

СВЯЗЬ НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНОГО ФЕНОТИПА АПОБЕЛКА(А) И КОНЦЕНТРАЦИИ ЛИПОПРОТЕИДА(А) С МУЛЬТИФОКАЛЬНЫМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

О.И. Афанасьева*, М.В. Ежов, М.И. Афанасьева, М.С. Сафарова, Ю.В. Берестецкая, С.Н. Покровский

Российский кардиологический научно-производственный комплекс.
Россия 121552, Москва, 3-я Черепковская ул., 15а

Связь низкомолекулярного фенотипа апобелка(а) и концентрации липопротеида(а) с мультифокальным атеросклерозом у больных ишемической болезнью сердца

О.И. Афанасьева*, М.В. Ежов, М.И. Афанасьева, М.С. Сафарова, Ю.В. Берестецкая, С.Н. Покровский
Российский кардиологический научно-производственный комплекс. Россия 121552, Москва, 3-я Черепковская ул., 15а

Атеросклероз является системным заболеванием, поэтому в 18-50% случаев поражение не ограничивается одним сосудистым бассейном. По современным представлениям, повышенная концентрация липопротеида(а) [Лп(а)] является независимым фактором риска атеросклероза коронарных, сонных и периферических артерий. Однако связь полиморфизма апобелка(а) [апо(а)] с развитием мультифокального атеросклероза у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) практически не изучена.

Цель исследования. Изучить взаимосвязь фенотипа апо(а) с наличием мультифокального атеросклероза у больных ИБС.

Материал и методы. 220 пациентов в возрасте от 32 до 76 лет с верифицированным атеросклерозом коронарных и сонных артерий были разделены на две группы в зависимости от наличия (n=22) или отсутствия (n=198) периферического атеросклероза. Всем больным было проведено измерение концентрации показателя липидного спектра, Лп(а) и определены изоформы апо(а) методом SDS электрофореза в полиакриламидном геле с последующим иммуноблоттингом.

Результаты. Анализируемые группы больных были сопоставимы по возрасту, полу, классическим факторам риска, включая частоту гиперлипидемии, сахарного диабета и показатели липидного спектра. Концентрация Лп(а) ≥ 30 мг/дл и низкомолекулярный фенотип (НМФ) апо(а) отмечались чаще у больных с мультифокальным, чем у больных с атеросклерозом коронарных и сонных артерий: 55 и 45% ($p=0,372$); 73 и 44% ($p<0,05$). При включении в модель множественного регрессионного анализа пола, возраста, курения и концентрации Лп(а) только курение ($\beta=0,203$, $p=0,0003$) и размер изоформы апо(а) ($\beta=0,191$, $p=0,0133$) имели связь с поражением сосудов нижних конечностей у больных ИБС. У пациентов до 55 лет НМФ апо(а) был наиболее значимым предиктором периферического атеросклероза ($\beta=0,281$, $p=0,0089$), независимо от концентрации Лп(а). Повышенный уровень Лп(а) в совокупности с НМФ апо(а) ассоциировался с более выраженным атеросклерозом коронарных, сонных и периферических артерий.

Заключение. Низкомолекулярный фенотип апо(а) связан с наличием мультифокального атеросклероза у больных ИБС независимо от концентрации Лп(а). Определение фенотипа апо(а) может являться маркером распространенного атеросклеротического процесса, особенно у людей в молодом возрасте. Необходимы дальнейшие исследования связи Лп(а) и фенотипа апо(а) с поражением сосудов нижних конечностей у различных категорий больных.

Ключевые слова: атеросклероз, апобелок(а), апо(а) фенотип, ишемическая болезнь сердца

РФК 2010;6(4):474-480

Correlations of low molecular weight phenotype of apoprotein(a) and serum level of lipoprotein(a) with multifocal atherosclerosis in patients with coronary heart disease

O.I. Afanasieva*, M.V. Ezhov, M.I. Afanasieva, M.S. Safarova, J.V. Berestetskaya, S.N. Pokrovsky
Russian Cardiology Research and Production Complex. Tretya Cherepkovskaya ul. 15a, Moscow, 121552 Russia

Background. Atherosclerosis is a systemic disease. That is why the damage is not restricted by one vascular area in 18-50% of patients. High serum level of lipoprotein(a) [Lp(a)] is an independent risk factor for coronary, carotid and peripheral atherosclerosis. However the correlation of apoprotein(a) [apo(a)] polymorphism with the multifocal atherosclerosis in coronary heart disease (CHD) is not sufficiently studied.

Aim. To study the correlation of apo(a) phenotype with the multifocal atherosclerosis in CHD patients.

