярной биологии и биоинформатики открывают путь для новых биомаркеров (таких как селектин-Р и интегрин-β3) и терапевтических целей, потенциально преобразующих управление стенозирующим атеросклерозом [14].

Р-селектин – адгезионная молекула, экспрессируемая на поверхности активированных эндотелиальных клеток и тромбоцитов. Играет ключевую роль в воспалительных процессах и тромбообразовании, что критически важно для прогрессирования коронарного атеросклероза. Способствует адгезии тромбоцитов к эндотелию и рекрутированию лейкоцитов, что ускоряет формирование атеросклеротических бляшек. Некоторые исследования показали, что высокий уровень Р-селектина в плазме кро-

ви пациентов ассоциируется с повышенным риском прогрессирования коронарного атеросклероза. Так же было показано, что Р-селектин способствует взаимодействию тромбоцитов и лейкоцитов через взаимодействие с рецептором Р-selectin glycoprotein ligand-1 (PSGL-1), что ведет к активации и миграции лейкоцитов в область поврежденного эндотелия [15, 16].

Интегрин-β3 (αIIbβ3) – рецептор, экспрессируется на поверхности тромбоцитов и играет важную роль в их адгезии и агрегации. Этот интегрин участвует в процессах тромбообразования и воспаления, что способствует прогрессированию атеросклероза. Исследования показывают, что повышенная экспрессия интегрин-β3 связана с увеличением вероятности прогрессирования атеросклероза, так как он способствует неоинтимальной гиперплазии и воспалительным реакциям в сосудистой стенке. Ингибирование активности интегрин-β3 рассматривается как потенциальная терапевтическая стратегия для предотвращения тромбозов и прогрессирования атеросклероза [17, 18].

Цель работы

Определить уровень биохимических маркеров (Р-селектина и интегрин-β3) в плазме крови у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), подвергнутых ЧКВ, для оценки их в качестве предикторов развития стенозирующего атеросклероза коронарных артерий.

Материалы и методы

Исследование проводили на базе УЗ «Гродненский областной клинический кардиологический центр» в период с 2017 г. по 2023 г. Медиана наблюдения пациентов в исследовании составила 60 (52; 65) месяцев. Материалом для исследования служили 209 пациентов, которых разделили на группы – группа 1 (n = 31) – здоровые лица, 14,83%; группа 2 (n = 30) – группа пациентов с хроническим течением ИБС, с выставленным диагнозом, без показаний к инвазивной коронарографии (КАГ), 14,35%; группа 3 (n = 148) – пациенты с ИБС, которым выполнили в плановом порядке инвазивную коронарную ангиографию и выставили показания к выполнению чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) в плановом порядке, 70,82%.

Показания к плановой коронарографии выставлялись согласно инструкции МЗ РБ № 087-1107 от 03.05.2008 г. «Показания к проведению диагностической коронарографии» и включали: пациентов с III–IV классом стенокардии по Канадской классификации на фоне медикаментозной терапии или со стабильной стенокардией, которая снизи-

лась до I-II класса после лечения; пациентов с критериями высокого риска по неинвазивным тестам, а также тех, у кого невозможно провести стратификацию риска из-за физических ограничений. КАГ показана лицам, чья работа связана с безопасностью других (например, пилоты), при наличии патологий на тестах, но без критериев высокого риска, или множественных клинических проявлений высокого риска при нетипичных болях за грудиной, если выявлены критерии высокого риска, и при рецидиве стенокардии после реваскуляризации (в течение 9 месяцев после ЧКВ или 12 месяцев после КШ), при подозрении на рестеноз или наличии критериев высокого риска без жалоб. КАГ рекомендована перед некардиальными операциями при высоком риске неблагоприятных исходов или множественных факторах среднего риска, а также пациентам с врожденными пороками сердца, при наличии болей или выявленной коронарной патологии по результатам тестов. Кроме того, она показана пациентам с хронической сердечной недостаточностью на фоне систолической дисфункции при планируемой реваскуляризации или неясной этиологии дисфункции левого желудочка.

Критерии исключения из исследования: наличие острого коронарного синдрома, острой сердечной недостаточности IV класса по Killip, систолического АД < 90 мм. рт. ст. на момент забора исследуемой биосреды, фракции выброса < 25%, беременности и/или кормления грудью, в анамнезе инсульта с остаточной неврологической симптоматикой, острой и хронической почечной и/или печеночной недостаточности, заболеваний кровеносной системы, онкологических заболеваний, возраст > 70 лет.

Всем пациентам проводились клинико-лабораторные и инструментальные исследования, включавшие в себя сбор анамнеза, физические исследования, запись ЭКГ в 12-ти отведениях, эхокардиографическое исследование (ЭХО-КГ), 24-часовое холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМ-ЭКГ), нагрузочное неинвазивное тестирование (протокол Брюса (Bruce protocol)), общеклинические лабораторные исследования.

