

Тмоян Н. А., Афанасьева О. И., Клесарева Е. А.,
Афанасьева М. И., Разова О. А., Ежов М. В., Покровский С. Н.
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» МЗ РФ, Москва, Россия

СВЯЗЬ ЛИПОПРОТЕИДА(А), ФЕНОТИПОВ АПОБЕЛКА(А) И АУТОАНТИТЕЛ ПРОТИВ ЛИПОПРОТЕИДА(А) СО СТЕНОЗИРУЮЩИМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ АРТЕРИЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

Ключевые слова: липопротеид(а), апобелок(а), атеросклероз артерий нижних конечностей, периферический атеросклероз.

Ссылка для цитирования: Тмоян Н. А., Афанасьева О. И., Клесарева Е. А., Афанасьева М. И., Разова О. А., Ежов М. В., Покровский С. Н. Связь липопротеида(а), фенотипов апобелка(а) и аутоантител против липопротеида(а) со стенозирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей. Кардиология. 2018;58(12):45–51.

РЕЗЮМЕ

Липопротеид(а) [Лп(а)] и низкомолекулярный фенотип апобелка (а) [апо(а)] являются факторами риска развития ишемической болезни сердца и инсульта. Данных о роли Лп(а) и фенотипов апо(а) в возникновении атеросклероза артерий нижних конечностей недостаточно. Цель исследования. Изучение связи Лп(а), фенотипов апо(а) и аутоантител (аутоАТ) против апобелок В100 (апоВ100) – содержащих липопротеидов со стенозирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей. Материалы и методы. В исследование были включены 622 пациента (386 мужчин и 236 женщин, средний возраст 61 ± 12 лет), проходивших плановое обследование в отделе проблем атеросклероза ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» МЗ РФ. Пациенты были разделены на 2 группы: основную группу составили 284 пациента со стенозирующим ($\geq 50\%$) атеросклерозом артерий нижних конечностей, контрольную группу – 338 пациентов без клинически значимого атеросклероза коронарных, сонных артерий и артерий нижних конечностей. Определение уровня липидов и Лп(а) выполнено у всех пациентов, определение аутоАТ против апоВ100-содержащих липопротеидов – у 247, фенотипирование апо(а) – у 389. Результаты. В основной группе по сравнению с контрольной было больше мужчин, выше средний возраст, частота развития артериальной гипертензии, сахарного диабета (СД) и курения ($p < 0,001$ во всех случаях). Концентрация Лп(а) у пациентов со стенозирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей была выше, чем в контрольной группе: 35 [14; 67] и 14 [5; 32] мг/дл соответственно ($p < 0,001$). При построении кривых операционных характеристик концентрация Лп(а) ≥ 26 мг/дл была связана с наличием стенозирующего атеросклероза артерий нижних конечностей с чувствительностью 61% и специфичностью 70%. Уровень Лп(а) ≥ 26 мг/дл и низкомолекулярный фенотип апо(а) в основной группе выявлялись чаще, чем в контрольной: 61% против 30% и 48% против 26% соответственно ($p < 0,001$ в обоих случаях). Концентрация Лп(а) ≥ 26 мг/дл ассоциировалась с наличием стенозирующего атеросклероза артерий нижних конечностей с отношением шансов (ОШ) 3,7 (при 95% доверительном интервале – ДИ от 2,6 до 5,1; $p < 0,001$), а низкомолекулярный фенотип апо(а) – с ОШ 2,6 (95% ДИ от 1,7 до 4,0; $p < 0,001$). По результатам логистического регрессионного анализа, Лп(а) или низкомолекулярный фенотип апо(а) наряду с возрастом, полом, наличием артериальной гипертензии, курения, СД являлись независимыми предикторами стенозирующего атеросклероза артерий нижних конечностей. Уровень аутоАТ против Лп(а) класса М у пациентов контрольной группы был значительно выше, чем у пациентов со стенозирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей ($p = 0,01$). Содержание в плазме аутоАТ класса G против Лп(а) и ЛНП существенно не различались в основной и контрольной группах. Заключение. Уровень Лп(а) ≥ 26 мг/дл и низкомолекулярный фенотип апо(а) являются независимыми предикторами стенозирующего атеросклероза артерий нижних конечностей, тогда как вклад аутоАТ против Лп(а) в патогенез атеросклероза артерий нижних конечностей сомнителен.

Тмоян Н. А., Афанасьева О. И., Клесарева Е. А.,
Афанасьева М. И., Разова О. А., Ежов М. В., Покровский С. Н.
National Medical Research Center of Cardiology of MoH of Russian Federation, Moscow, Russia

THE ASSOCIATION OF LIPOPROTEIN(A), APOLIPOPROTEIN(A) PHENOTYPES AND AUTOANTIBODIES TO LIPOPROTEIN(A) WITH LOWER EXTREMITY ARTERY DISEASE

Keywords: lipoprotein(a); apolipoprotein(a); lower extremity artery disease; peripheral artery disease.