Material and Methods. 220 patients aged 32- 76 y.o. with the proven coronary and carotid atherosclerosis were split into two groups depending on the presence (n=22) or absence (n=198) of peripheral atherosclerosis. Evaluation of lipid profile, Lp(a) and determination of apo(a) isoforms by SDS electrophoresis in polyacrylamide gel and immunoblotting was performed in all patients.

Results. Both groups of patients were comparable by age, sex, classical cardiovascular risk factors, including frequency of hyperlipidemia and diabetes mellitus, lipid profile. The Lp(a) serum level ≥ 30 mg/dL and low molecular weight (LMW) apo(a) phenotype were found more often in patients with multifocal than coronary and carotid atherosclerosis: 55 and 45% ($p=0.372$); 73 and 44% ($p<0.05$), respectively. According to multiple regression analysis (including sex, age, smoking status, and Lp(a) serum level) only smoking status ($\beta=0.203$, $p=0.0003$) and a size of apo(a) isoforms ($\beta=0.191$, $p=0.0133$) correlated with the peripheral atherosclerosis in patients with CHD. LMW apo(a) phenotype was the most significant predictor of peripheral atherosclerosis ($\beta=0.281$, $p=0.0089$) regardless of the Lp(a) serum level in patients under 55 y.o. High Lp(a) serum level combined with LMW apo(a) phenotype associated with more significant coronary, carotid and peripheral atherosclerosis.

Conclusion. LMW apo(a) phenotype relates to the presence of multifocal atherosclerosis in CHD patients regardless of the Lp(a) serum level. Apo(a) phenotype can be a marker of generalized atherosclerosis especially among young adults. Next studies of correlations Lp(a) and apo(a) phenotype with lower limb arteries lesions are needed in various patients.

Key words: atherosclerosis, apoprotein(a), apo(a) phenotype, coronary heart disease.

Rational Pharmacother. Card. 2010;6(4):474-480

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): afanasieva@cardio.ru

Сведения об авторах:

Афанасьева Ольга Ильинична, к.б.н., в.н.с. лаборатории проблем атеросклероза Института экспериментальной кардиологии РКНПК

Ежов Марат Владиславович, д.м.н., н.с. отдела проблем атеросклероза Института клинической кардиологии РКНПК

Афанасьева Марина Ильинична, н.с. лаборатории проблем атеросклероза Института экспериментальной кардиологии РКНПК

Сафарова Майя Санановна, ординатор отдела проблем атеросклероза Института клинической кардиологии РКНПК
Берестецкая Юлия Владимировна, к.б.н., с.н.с. лаборатории проблем атеросклероза Института экспериментальной кардиологии РКНПК

Покровский Сергей Николаевич, д.б.н., проф., руководитель лаборатории проблем атеросклероза Института экспериментальной кардиологии РКНПК

Атеросклероз является системным заболеванием, поражающим артериальное русло любой локализации. По некоторым данным, частота встречаемости мультифокального атеросклероза в популяции варьирует от 18 до 54% [1]. Известно, что патогенетические механизмы развития атеросклеротического поражения сосудов различных бассейнов едины. Однако роль разных факторов риска в поражении различных сосудистых бассейнов не идентична. Так, повышенная концентрация холестерина атерогенных классов липопротеидов является значимым фактором риска коронарного атеросклероза. Артериальная гипертензия считается одним из основных факторов риска атеросклероза сонных артерий, а при атеросклерозе артерий нижних конечностей наибольшую роль играют сахарный диабет и курение. Вне зависимости от пораженного сосудистого бассейна атеросклеротический процесс в течение длительного времени может протекать бессимптомно. Длительность доклинической стадии атеросклероза определяется не только степенью стенозирующего поражения, но и возможностями коллатерального кровоснабжения, которое отличается значительной индивидуальной вариабельностью. Наиболее часто основной причиной клинической манифестации в виде острого коронарного синдрома или ишемического инсульта является атеротромбоз.