Показания к плановому чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ) выставлялись на основании рекомендаций ESC/EACTS по реваскуляризации миокарда 2018 г. и включали следующие: стеноз ствола левой коронарной артерии (ЛКА) более 50% по площади, проксимальный стеноз передней межжелудочковой ветви (ПМЖВ) более 50% ангиографически по диаметру (более 75% по площади), двух- или трёхсосудистое поражение со стенозом более 50% ангиографически по диаметру (более 75% по площади) и сниженной функцией левого желудочка (фрак-

ция выброса $\leq 35\%$), значительная зона ишемии (более 10% миокарда левого желудочка) по данным функциональных тестов или если фракционный резерв кровотока (ФРК) < 0,80, наличие одной функционирующей коронарной артерии со стенозом более 50% ангиографически по диаметру (более 75% по площади), гемодинамически значимые стенозы, вызывающие стенокардию или её эквиваленты, если симптомы не контролируются оптимальной медикаментозной терапией. Для пациентов с многососудистым поражением коронарных артерий и низким показателем по шкале SYNTAX (≤ 22) предпочтение отдавалось ЧКВ.

Концентрация Р-селектина (sSELP) была определена методом сэндвич-технологии иммуноферментного анализа (ИФА) в плазме венозной крови. Использовали набор для ИФА Human sSELP (Soluble P-Selectin) ELISA Kit cat. № EH3818.

Концентрацию интегрин- $\beta 3$ (ITGB3) в плазме венозной крови определяли с помощью набора Human ITGB3 (Integrin Beta 3) ELISA Kit cat. № E-EL-H2203 для иммуноферментного анализа.

Венозную кровь отбирали в день операции до начала ее проведения, натощак, после 8–14 часов ночного голодания; пациентам контрольных групп отбор венозной крови на исследование проводили натощак после 8–14 часового голодания, определения концентрации Р-селектина и интегрин- $\beta 3$ проводили в утреннее время с 8.00 до 10.00.

Статистическую обработку данных проводили с применением пакета прикладных программ STATISTICA 10.0. Описательные статистики численных показателей представлены в виде «Me(Q_n; Q_v)», где «Me» – медиана, «Q_n» – нижний квартиль, «Q_v» – верхний квартиль. Сравнение двух групп по численному показателю выполнялось при помощи непараметрического статистического U-критерия Манна – Уитни. Для сравнения 3 групп между собой использовался непараметрический статистический H-критерий Краскела – Уоллиса с последующими попарными сравнениями по критерию Дваса – Стила – Кричлоу – Флигнера. Описательные статистики дихотомических показателей представлены в виде «n(p)%», где «n» – абсолютная частота (доля) встречаемости признака в группе, «(p)%» – её относительная частота (в процентах). Сравнение распределений долей между группами выполнялось при помощи критерия однородности χ^2 -Пирсона с последующими попарными сравнениями при помощи этого же критерия с поправкой Йетса и коррекцией р-значений по методу Холма – Бонферрони. Теснота связи между двумя численными показателями определялась при помощи коэффициента корреляции рангов ρ -Спирмена, также находился

95%-й доверительный интервал для данного коэффициента. Различия между группами и связи между численными показателями считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

У всех пациентов-участников до включения в исследование получали письменное информированное согласие. Исследование выполнялось в полном соответствии принципов Хельсинской Декларации и стандартов надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice).

Результаты исследования

В таблице 1 показаны основные половозрастные и росто-весовые параметры пациентов, а также основные клинико-anamnestические данные.

В таблице 2 отображены основные лабораторные показатели, особенности фармакологического сопровождения пациентов, подвергнутых ЧКВ в плановом порядке (Группа 3).

Таблица 1. Клинико-anamnestическая характеристика включенных в исследование пациентов