For citation: Tmoyan N. A., Afanasieva O. I., Klesareva E. A., Afanasieva M. I., Razova O. A., Ezhov M. V., Pokrovsky S. N. The Association of Lipoprotein(a), Apolipoprotein(a) Phenotypes and Autoantibodies to Lipoprotein(a) With Lower Extremity Artery Disease. Kardiologiia. 2018;58(12):45–51.

RESUME

Aim. Lipoprotein(a) [Lp(a)] and low molecular weight (LMW) apolipoprotein(a) [apo(a)] phenotype are risk factors of coronary heart disease and stroke. Data about the role of Lp(a) and phenotypes apo(a) in the development of lower extremity artery disease (LEAD) is scarce. The aim of our study was to assess the association of Lp(a), apo(a) phenotypes and autoantibodies to apolipoprotein B100 (apoB100) lipoproteins with LEAD. *Materials and methods.* The study included 622 patients (386 male and 236 female, average age 61±12 years), examined in the Department of Atherosclerosis of National Medical Research Center of Cardiology. Patients were divided into 2 groups: the main group included 284 patients with LEAD, 338 patients without significant atherosclerosis of coronary, carotid and lower limbs arteries formed the control group. LEAD was diagnosed as atherosclerotic lesions with at least one stenosis of low limb artery ≥50% and ankle-brachial index ≤0.9. The concentration of Lp(a), lipids was measured in blood serum of all the patients, level of autoantibodies to apoB100 lipoproteins was measured in 247 patients, and apo(a) phenotypes were determined in 389 patients. *Results.* Patients with LEAD were older, were more frequently male, and had a greater prevalence of risk factors including hypertension, type 2 diabetes, smoking than the control group patients (p<0.001 in all the cases). The level of Lp(a) was significantly higher in the main group compared to control group: 35 [14; 67] mg/dl vs. 14 [5; 32] mg/dl, p<0,001. ROC analysis demonstrated that the level of Lp(a) ≥26 mg/dl was associated with LEAD (sensitivity 61%, specificity 70%). The prevalence of Lp(a) ≥26 mg/dl and LMW apo(a) phenotype were higher in the main group in comparison with the control group: 61% vs. 30% and 48% vs. 26% respectively (p<0.001 in the both cases). The odds ratio of LEAD in the presence of Lp(a) ≥26 mg/dl was 3.7 (95% confidence interval (CI), 2.6–5.1, p<0.001) and in the presence of LMW apo(a) phenotype was 2.6 (95% CI, 1.7–4.0, p<0.001). In logistic regression analysis adjusted for age, sex, hypertension, smoking, diabetes, both Lp(a) and LMW apo(a) phenotype were independent predictors of LEAD when included separately. The level of IgM autoantibodies to Lp(a) was significantly higher in the control group compared to the patients with LEAD (p=0.01). Concentration of IgG autoantibodies to Lp(a) and LDL in the plasma did not differ essentially in the both groups. *Conclusion.* The level of Lp(a) ≥26 mg/dl and LMW apo(a) phenotype are independent predictors of LEAD, whereas the contribution of autoantibodies to Lp(a) in LEAD development is controversial.

Атеросклероз артерий нижних конечностей является распространенным заболеванием: более 200 млн человек в мире и 40 млн в Европе страдают им [1]. У пациентов с периферическим атеросклерозом имеется высокий риск развития не только острой ишемии, ампутации и реваскуляризации артерий нижних конечностей [2, 3], но и других сердечно-сосудистых осложнений (ССО), в том числе инфаркта миокарда (ИМ), инсульта и сердечно-сосудистой смерти [4]. В 2001 г. программа PARTNERS показала, что периферический атеросклероз недооценивается врачами на всей территории США [5], и рекомендации Европейского общества кардиологов 2017 г. по диагностике и лечению периферического атеросклероза подчеркивают необходимость более ранней профилактики, диагностики и лечения периферического атеросклероза [6]. Лечение атеросклероза артерий нижних конечностей, в первую очередь, направлено на контроль факторов риска (ФР) для предотвращения ИМ, инсульта, сердечно-сосудистой смерти и сохранения конечности. Однако некоторые ФР периферического атеросклероза, одним из которых является липопротеид(а) [Лп(а)], до настоящего времени недооценивались.