Липопротеид(а) [Лп(а)] плазмы крови человека представляет собой надмолекулярный комплекс, включающий липопротеид низкой плотности (ЛНП), но содержащий в своем составе уникальный апобелок – апо(а), связанный дисульфидной связью с апобелком В₁₀₀. Физиологическая и патофизиологическая роль Лп(а) до сих пор непонятна, несмотря на многочисленные исследования в этой области. На аутопсийном материале Лп(а) обнаруживают в атеросклеротических бляшках, что свидетельствует о его непосредственном участии в процессах атеро- и тромбогенеза [2,3]. Современная гипотеза патогенной роли Лп(а) предполагает, что протромботические свойства частицы Лп(а) осуществляются за счет наличия в составе частицы апо(а), имеющего высокий процент гомологии первичной структуры с молекулой плазминогена, тогда как присутствие в составе Лп(а) ЛНП-подобной частицы определяет проатерогенный потенциал Лп(а) [4]. Широкий полиморфизм апо(а) проявляется не только наличием изоформ различной молекулярной массы, отличающихся количеством повторов одного из кринглов молекулы плазминогена (KIV₂), но и значительной вариабельностью концентрации Лп(а). В отличие от других липопротеидов концентрация Лп(а) находится под генетическим контролем и практически не меняется в зависимости от возраста, при этом этнические и расовые различия вносят существенный вклад в вариабельность Лп(а) [5,6]. Согласно многочисленным ли-

тературным данным и нашим собственным наблюдениям, Лп(а) плазмы крови человека является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений [7-10]. Существуют единичные работы о взаимосвязи полиморфизма апо(а) с периферическим атеросклерозом [11-13], тогда как связь фенотипа апо(а) с наличием мультифокального атеросклероза у больных ИБС мало изучена.

Целью данной работы явилось изучение взаимосвязи фенотипа апо(а) с наличием мультифокального атеросклероза у больных ИБС.

Материал и методы

В исследование были включены 220 больных с сочетанным верифицированным атеросклерозом коронарных и сонных артерий (возраст от 32 до 76 лет, средний возраст 55,3±8,3 лет), прошедших обследование в ФГУ РК НПК. В исследование не включались больные с состояниями, которые могли оказать влияние на уровень Лп(а): острый инфаркт миокарда, оперативные вмешательства менее чем за 1 месяц до исследования, цирроз печени, дисфункция щитовидной железы, алкоголизм, хроническая почечная и печеночная недостаточность, прием гормональных препаратов.

Больные были разделены на две подгруппы в соответствии с отсутствием (n=198) или наличием (n=22) атеросклероза сосудов нижних конечностей, клинически проявляющегося симптомами перемежающейся хромоты (ПХ). Атеросклероз коронарных артерий верифицирован данными коронароангиографии: наличием стеноза ≥50% по диаметру по крайней мере одной магистральной артерии. Ультразвуковое дуплексное исследование экстракраниального отдела брахиоцефальных артерий было выполнено на приборе Acuson 128XP10 (США) с применением линейного датчика с частотой 7 МГц. Ультразвуковое дуплексное сканирование артерий нижних конечностей с доплерографией было выполнено пациентам с клиникой перемежающейся хромоты на приборе "Vasoscan-VL" фирмы, Oxford/Sonicaid (Англия) с датчиком 4-8 МГц.

Всем пациентам были определены показатели липидного спектра: общий холестерин (ОХС), холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) и триглицериды (ТГ). Для анализа использовали сыворотку венозной крови, время хранения которой при температуре -20°C составляло не более 3-х месяцев. Определение липидного спектра проводилось ферментативным колориметрическим методом на анализаторах Hitachi 912 (Roche Diagnostics, Швейцария) и Architect C-8000 (Abbott, США). Содержание холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) вычисляли по формуле Фридвальда: ХС ЛНП = ОХС – ХС ЛВП – ТГ/2,2 (ммоль/л). По модифицированной

формуле Фридвальда определяли содержание корригированного ХС ЛНП (ХС ЛНПкор): $\text{ХС ЛНПкор} = \text{ОХС} - \text{ХС ЛВП} - \text{ТГ}/2,2 - [0,3 \times \text{Лп(а)}/38,7]$ (ммоль/л) [14]. Гиперлипидемию регистрировали в случаях, когда концентрация ОХС превышала 5,0 ммоль/л и/или уровень ТГ был более 1,7 ммоль/л. Определение концентрации Лп(а) сыворотки крови выполняли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием моноспецифических поликлональных антител барана против Лп(а) человека [15]. Метод был валидирован относительно коммерческого набора для определения Лп(а) «TintElize™ Lp(a)» (Biopool AB Швеция), использованного во многих клинических исследованиях, изучающих связь Лп(а) и атеросклероза [10]. Концентрация Лп(а) более 30 мг/дл считалась как гиперлипопротеидемия(а) [ГиперЛп(а)]. Фенотип апо(а) определяли методом вертикального электрофореза в полиакриламидном геле в денатурирующих условиях с последующим иммуноблотингом [16]. Фенотип контрольных сывороток был стандартизован автором в институте медицинской биологии и генетики человека под руководством профессора G.Utermann (Инсбрук, Австрия), согласно описанному ранее [17]. К низкомолекулярному фенотипу (НМФ) относили образцы, содержащие хотя бы одну из изоформ с подвижностью S2 и выше, что соответствует изоформам апо(а), имеющим не более 22 повторов крингла IV₂ [18]. К высокомолекулярному фенотипу (ВМФ) относили образцы, не содержащие НМФ апо(а), с подвижностью S3 и S4.