| Параметры | Группы | | |
|---|----------------------|-------------------------|-----------------------------|
| | 1 | 2 | 3 |
| Клинико-anamnestические параметры | | | |
| Возраст, лет (Me (Q1; Q3)) | 51 (50; 54) | 55 (50; 61) | 58 (55; 63)*** |
| Пол, муж n (%) | 5 (16.13%) | 12 (40%) | 118 (79,19%)***** |
| Вес, кг (Me (Q1; Q3)) | 72 (65; 80) | 90 (80; 100)*** | 89 (76; 97)*** |
| Рост, см (Me (Q1; Q3)) | 165 (164; 172) | 167 (161; 180) | 173 (167; 178)** |
| ИМТ, кг/м ² (Me (Q1; Q3)) | 26,04 (23,23; 28,13) | 30,42 (26,23; 35,16)*** | 29,39 (26,12; 32,71)*** |
| Курение, n (%) | 8 (25,8%) | 9 (30%) | 49 (33,1%) |
| АД, сист., n мм.рт.ст (Me (Q1; Q3)) | 120 (115; 140) | 148 (140; 155)*** | 140 (130; 145)***** |
| АД, диаст., n мм.рт.ст (Me (Q1; Q3)) | 80 (75; 90) | 90 (85; 95)*** | 80 (80; 90)*** |
| ССН ФК II-III, n (%) | 0 (0%) | 2 (6,67%)* | 121 (83%)*** |
| NYHA II-III, n (%) | 0 (0%) | 2 (6,67%)* | 56 (38%)*** |
| СД II тип, n (%) | 0 (0%) | 4 (13,33%) | 23 (15,54%)* |
| СКД-EPI, мл/мин/1,73 м ² (Me (Q1; Q3)) | 98,1 (79,4; 114,8) | 97,2 (80,9; 104,7) | 77,9 (63,8; 86,2)***** |
| ХОБЛ, n (%) | 0 (0%) | 1 (3,33%) | 10 (6,76%) |
| АГ, n (%) | 4 (12,9%) | 26 (86,67%)*** | 142 (95,95%)*** |
| ИМ q / не q, n (%) | 0 (0%) / 0 (0%) | 0 (0%) / 0 (0%) | 44 (29,73%) / 22 (14,86%)** |
| ФП, парокс., персист., постоян., n (%) | 0 (0%) | 2 (6,67%) | 16 (10,81%) |
| | 0 (0%) | 0 (0%) | 5 (3,38%) |
| | 0 (0%) | 0 (0%) | 6 (4,05%) |
| ЖЭ, n (%) | 1 (3,23%) | 1 (3,33%) | 38 (25,68%)*# |
| НЖТ, n (%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 21 (14,19%) |
| УЖТ мономорф. / полиморф., n (%) | 0 (0%) / 0 (0%) | 0 (0%) / 0 (0%) | 4 (2,7%) / 2 (1,35%) |
| Рецидив ЖТ, n (%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 10 (6,76%) |
| Предшест. ЧКВ, n (%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 16 (10,81%) |

Примечания: * – значимые различия по сравнению с группой 1, $p < 0,05$; ** – значимые различия по сравнению с группой 1, $p < 0,01$; *** – значимые различия по сравнению с группой 1, $p < 0,001$; # – значимые различия по сравнению с группой 2, $p < 0,05$; ## – значимые различия по сравнению с группой 2, $p < 0,01$; *** – значимые различия по сравнению с группой 2, $p < 0,001$.

Table 1. Clinical and anamnetic characteristics of patients included in the study

| Parameters | Groups | | |
|---|----------------------|-------------------------|-----------------------------|
| | 1 | 2 | 3 |
| Clinical and anamnetic parameters | | | |
| Age, yrs (Me (Q1; Q3)) | 51 (50; 54) | 55 (50; 61) | 58 (55; 63)*** |
| Sex, male n (%) | 5 (16.13%) | 12 (40%) | 118 (79,19%)***** |
| Weight, kg (Me (Q1; Q3)) | 72 (65; 80) | 90 (80; 100)*** | 89 (76; 97)*** |
| Height, sm (Me (Q1; Q3)) | 165 (164; 172) | 167 (161; 180) | 173 (167; 178)** |
| BMI, kg/m ² (Me (Q1; Q3)) | 26.04 (23.23; 28.13) | 30.42 (26.23; 35.16)*** | 29.39 (26.12; 32.71)*** |
| Smoking, n (%) | 8 (25,8%) | 9 (30%) | 49 (33,1%) |
| AP, syst., n mm Mercury (Me (Q1; Q3)) | 120 (115; 140) | 148 (140; 155)*** | 140 (130; 145)***** |
| AP, diast., n mm Mercury (Me (Q1; Q3)) | 80 (75; 90) | 90 (85; 95)*** | 80 (80; 90)*** |
| SAP FC II-III, n (%) | 0 (0%) | 2 (6,67%)* | 121 (83%)*** |
| NYHA II-III, n (%) | 0 (0%) | 2 (6,67%)* | 56 (38%)*** |
| DM II type, n (%) | 0 (0%) | 4 (13.33%) | 23 (15.54%)* |
| СКД-EPI, ml/min/1.73 m ² (Me (Q1; Q3)) | 98.1 (79.4; 114.8) | 97.2 (80.9; 104.7) | 77.9 (63.8; 86.2)***** |
| COPD, n (%) | 0 (0%) | 1 (3.33%) | 10 (6.76%) |
| AH, n (%) | 4 (12.9%) | 26 (86.67%)*** | 142 (95.95%)*** |
| MI q / not q, n (%) | 0 (0%) / 0 (0%) | 0 (0%) / 0 (0%) | 44 (29.73%) / 22 (14.86%)** |
| | 0 (0%) | 2 (6.67%) | 16 (10.81%) |
| Afib, parox., persist., constant, n (%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 5 (3.38%) |
| | 0 (0%) | 0 (0%) | 6 (4.05%) |