Лп(а) состоит из частицы, подобной липопротеиду низкой плотности (ЛНП), в которой молекула апобелка В100 (apoB100) ковалентно связана одной дисульфидной связью с чрезвычайно полиморфной молекулой апобелка(а) [apo(a)], имеющей высокую степень гомологии с молекулой плазминогена [7]. Повышенная концентрация Лп(а) и наличие apo(a) с меньшей молекулярной массой [низкомолекулярного фенотипа apo(a)] являются ФР развития ишемической болезни сердца (ИБС)

и инсульта [8, 9]. Данные о роли Лп(а) и фенотипов apo(a) в возникновении периферического атеросклероза ограничены. По результатам проспективного исследования Dallas Heart Study, исходный уровень IgG аутоантител (аутоАТ) против окисленных ЛНП у 3 509 лиц был связан с развитием ССО в течение 10 лет [10]. Взаимосвязь уровня аутоАТ против Лп(а) с периферическим атеросклерозом не изучалась. Целью нашего исследования явилось изучение связи Лп(а), фенотипов apo(a) и аутоАТ против apoB100-содержащих липопротеидов со стенозирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей.

Материалы и методы

В исследование были включены 622 пациента, прошедших плановое обследование в отделе проблем атеросклероза ФГБУ «Национального медицинского исследовательского центра кардиологии» МЗ РФ. Пациенты были разделены на 2 группы: основную группу составили 284 пациента со стенозирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей, контрольную группу – 338 пациентов без гемодинамически значимого атеросклероза коронарных, сонных артерий, артерий нижних конечностей. У 214 (75%) пациентов со стенозирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей имелись клинические проявления перемежающейся хромоты, у остальных 70 (25%) – бессимптомный атеросклероз артерий нижних конечностей. У 73% пациентов основной группы диагностирована ИБС, среди которых 29% с клиническими признаками стенокардии напряжения I–II, а 33% – III–IV функционального класса. Стенозирующий (≥50%) атеросклероз сонных артерий

выявлен у 60% пациентов, ишемический инсульт в анамнезе имелся у 35 (12%).

Стенозирующий атеросклероз артерий нижних конечностей диагностировался на основании дуплексного сканирования и ультразвуковой доплерографии артерий нижних конечностей с определением лодыжечно-плечевого индекса и характеризовался наличием атеросклеротической бляшки, суживающей просвет хотя бы одной магистральной артерии нижних конечностей более 50%.

У всех пациентов в сыворотке крови определили уровни общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина (ХС) липопротеидов высокой плотности (ЛВП). Уровень ХС ЛНП рассчитывали по формуле Фридляльда:

$$\text{ХС ЛНП} = \text{ОХС} - \text{ХС ЛВП} - \text{ТГ}/2,2 \text{ (ммоль/л)}.$$

Кроме того, рассчитывали уровень скорректированного ХС ЛНП, учитывающего холестерин, входящий в Лп(а): $\text{ХС ЛНП}_{\text{корр}} = \text{ХС ЛНП} - 0,3 \times \text{Лп(а)}/38,7$ [11]. Концентрацию Лп(а) измеряли при помощи иммуноферментного анализа с использованием моноспецифических поликлональных антител против Лп(а) [12]. Метод был валидирован относительно коммерческих наборов (Immunozyum Lp(a) и TintElize™ Lp(a)) и контрольного препарата Лп(а) (Technoclone), одобренного Международной Федерацией клинической химии.

Фенотипирование апо(а) проводили методом электрофореза образцов сыворотки крови пациентов в полиакриламидном геле в денатурирующих условиях с последующим иммуноблоттингом с использованием моноспецифических поликлональных антител барана против Лп(а) человека [13]. Согласно принятой классификации, низкомолекулярным фенотипом апо(а) считали образцы, имеющие хотя бы одну полосу апо(а) с подвижностью S2 и более (молекулярная масса 580 кДа и менее), высокомолекулярным – только с подвижностью менее S2 (молекулярная масса свыше 580 кДа) [9, 14].

Концентрацию иммуноглобулинов (Ig) классов G и M определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) при помощи коммерческих наборов «Вектор Бест». Уровень специфических аутоАТ против Лп(а) определяли методом твердофазного ИФА согласно методике, использованной для определения аутоАТ к β_1 -адренорецептору [15], модифицированной для выявления аутоАТ к липопротеидам.

Описательная статистика непрерывных количественных переменных после анализа нормальности распределения представлена в виде среднего значения и стандартного отклонения при нормальном распределении данных или в виде медианы и значений 25-го и 75-го процентилей при распределении, отличном от нормального. Для определения нормальности распределения применяли тест Колмогорова–Смирнова. Аналитическую статистику выполняли с использованием критерия t Стьюдента для количественных данных с нормальным распределением

или теста Манна–Уитни для количественных данных с распределением, отличным от нормального. Для сравнения частотных показателей между группами использовали точный критерий Фишера. Для оценки статистической значимости связи изучаемых параметров с наличием стенозирующего атеросклероза артерий нижних конечностей в исследованных группах рассчитывали отношение шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ). При многофакторном анализе использовали метод логистической регрессии, в модель вводили ФР, продемонстрировавшие связь с развитием атеросклероза артерий нижних конечностей в однофакторном корреляционном анализе. При создании модели также учитывалось отсутствие внутренних корреляций между оцениваемыми параметрами. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Пороговые значения концентрации маркеров, определение их чувствительности и специфичности получены при построении кривых операционных характеристик (ROC-анализ).