Статистическая обработка результатов проводилась при помощи программы MedCalc 11.3.3.0 для Windows XP/Vista/7. Для сравнения величин, имеющих непараметрическое распределение, применяли критерий Вилкоксона, для данных, имеющих нормальное распределение, – t тест Стьюдента, для сравнения по качественным признакам – χ^2 тест. Связь между исследуемыми факторами оценивали с помощью корреляционного анализа Спирмена. Для выявления независимых факторов риска применяли множественный регрессионный анализ. Для оценки связи концентрации Лп(а) и НМФ апо(а) с наличием поражения сосудов рассчитывали отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (ДИ).

Результаты и их обсуждение

Характеристика обследованных больных, включенных в исследование, приведена в таблице 1. Группы больных были сопоставимы по возрасту ($56,6 \pm 7,4$ и $55,2 \pm 8,4$ лет) и полу (82% и 85% мужчин), наличию других факторов риска, включая гиперлипидемию (82 и 79%) и сахарный диабет (14 и 19%). Показатели липидного спектра достоверно не отличались в обеих группах, среди больных с мультифокальным атеро-

склерозом было несколько больше курильщиков (82% и 59%, $p=0,068$). Повышенная концентрация Лп(а) ≥ 30 мг/дл отмечалась незначительно чаще у больных с мультифокальным атеросклерозом – 55% и 45% ($p=0,372$). Низкомолекулярные фенотипы апо(а) встречались у 73% больных с поражением трех сосудистых бассейнов, в отличие от больных с поражением коронарного и каротидного бассейнов – 44% ($p<0,05$).

Результаты анализа коэффициентов ранговой корреляции по Спирмену (таблица 2) показали, что с наличием поражения сосудов нижних конечностей у обследованных больных связаны такие показатели, как наличие НМФ апо(а), размер экспрессируемой изоформы апо(а) и сочетание НМФ апо(а) с повышенной концентрацией Лп(а). Пол, возраст, наличие сахарного диабета и другие показатели, включая параметры липидного спектра и уровень фибриногена, достоверно не были связаны с наличием мультифокального атеросклероза в исследуемой когорте больных.

В модели множественной линейной регрессии с учетом пола, возраста, курения и концентрации Лп(а) только курение ($\beta=0,203$, $p=0,0003$) и размер изоформы апо(а) ($\beta=0,191$, $p=0,01$) оказались независимо связаны с поражением сосудов нижних конечностей. При включении в анализ пациентов, имеющих в анамнезе курение, только размер экспрессируемой изоформы апо(а) с высокой степенью достоверности был связан с наличием атеросклеротического процесса во всех трех сосудистых бассейнах ($\beta=0,269$, $p=0,0006$).



Рис. 1. Фенотип апобелка(а) и мультифокальный атеросклероз у больных различных возрастных групп