End of table 1

| Parameters | Groups | | |
|--|-----------------|-----------------|----------------------|
| | 1 | 2 | 3 |
| VPB, n (%) | 1 (3,23%) | 1 (3.33%) | 38 (25.68%)*# |
| SVT, n (%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 21 (14.19%) |
| Sustained VT monomorph./ polymorph., n (%) | 0 (0%) / 0 (0%) | 0 (0%) / 0 (0%) | 4 (2.7%) / 2 (1.35%) |
| Recurrent VT, n (%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 10 (6.76%) |
| Previous PCI, n (%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 16 (10.81%) |

Note: * – significant differences compared to group 1. $p < 0.05$; ** – significant differences compared to group 1. $p < 0.01$; *** – significant differences compared to group 1. $p < 0.001$; # – significant differences compared to group 2. $p < 0.05$; ## – significant differences compared to group 2. $p < 0.01$; ### – significant differences compared to group 2. $p < 0.001$.

Таблица 2. Лабораторные данные пациентов

| Параметры | Группа 3 |
|--|--------------------------|
| Основные показатели общего анализа крови (Me (Q1;Q3)) | |
| Эритроциты | 4,73 (4,46; 5,1) |
| Гемоглобин | 145 (137; 154) |
| Гемокрит | 0,42 (0,39; 0,445) |
| Лейкоциты | 6,6 (5,7; 8,2) |
| СОЭ | 10 (6; 16) |
| Тромбоциты | 210 (179; 255) |
| Основные показатели биохимического анализа крови | |
| Общий белок | 70,3 (67; 74) |
| Мочевина | 5,9 (4,95; 6,6) |
| Креатинин | 91,3 (80,4; 105) |
| Глюкоза | 5,87 (5,24; 6,6) |
| АСТ | 24,9 (20; 32,5) |
| АЛТ | 30 (21; 38) |
| Билирубин | 12,4 (10,9; 15,5) |
| Na | 143 (141; 145) |
| K | 4,4 (4,1; 4,7) |
| Cl | 106,7 (104; 109) |
| Липидограмма | |
| Общий холестерин | 3,9 (3,26; 4,54) |
| ЛПВП | 1,12 (0,97; 1,34) |
| ЛПНП | 2,17 (1,75; 2,69) |
| TG | 1,4 (1,1; 1,8) |
| Коагулограмма | |
| АЧТВ | 28,4 (25,6; 30,8) |
| ПТВ | 12,9 (11,9; 14,2) |
| АПК | 92,4 (85,2; 102,7) |
| МНО | 1 (0,97; 1,09) |
| Фибриноген | 3,25 (2,73; 3,99) |
| Фармакологическое сопровождение | |
| Нитраты пост. / эпизод., n (%) | 3 (2,22%) / 124 (91,85%) |
| В-блокаторы | 114 (84,44%) |
| БКК | 46 (34,07%) |
| Ивабрадин | 1 (0,74%) |
| Никорондил | 1 (0,74%) |
| Ранолазин | 1 (0,74%) |
| Триметазидин | 16 (11,85%) |
| Аспирин | 148 (100%) |
| Клопидогрель | 148 (100%) |
| Варфарин | 17 (12,59%) |
| Ривароксабан | 10 (7,4%) |
| Ингибиторы протонной помпы | 117 (86,67%) |
| Статины | 132 (97,78%) |
| Блокаторы РААС | 81 (60%) |
| Гипотензивные | 112 (82,96%) |

Table 2. Laboratory findings of patients

| Parameters | Group 3 |
|--|--------------------------|
| The main indicators of the common blood count (Me (Q1; Q3)) | |
| Erythrocytes | 4.73 (4.46; 5.1) |
| Hemoglobin | 145 (137; 154) |
| Hemocrit | 0.42 (0.39; 0.445) |
| Leukocytes | 6.6 (5.7; 8.2) |
| ESR | 10 (6; 16) |
| Thrombocytes | 210 (179; 255) |
| The main indicators of the biochemical blood test | |
| Total protein | 70.3 (67; 74) |
| Urea | 5.9 (4.95; 6.6) |
| Creatinine | 91.3 (80.4; 105) |
| Glucose | 5.87 (5.24; 6.6) |
| AST | 24.9 (20; 32.5) |
| ALT | 30 (21; 38) |
| Bilirubin | 12.4 (10.9; 15.5) |
| Na | 143 (141; 145) |
| K | 4.4 (4.1; 4.7) |
| Cl | 106.7 (104; 109) |
| Lipidogram | |
| Total cholesterol | 3.9 (3.26; 4.54) |
| HDL | 1.12 (0.97; 1.34) |
| LDL | 2.17 (1.75; 2.69) |
| TG | 1.4 (1.1; 1.8) |
| Coagulogram | |
| aPTT | 28.4 (25.6; 30.8) |
| PTT | 12.9 (11.9; 14.2) |
| APC | 92.4 (85.2; 102.7) |
| INR | 1 (0.97; 1.09) |
| Fibrinogen | 3.25 (2.73; 3.99) |
| Pharmacological support | |
| Nitrates constant / occasional, n (%) | 3 (2.22%) / 124 (91.85%) |
| B-blockers | 114 (84.44%) |
| CCB | 46 (34.07%) |
| Ivabradine | 1 (0.74%) |
| Nikorondil | 1 (0.74%) |
| Ranolazine | 1 (0.74%) |
| Trimetazidine | 16 (11.85%) |
| Aspirin | 148 (100%) |
| Clopidogrel | 148 (100%) |
| Warfarin | 17 (12.59%) |
| Rivaroxaban | 10 (7.4%) |
| Proton Pump Inhibitors | 117 (86.67%) |
| Statins | 132 (97.78%) |
| RAAS blockers | 81 (60%) |
| Hypotensives | 112 (82.96%) |