Таблица 1. Характеристика больных, включенных в исследование

Параметр	Верифицированный атеросклероз коронарных и сонных артерий		p
	Поражение сосудов нижних конечностей (n=22)	Без поражения сосудов нижних конечностей (n=198)	
Мужчины/женщины	18/4	169/29	0,8999
Возраст, годы	56,6±7,4	55,2±8,4	0,4574
Индекс массы тела, кг/м ²	25,1±3,0	27,2±3,2	0,0038
Ожирение, n (%)	1 (5%)	41 (20%)	0,0052
Курение, n (%)	18 (82%)	116 (59%)	0,0680
Артериальная гипертония, n (%)	13 (59%)	121 (61%)	0,9315
Отягощенная наследственность, n (%)	7 (32%)	74 (37%)	0,6339
Сахарный диабет 2-го типа, n (%)	3 (14%)	28 (17%)	0,8157
Гиперлипидемия, n (%)	18 (82%)	158 (79%)	0,8765
Количество классических факторов риска, среднее (медиана)	3,2±2,4 (3,0)	2,7±1,1 (3,0)	0,0673
Функциональный класс ИБС	1,9±0,2	1,8±0,4	0,1183
Количество пораженных коронарных артерий, n	2,5±0,6	2,2±0,8	0,1510
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	15 (68%)	138 (70%)	0,9360
Среднее количество перенесенных ИМ, n	1,4±0,5	1,1±0,8	0,5117
Хирургические вмешательства в коронарном бассейне, n (%)	8 (33%)	120 (61%)	0,0055
ОХС (ммоль/л)	6,7±1,4	6,7±1,6	0,2833
ХС ЛВП (ммоль/л)	1,2±0,4	1,3±0,4	0,8088
ХС ЛНП (ммоль/л)	4,6±1,0	4,4±1,3	0,5186
ХС ЛНП кор (ммоль/л)	4,1±1,0	4,0±1,3	0,9397
ТГ (ммоль/л)	2,1±1,1	2,5±1,3	0,7005
Фибриноген (мг/мл)	3,2±1,2	3,5±1,2	0,3625
Глюкоза (ммоль/л)	5,5±1,0	5,7±1,0	0,7665
Лп(а) (мг/дл)*	52,7±11,4 (33)	42,3±3,3 (22)	0,2623
Лп(а)≥30 мг/дл, n (%)	12 (55%)	90 (45%)	0,3721
НМ изоформа апо(а), n (%)	16 (73%)	87 (44%)	0,0097
Сочетание НМФ апо(а) и Лп(а)≥30 мг/дл, n (%)	11 (50%)	69 (35%)	0,1376

Количественные данные приведены как среднее ± стандартное отклонение, *для концентрации Лп(а) – как среднее ± стандартная ошибка среднего и (медиана). Достоверность различий рассчитана с использованием t теста Стьюдента, для категориальных величин с использованием критерия χ²

В нашем исследовании средний возраст пациентов составлял 55 лет, что на 10-15 лет меньше возраста, при котором, по данным ряда исследователей, выявляется наибольшая распространенность мультифокального атеросклероза [1]. Анализ связи фенотипа апо(а) в группах пациентов, стратифицированных по возрасту (рисунок 1а), показал, что наличие НМФ апо(а) наиболее тесно связано с развитием мультифокального атеросклероза именно в молодом возрасте. Частота встречаемости НМФ апо(а) увеличивается обратно пропорционально возрасту пациентов, достигая максимума у больных моложе 50 лет (рисунок 1б).

Множественный регрессионный анализ показал, что в группе больных до 55 лет более значимым, чем на-

личие курения ($\beta=0,217$, $p=0,0669$), фактором риска атеросклероза сосудов нижних конечностей являлся фенотип апо(а) ($\beta=0,281$, $p=0,0089$). В старшей возрастной группе (≥ 55 лет) значимость фенотипов апо(а) ($\beta=0,109$, $p=0,1879$) как фактора риска мультифокального атеросклероза по сравнению с курением ($\beta=0,189$, $p=0,0347$) нивелировалась. Полученные нами результаты согласуются с данными, описанными итальянскими учеными, не обнаружившими достоверной связи концентрации Лп(а) с перемежающейся хромотой у больных старше 65 лет (средний возраст 74 ± 6 лет) [19].

При включении в модель множественного регрессионного анализа пола, возраста, уровня ОХС и ХС ЛНП

Таблица 2. Связь факторов риска атеросклероза с наличием мультифокального атеросклероза у больных ИБС

Параметр	В целом		Курильщики в прошлом и настоящем	
	r	p	r	p
Пол	0,031	0,648	0,015	0,863
Возраст	0,038	0,572	0,042	0,630
Курение	0,196	0,004	0,180	0,038
Диабет	0,028	0,681	0,008	0,924
Фибриноген	0,081	0,380	0,004	0,973
Гиперлипидемия	0,014	0,835	0,036	0,681
ОХС	0,034	0,616	0,080	0,356
ТГ	-0,061	0,369	-0,031	0,719
ХС ЛНП	-0,013	0,877	0,051	0,619
ХС ЛВП	0,012	0,887	0,020	0,847
Лп(а)	0,081	0,230	0,065	0,454
Лп(а) ≥ 30 мг/дл	0,060	0,375	0,084	0,335
Фенотип апобелка(а)	0,194	0,004	0,283	0,001
Наличие НМФ апо(а)	0,165	0,015	0,225	0,009
Сочетание НМФ и Лп(а) ≥ 30 мг/дл	0,123	0,069	0,166	0,055

В таблице приведены коэффициенты ранговой корреляции по Спирмену (r) и достоверность (p)