Таблица 3.
Уровень показателя «Интегрин-β3, нг/мл» в группах пациентов

| Параметр | Группы | | | Различия между группами |
|--|----------------------|----------------------|----------------------|--------------------------------|
| | 1 | 2 | 3 | |
| Интегрин-β3, нг/мл Медиана (Q1; Q2) | 0,017 (0,014; 0,185) | 0,017 (0,013; 0,036) | 0,038 (0,017; 0,147) | 2-3: W = 4,202, p = 0,0157* |

Table 3.
Integrin-β3, ng/mL in groups of patients after PCI

| Parameter | Groups | | | Group differences |
|---------------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|--------------------------------|
| | 1 | 2 | 3 | |
| Integrin-β3, ng/mL Median (Q1; Q2) | 0.017 (0.014; 0.185) | 0.017 (0.013; 0.036) | 0.038 (0.017; 0.147) | 2-3: W = 4.202, p = 0.0157* |

Таблица 4.
Уровень показателя «P-селектин, нг/мл» в группах пациентов

| Параметр | Группы | | | Различия между группами |
|---------------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|--------------------------------|
| | 1 | 2 | 3 | |
| P-селектин, нг/мл Медиана (Q1; Q2) | 3,86 (3,33; 4,02) | 3,78 (3,54; 4,06) | 4,17 (3,57; 4,83) | 1-3: W = 3,468, p = 0,0378* |

Table 4.
P-Selectin, ng/mL level in groups of patients

| Parameter | Groups | | | Group differences |
|--------------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|--------------------------------|
| | 1 | 2 | 3 | |
| P-Selectin, ng/mL Median (Q1; Q2) | 3.86 (3.33; 4.02) | 3.78 (3.54; 4.06) | 4.17 (3.57; 4.83) | 1-3: W = 3.468, p = 0.0378* |

Рисунок 1.
Коробчатые диаграммы распределений показателя «Интегрин Beta 3 ng/ml» в группах

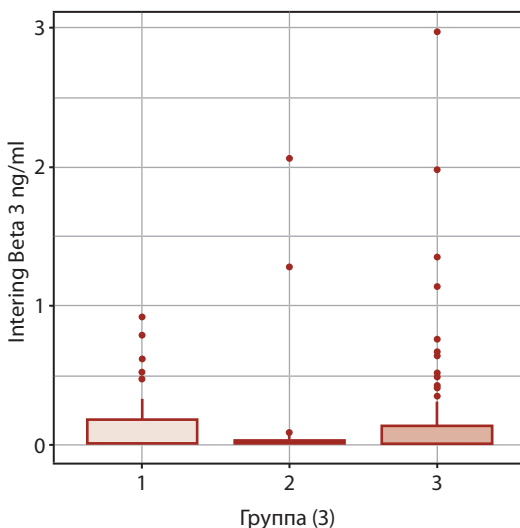


Figure 1.
Box plots of “Integrin Beta 3 ng/ml” indicator distributions the in the groups

Рисунок 2.
Коробчатые диаграммы распределений показателя «sSELP ng/ml» в группах

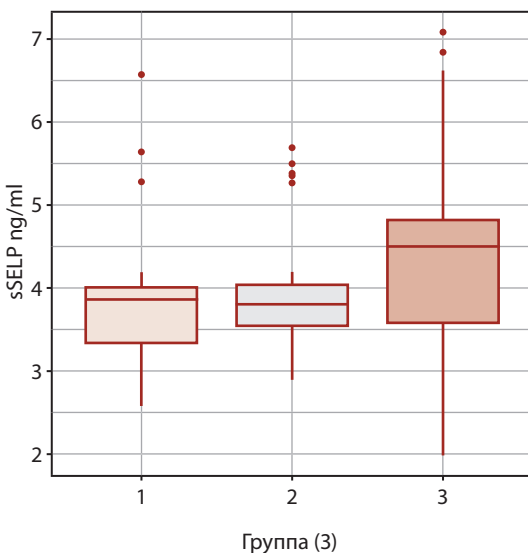


Figure 2.
Box plots of the “sSELP ng/ml” indicator distributions in the groups

Показатели уровня интегрин-β3 представлены в таблице 3.