среди курильщиков с ИБС наиболее значимым и достоверным фактором риска поражения сосудов нижних конечностей оказалось только наличие НМФ апо(а), для концентрации Лп(а) подобной корреляции получено не было. Частота поражения периферических артерий у больных ИБС при наличии НМФ апо(а) возрастала в 3,4 раза (ОШ = 3,40 95% ДИ 1,28-9,06), а курение в прошлом или настоящем потенцировало риск (ОШ = 4,62 95% ДИ 1,44-14,75) независимо от концентрации Лп(а). У больных ИБС, имеющих НМФ апо(а) и концентрацию Лп(а), не превышающую 30 мг/дл, мультифокальный атеросклероз встречался в 5 раз чаще, чем у больных с наличием ВМФ апо(а) при той же концентрации Лп(а) в плазме (ОШ = 5,0 95% ДИ 1,31-19,07). Повышенная концентрация Лп(а) при наличии ВМФ апо(а) не была связана с мультифокальным атеросклерозом у обследованных больных ИБС (ОШ = 0,857 95% ДИ 0,10-7,72). Следует также отметить, что курение в группе больных в целом без учета фенотипа апо(а) увеличивало частоту атеросклероза сосудов нижних конечностей в целом в 3 раза (ОШ = 3,18 95% ДИ 1,03-9,75). При включении в анализ только пациентов с ВМФ апо(а) достоверной связи курения с атеросклерозом сосудов нижних конечностей не наблюдалось (ОШ = 1,468 95% ДИ 0,26-8,36), в отличие от группы больных с НМФ апо(а) (ОШ = 4,71 95% ДИ 1,01-22,03). Следовательно, наличие НМФ апо(а) связано с атеросклеротическим поражением всех трех сосудистых бассейнов в исследуемой группе больных ИБС.

Анализ Лп(а) и факторов риска атеросклероза у больных с различной тяжестью ПХ продемонстрировал, что курение в настоящее время, повышенный уровень Лп(а), наличие НМФ апобелка(а), особенно в сочетании с гипер Лп(а), имели связь с тяжестью заболевания (таблица 3). При анализе связи тяжести заболевания с полиморфизмом Лп(а) была выявлена следующая тенденция: у больных с НМФ апо(а) более тяжелая стадия ПХ (II и выше) встречалась в 5 раз чаще, чем I стадия (ОШ = 5,00 95% ДИ 0,47-52,69), а среди курильщиков – в 15 раз чаще (ОШ = 15,00 95% ДИ 0,60-376,18). У больных с сочетанием НМФ апо(а) и гипер Лп(а) II и III стадии ПХ встречались в 7 раз чаще, чем менее тяжелые поражения сосудов нижних конечностей (ОШ = 7,0 95% ДИ 0,56-86,32), тогда как у курильщиков вероятность более тяжелых поражений увеличивалась более чем в 20 раз (ОШ = 21,67 95% ДИ 0,64-730,37). Отсутствие достоверности полученных результатов (нижний предел 95% ДИ менее 1), связанное, по-видимому, с небольшим количеством наблюдений, позволяет нам говорить только о тенденции связи Лп(а), и особенно НМФ апо(а), с тяжестью поражения сосудов нижних конечностей, особенно у курящих пациентов. На наш взгляд, данная тенденция заслуживает дальнейшего изучения. Значительное увеличение относительного риска сердечно-сосудистых заболеваний у курящих больных с повышенной концентрацией Лп(а) отмечалось и ранее, при этом исследователи отмечали, что влияние данных факторов на риск развития заболевания основывается на прин-

Таблица 3. Связь между стадией клинических проявлений поражения сосудов нижних конечностей и показателями факторов риска атеросклероза

	I стадия (n=13)	II+III стадии (n=9)	p
Возраст, годы	56,1±7,9	57,3±7,1	0,7063
Курение, n (%)	11 (84%)	7 (78%)	0,6950
Курение в настоящем, n (%)	6 (46%)	7 (78%)	0,0055
Артериальная гипертония, n (%)	9 (69%)	4 (44%)	0,0243
Сахарный диабет 2-го типа, n (%)	2 (15%)	1 (11%)	0,5605
Гиперлипидемия, n (%)	11 (85%)	7 (78%)	0,8258
ОХС (ммоль/л)	6,7±1,3	6,8±1,6	0,9313
ХС ЛВП (ммоль/л)	1,1±0,2	1,4±0,5	0,1194
ХС ЛНП (ммоль/л)	5,0±1,1	4,0±0,5	0,0565
ТГ (ммоль/л)	2,3±1,3	1,8±0,8	0,3624
Фибриноген (мг/мл)	3,5±1,2	3,3±0,4	0,6000
Глюкоза (ммоль/л)	5,6±1,2	5,6±1,1	0,9623
Лп(а) (мг/дл)	41,3±54,8 (13,5)	67,7±49,9 (65,0)	0,0443
Лп(а)≥30 мг/дл, n (%)	5 (38%)	7 (78%)	<0,0005
НМФ апо(а), n (%)	8 (62%)	8 (89%)	0,0366
НМФ апо(а) и Лп(а) ≥30мг/дл, n (%)	4 (31%)	7 (78%)	<0,0005

Данные представлены как среднее ± стандартное отклонение для всех числовых параметров. Для концентрации Лп(а) в скобках приведена медиана. Достоверность различий для качественных признаков рассчитывалась с использованием критерия χ^2 , для числовых величин, имеющих нормальное распределение, с использованием критерия t-теста Стьюдента, для концентрации Лп(а) – с использованием критерия Вилкоксона

ципе синергизма, но не аддитивности [19]. Курение является одним из классических факторов риска атеросклероза, хотя точный механизм не установлен. Показано, что никотин способен нарушать микроциркуляцию сосудистой стенки, снижать фибринолитическую активность, повышать агрегацию тромбоцитов и способствовать тромбообразованию, а также стимулировать пролиферацию гладкомышечных клеток. Аналогичные эффекты были показаны в опытах *in vitro* и модельных опытах на животных для Лп(а) [4]. Общеизвестно, что сигаретный дым, будучи мощным источником оксидантов, запускает в организме человека окислительные процессы, в том числе и окисления

липидов [20]. Согласно последним данным, Лп(а) обладает значительно большим сродством к окисленным фосфолипидам, чем липопротеиды низкой плотности, при этом соотношение окисленных фосфолипидов к апобелку V_{100} положительно коррелирует с наличием НМФ апо(а), уровнем Лп(а), но не с классическими факторами риска [21, 22]. Таким образом, процессы окисления в сочетании с низкомолекулярным фенотипом апо(а) могут оказаться ключевыми факторами риска развития атеросклероза сосудов нижних конечностей.

У больных, имеющих повышенное содержание Лп(а) на фоне НМФ апо(а) относительно больных с нормальным уровнем Лп(а) и ВМФ апо(а), трехсосудистое поражение коронарного русла встречалось в 2,5 раза чаще, чем поражение одной коронарной артерии (ОШ=2,36 95% ДИ 1,058-5,017), более тяжелое поражение сонных артерий (>50% сужения сосуда) также встречалось в 2,5 раза чаще, чем гемодинамически незначимые стенозы (20-50%) (ОШ=2,63 95% ДИ 1,10-6,31). Интересно, что повышенная концентрация Лп(а) при наличии ВМФ апо(а) достоверно не влияла на тяжесть как каротидного, так и коронарного атеросклероза. Полученные данные позволили нам сделать вывод, что сочетание повышенной концентрации Лп(а) с НМФ апо(а) является предиктором, определяющим тяжесть атеросклеротического поражения в коронарном, каротидном и периферическом сосудистых бассейнах.

Таким образом, наше исследование показало, что низкомолекулярный фенотип апобелка(а) связан с наличием мультифокального атеросклероза у больных ИБС, особенно в возрасте до 50 лет. Тяжесть поражения сосудов нижних конечностей у больных ИБС, а также сосудов коронарного и каротидного бассейнов более выражена у больных с повышенной концентрацией Лп(а), имеющих НМФ апо(а). Следовательно, определение фенотипа апо(а) может являться маркером распространенного атеросклеротического процесса, особенно у людей в молодом возрасте.

Заключение

Низкомолекулярный фенотип апо(а) связан с наличием мультифокального атеросклероза у больных ИБС независимо от концентрации Лп(а). Необходимы дальнейшие исследования связи Лп(а) и фенотипа апо(а) с поражением сосудов нижних конечностей у различных категорий больных.