Показатели уровня P-селектин представлены в таблице 4.

По результатам КАГ были отмечены поражения: ≥ 30% стенозы ствола левой коронарной артерии, ≥ 50% стенозы правой коронарной артерии и ветвей левой коронарной артерии (результаты представлены в таблице 5).

После определения ангиографической значимости стенозирования, принимая во внимание данные анамнеза, клинических проявлений, инструментальных и лабораторных данных, определены показания к ЧКВ с последующим их выполнением (результаты представлены в таблице 5).

Проведенный корреляционный анализ между значениями SYNTAX и уровнями биомаркеров не выявил статистически значимых связей. Так, для пары «SYNTAX – Integrin Beta 3», коэффициент корреляции рангов составил $\rho = 0,030$ (95%-й ДИ: $-0,135 - 0,193$, $p > 0,05$), для пары «SYNTAX – sSELP» он оказался равен $\rho = 0,094$ (95%-й ДИ: $-0,072 - 0,254$, $p > 0,05$).

Обсуждение результатов

Наше исследование фокусировалось на анализе клинико-анамнестических характеристик и уровнях маркеров интегрин-β3 и P-селектин, у пациентов, подвергнутых ЧКВ вследствие развившегося у них клинически значимого стенозирующего атеросклероза. Полученные данные свидетельствуют о значительных различиях между группами пациентов, что требует тщательного анализа

| Наименование артерии | Сегмент артерии, в котором выявлен стеноз | Пациенты с выявленным стенозированием (n, %) | Пациенты, подвергнутых ЧКВ (n, %) |
|--------------------------------|---|--|-----------------------------------|
| Ствол левой коронарной артерии | – | 7 (4,7%) | – |
| Передняя межжелудочковая ветвь | проксимальный | 48 (32,21%) | 29 (19,46%) |
| | средний | 83 (55,7%) | 73 (48,99%) |
| | дистальный | 16 (10,74%) | 10 (6,71%) |
| Первая диагональная ветвь | проксимальный | 20 (13,42%) | 3 (2,01%) |
| | средний | 3 (2,01%) | – |
| | дистальный | – | – |
| Вторая диагональная ветвь | проксимальный | 4 (2,68%) | 3 (2,01%) |
| | средний | 2 (1,34%) | – |
| | дистальный | – | – |
| Огибающая ветвь | проксимальный | 18 (12,08%) | 8 (5,37%) |
| | средний | 34 (22,82%) | 22 (14,77%) |
| | дистальный | 9 (6,04%) | 5 (3,36%) |
| Первая ветвь тупого края | проксимальный | 13 (8,72%) | 4 (2,68%) |
| | средний | 3 (2,01%) | 2 (1,34%) |
| | дистальный | 1 (0,67%) | 1 (0,67%) |
| Вторая ветвь тупого края | проксимальный | 4 (2,68%) | 3 (2,01%) |
| | средний | 1 (0,67%) | – |
| | дистальный | 1 (0,67%) | – |
| Правая коронарная артерия | проксимальный | 20 (13,42%) | 13 (8,72%) |
| | средний | 39 (26,17%) | 34 (22,82%) |
| | дистальный | 13 (8,72%) | 12 (8,05%) |
| Заднебоковая ветвь | проксимальный | 3 (2,01%) | 3 (2,01%) |
| | средний | 1 (0,67%) | 3 (2,01%) |
| | дистальный | 1 (0,67%) | – |
| Задняя межжелудочковая ветвь | проксимальный | 7 (4,7%) | 4 (2,68%) |
| | средний | 1 (0,67%) | – |
| | дистальный | 1 (0,67%) | – |

Таблица 5. Локализация и количество поражений коронарных артерий в группах исследования по данным КАГ. Данные проведенного ЧКВ

| Name of the artery | The artery segment with stenosis detected | Patients with detected stenosis (n, %) | Patients after PCI (n, %) |
|-------------------------------------|---|--|---------------------------|
| Trunk of the left coronary artery | – | 7 (4.7%) | – |
| Anterior interventricular branch | proximal | 48 (32.21%) | 29 (19.46%) |
| | middle | 83 (55.7%) | 73 (48.99%) |
| | distal | 16 (10.74%) | 10 (6.71%) |
| The first diagonal branch | proximal | 20 (13.42%) | 3 (2.01%) |
| | middle | 3 (2.01%) | – |
| | distal | – | – |
| The second diagonal branch | proximal | 4 (2.68%) | 3 (2.01%) |
| | middle | 2 (1.34%) | – |
| | distal | – | – |
| The envelope branch | proximal | 18 (12.08%) | 8 (5.37%) |
| | middle | 34 (22.82%) | 22 (14.77%) |
| | distal | 9 (6.04%) | 5 (3.36%) |
| The first branch of the blunt edge | proximal | 13 (8.72%) | 4 (2.68%) |
| | middle | 3 (2.01%) | 2 (1.34%) |
| | distal | 1 (0.67%) | 1 (0.67%) |
| The second branch of the blunt edge | proximal | 4 (2.68%) | 3 (2.01%) |
| | middle | 1 (0.67%) | – |
| | distal | 1 (0.67%) | – |
| Right coronary artery | proximal | 20 (13.42%) | 13 (8.72%) |
| | middle | 39 (26.17%) | 34 (22.82%) |
| | distal | 13 (8.72%) | 12 (8.05%) |
| The posterior lateral branch | proximal | 3 (2.01%) | 3 (2.01%) |
| | middle | 1 (0.67%) | 3 (2.01%) |
| | distal | 1 (0.67%) | – |
| Posterior interventricular branch | proximal | 7 (4.7%) | 4 (2.68%) |
| | middle | 1 (0.67%) | – |
| | distal | 1 (0.67%) | – |