Литература

1. Чернявский А.М., Караськов А.М., Мироненко С.П., Ковляков В.А. Хирургическое лечение мультифокального атеросклероза. Бюллетень СО РАМН 2006; 2 (120): 126-131.
2. Jurgens G., Chen Q., Esterbauer H. et al. Immunostaining of human autopsy aortas with antibodies to modified apolipoprotein B and apoprotein(a). *Arterioscler Thromb* 1993;13(11):1689-1699.
3. Rath M., Niendorf A., Reblin T. et al. Detection and quantification of lipoprotein(a) in the arterial wall of 107 coronary bypass patients. *Arteriosclerosis* 1989;9(5):579-592.
4. Koschinsky M., Marcovina S. Lipoprotein(a). in Ballantyne C.M. et al, editor. *Clinical Lipidology: a companion to Braunwald's heart disease*. Saunders, and imprint of Elsevier Inc; 2009. P.130-143.
5. Sandholzer C., Hallman D.M., Saha N. et al. Effects of the apolipoprotein(a) size polymorphism on the lipoprotein(a) concentration in 7 ethnic groups. *Hum Genet* 1991;86(6):607-614.
6. Geethanjali F.S., Luthra K., Lingenhel A. et al. Analysis of the apo(a) size polymorphism in Asian Indian populations: association with Lp(a) concentration and coronary heart disease. *Atherosclerosis* 2003;169(1):121-130.
7. Ежов М.В., Афанасьева О.И., Беневоленская Г.Ф. и др. Липопротеид(а) как биохимический маркер коронарного атеросклероза. *Терапевтический архив* 1997; 9:31-34.
8. Ежов М.В., Афанасьева О.И., Беневоленская Г.Ф. и др. Связь липопротеида(а) и фенотипа апобелка (а) с атеросклерозом у мужчин с ишемической болезнью сердца. *Терапевтический архив* 2000; 1:28-32.
9. Pokrovsky S.N., Ezhov M.V., Il'ina L.N. et al. Association of lipoprotein(a) excess with early vein graft occlusions in middle-aged men undergoing coronary artery bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;126(4):1071-1075.
10. Bennet A., Di Angelantonio E., Erqou S. et al. Lipoprotein(a) Levels and Risk of Future Coronary Heart Disease Large-Scale Prospective Data. *Arch Intern Med* 2008;168(6):598-608
11. Cheng S.W., Ting A.C., Wong J. Lipoprotein (a) and its relationship to risk factors and severity of atherosclerotic peripheral vascular disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1997;14(1):17-23.
12. Бритарева В.В., Афанасьева О.И., Добровольский А.Б. и др. Липопротеид(а) и изоформы апо(а) у больных с перемежающейся хромотой. *Терапевтический архив* 2002; 74 (12): 49-52.
13. Dieplinger B., Lingenhel A., Baumgartner N. et al. Increased serum lipoprotein(a) concentrations and low molecular weight phenotypes of apolipoprotein(a) are associated with symptomatic peripheral arterial disease. *Clin Chem* 2007;53(7):1298-1305.
14. Dahlen G.H. Incidence of Lp(a) lipoprotein among populations. In: Scannu A.M. (Ed.), *Lipoprotein(a): 25 Years in Progress*. Academic Press. Inc. 1990. P. 151-173.
15. Афанасьева О.И., Адамова И.Ю., Беневоленская Г.Ф., Покровский С.Н. Иммуноферментный метод определения липопротеида (а). Бюллетень экспериментальной биологии и медицины 1995; 10:398-401.
16. Kraft H.G., Dieplinger H., Hoyer E., Utermann G. Lp(a) phenotyping by immunoblotting with polyclonal and monoclonal antibodies. *Arteriosclerosis* 1988;8(3):212-216.
17. Utermann G., Menzel H.J., Kraft H.G. et al. Lp(a) glycoprotein phenotypes. Inheritance and relation to Lp(a)-lipoprotein concentrations in plasma. *J Clin Invest* 1987;80(2):458-465.
18. Kraft H.G., Lingenhel A., Bader G. et al. The relative electrophoretic mobility of apo(a) isoforms depends on the gel system: proposal of a nomenclature for apo(a) phenotypes. *Atherosclerosis* 1996;125(1):53-61.
19. Pantoni L., Sarti C., Pracucci G. et al. Lipoprotein(a) serum levels and vascular diseases in an older Caucasian population cohort. Italian Longitudinal Study on Aging (ILSA). *J Am Geriatr Soc* 2001;49(2):117-125.
20. Yamaguchi Y., Haginaka J., Morimoto S. et al. Facilitated nitration and oxidation of LDL in cigarette smokers. *Eur J Clin Invest* 2005;35(3):186-193.
21. Bergmark C., Dewan A., Orsoni A. et al. A novel function of lipoprotein [a] as a preferential carrier of oxidized phospholipids in human plasma. *J Lipid Res* 2008; 49(10): 2230-2239.
22. Tsimikas S., Clopton P., Brilakis E. et al. Relationship of Oxidized Phospholipids on Apolipoprotein B-100 Particles to Race/Ethnicity, Apolipoprotein(a) Isoform Size, and Cardiovascular Risk Factors. Results From the Dallas Heart Study. *Circulation* 2009;119(13):1711-1719.

Поступила 06.07.2010
Принята в печать 04.08.2010