Table 5. Localization and number of coronary artery lesions in the study groups according to CAG data. Data from the performed PCI

для понимания их клинической значимости и возможного влияния на исходы лечения.

Основные клинико-анамнестические данные, представленные в таблице 1, демонстрируют важные различия между группами пациентов по возрасту, индексу массы тела (ИМТ), артериальному давлению, наличию сопутствующих заболеваний и курению. Пациенты, составляющие 3-ю группу – пациенты с клинически значимым стенозирующим атеросклерозом, были старше, имели более высокий ИМТ и чаще страдали артериальной гипертензией, СД 2 типа и хронической почечной недостаточностью. Эти различия подчеркивают важность учета демографических и клинических характеристик при планировании и проведении интервенционных процедур.

Наши данные показывают значимые различия в уровнях интегрин-β3 и P-селектина между группами пациентов. Уровень интегрин-β3 был значительно выше у пациентов группы 3 по сравнению с группой 2 ($p = 0.0157$), что может свидетельствовать о более высоком уровне воспалительной активности у данной группы. Аналогично, уровень P-селектина был выше у пациентов группы 3 по сравнению с группой 1 ($p = 0.0378$), что также подтверждает наличие выраженного воспалительного процесса.

Исследования показали, что интегрин-β3 и P-селектин являются ключевыми маркерами воспаления и активации тромбоцитов, что может играть важную роль в развитии и прогрессировании атеросклеротических поражений и рестеноза в стенке после ЧКВ [19, 20, 21].

Анализ лабораторных данных показал, что у пациентов группы 3 наблюдаются относительно нормальные показатели общего и биохимического анализа крови, что свидетельствует о корректном медицинском сопровождении пациентов. Однако повышенные уровни интегрин-β3 и P-селектина указывают на необходимость дальнейшего мониторинга и возможной коррекции терапии для снижения воспалительной активности и риска тромботических осложнений.

Фармакологическое сопровождение пациентов, представленное в таблице 2, включает широкое использование антиагрегантов, бета-блокаторов, ингибиторов протон-

ной помпы и статинов. Такая комбинация препаратов направлена на снижение риска ишемических событий и улучшение долгосрочных исходов у пациентов, подвергнутых ЧКВ, и соответствует международным рекомендациям [21, 22].

Результаты анализа взаимосвязи уровня биомаркеров на степень поражения коронарных артерий показывают, что биомаркеры интегрин-β3 и P-селектин не имеют значимого влияния на степень поражения коронарных артерий, измеряемую индексом SYNTAX.

Высокие уровни интегрин-β3 и P-селектина возможно могут служить прогностическим маркером для оценки риска развития значимого атеросклероза (гемодинамически значимого стенозирующего атеросклероза) коронарных артерий, что требует дальнейшего изучения. Это может быть особенно полезно для раннего выявления пациентов с высоким риском, требующих более агрессивного вмешательства и мониторинга. Применение этих маркеров в клинической практике может способствовать улучшению исходов лечения за счет более точной стратификации риска и планирования терапии. Например, у пациентов с высокими уровнями интегрин-β3 и P-селектина может потребоваться более интенсивное лечение и более частое мониторирование для предотвращения прогрессирования атеросклероза и развития острых коронарных событий.

Будущие исследования должны быть направлены на более глубокое понимание механизмов, лежащих в основе повышенной воспалительной активности, и их влияния на клинические исходы у пациентов с стенозирующим атеросклерозом коронарных артерий.

Выводы

Таким образом, наше исследование выявило различия в клинико-анамнестических характеристиках и уровнях маркеров интегрин-β3 и P-селектина между группами пациентов, у которых развился клинически значимый атеросклероз коронарных артерий и которые, вследствие стенозирующего атеросклероза, были подвергнуты ЧКВ.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

REFERENCES

- Libby P., Ridker P.M., Hansson G.K. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. *Nature*, 2011, vol. 473(7347), pp. 317-325. doi: 10.1038/nature10146.
- Lloyd-Jones D., Adams R.J., Brown T.M. et al. Heart disease and stroke statistics – 2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*, 2010, vol. 23;121(7), pp. e46-e215. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192667.
- Ridker P.M. From C-Reactive Protein to Interleukin-6 to Interleukin-1: Moving Upstream To Identify Novel Targets for Atheroprotection. *Circ Res*. 2016, vol. 118(1), pp. 145-156. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306656.
- Mozaffarian D., Benjamin E.J., Go A.S. et al. Heart disease and stroke statistics-2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*, 2015, vol. 131(4), pp. e29-322. doi: 10.1161/CIR.000000000000152.
- Fuster V., Moreno P.R., Fayad Z.A., Corti R., Badimon J.J. Atherothrombosis and high-risk plaque: part I: evolving concepts. *J Am Coll Cardiol*, 2005, vol. 46(6), pp. 937-54. doi: 10.1016/j.jacc.2005.03.074.
- Naghavi M., Libby P., Falk E. et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part I. *Circulation*, 2003, vol. 108(14), pp. 1664-1672. doi: 10.1161/01.CIR.0000087480.94275.97.

7. Budoff M.J., Shaw L.J., Liu S.T. et al. Long-term prognosis associated with coronary calcification: observations from a registry of 25,253 patients. *J Am Coll Cardiol*, 2007, vol. 49(18), pp. 1860-1870. doi: 10.1016/j.jacc.2006.10.079.
8. Stone G.W., Maehara A., Lansky A.J. et al. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med*, 2011, vol. 364(3):226-35. doi: 10.1056/NEJMoa1002358.
9. Yusuf S., Bosch J., Dagenais G. et al. Cholesterol Lowering in Intermediate-Risk Persons without Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*, 2016, vol. 374(21), pp. 2021-2031. doi: 10.1056/NEJMoa1600176.
10. Serruys P.W., Morice M.C., Kappetein A.P. et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med*, 2009, vol. 360(10), pp. 961-972. doi: 10.1056/NEJMoa0804626.
11. Kastrati A., Mehilli J., Pache J. et al. Analysis of 14 trials comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents. *N Engl J Med*, 2007, vol. 356(10), pp. 1030-1039. doi: 10.1056/NEJMoa067484.
12. Topol E.J. Individualized medicine from prewomb to tomb. *Cell*, 2014, vol. 157(1), pp. 241-53. doi: 10.1016/j.cell.2014.02.012.
13. Ridker P.M., Everett B.M., Thuren T. et al. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med*, 2017, vol. 377(12), pp. 1119-1131. doi: 10.1056/NEJMoa1707914.
14. Hansson G.K. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med*, 2005, vol. 352(16), pp. 1685-1695. doi: 10.1056/NEJMr043430.
15. Burger P.C., Wagner D.D. Platelet P-selectin facilitates atherosclerotic lesion development. *Blood*, 2003, vol. 101(7), pp. 2661-2666. doi: 10.1182/blood-2002-07-2209.
16. Kaplan Z.S., Jackson S.P. The role of platelets in atherothrombosis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2011, vol. 2011, pp. 51-61. doi: 10.1182/asheducation-2011.1.51.
17. Huang J., Li X., Shi X. et al. Platelet integrin $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$: signal transduction, regulation, and its therapeutic targeting. *J Hematol Oncol*. 2019, vol. 12(1), pp. 26. doi: 10.1186/s13045-019-0709-6.
18. Piazza G. Walking the tightrope: a balanced discussion of the benefits and harms of extended duration anticoagulation for venous thrombo-embolism. *Eur Heart J*, 2023, vol. 44(14), pp. 1245-1247. doi: 10.1093/eurheartj/ehac731.
19. Li Y., Gao Q., Shu X. et al. Antagonizing $\alpha\text{v}\beta\text{3}$ Integrin Improves Ischemia-Mediated Vascular Normalization and Blood Perfusion by Altering Macrophages. *Front Pharmacol*, 2021, vol. 12, pp. 585778. doi: 10.3389/fphar.2021.585778.
20. Chen Z., Wang S., Chen Y. et al. Integrin β3 Modulates TLR4-Mediated Inflammation by Regulation of CD14 Expression in Macrophages in Septic Condition. *Shock*, 2020, vol. 53(3), pp. 335-343. doi: 10.1097/SHK.0000000000001383.
21. Nardin M., Verdoia M., Cao D. et al. Platelets and the Atherosclerotic Process: An Overview of New Markers of Platelet Activation and Reactivity, and Their Implications in Primary and Secondary Prevention. *J Clin Med*, 2023, vol. 12(18), pp. 6074. doi: 10.3390/jcm12186074.
22. Li X., Zhang G., Cao X. The Function and Regulation of Platelet P2Y₁₂ Receptor. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2023, vol. 37(1), pp. 199-216. doi: 10.1007/s10557-021-07229-4.

Поступила 15.06.2024