Результаты

Исследуемая группа состояла из 386 мужчин и 236 женщин, средний возраст 61 ± 12 лет. Пациенты со стенозирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей были старше пациентов контрольной группы. В основной группе было больше мужчин, выше частота артериальной гипертензии, СД и курения. Частота ожирения в контрольной группе была выше, чем в основной (табл. 1).

В основной группе средний уровень ОХС, ТГ, ХС ЛВП, ХС ЛНП, ХС ЛНП_{корр.} был статистически значимо ниже, чем в контрольной группе (табл. 2), что объясняется более частым применением статинов у пациентов группы со стенозирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей по сравнению с пациентами без него: 90% против 23%, $p < 0,001$.

Концентрация Лп(а) у пациентов со стенозирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей была статистически значимо выше, чем в контрольной группе: 35 [14; 67] мг/дл против 14 [5; 32] мг/дл ($p < 0,001$).

Таблица 1. Общая характеристика обследованных пациентов

Показатель	Основная группа (n=284)	Контрольная группа (n=338)	p
Возраст, годы	66±9	56±12	<0,001
Мужчины	236 (83)	150 (44)	<0,001
Артериальная гипертензия	241 (85)	196 (58)	<0,001
Ожирение	65 (23)	128 (38)	<0,001
Сахарный диабет 2-го типа	81 (29)	49 (14)	<0,001
Курение	175 (62)	94 (28)	<0,001

Данные представлены как среднее арифметическое ± стандартное отклонение или абсолютное число больных (%).

Таблица 2. Липидный состав крови обследованных больных

Показатель	Основная группа	Контрольная группа	P
ОХС, ммоль/л	4,9±1,2	6,1±1,5	<0,001
ТГ, ммоль/л	1,8±1,2	2,0±1,0	0,003
ХС ЛВП, ммоль/л	1,2±0,4	1,3±0,4	0,003
ХС ЛНП, ммоль/л	2,9±1,2	3,9±1,3	<0,001
ХС ЛНПкорр., ммоль/л	2,5±1,2	3,7±1,3	<0,001

Данные представлены как среднее арифметическое ± стандартное отклонение. ОХС – общий холестерин; ТГ – триглицериды; ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; ХС ЛНПкорр. – холестерин липопротеидов низкой плотности, скорректированный по уровню холестерина липопротеида(а).

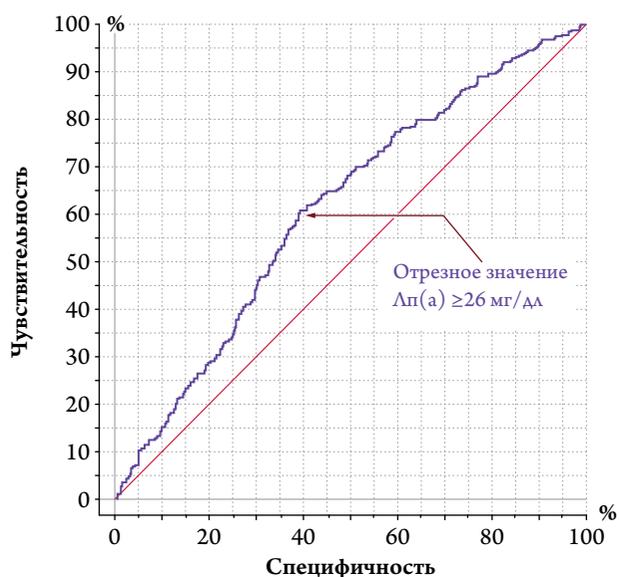


Рис. 1. Кривая операционных характеристик поиска концентрации Лп(а), предсказывающего наличие стенозирующего атеросклероза артерий нижних конечностей.

Площадь под кривой 0,69 при 95% ДИ от 0,65 до 0,72; $p < 0,001$. Лп(а) – липопротеид(а).

При построении кривых операционных характеристик концентрация Лп(а) ≥ 26 мг/дл была связана с наличием стенозирующего поражения артерий нижних конечностей с чувствительностью 61% и специфичностью 70% (рис. 1).

Уровень Лп(а) ≥ 26 мг/дл в основной группе выявлен чаще, чем в контрольной: 61% против 30%; $p < 0,001$ (рис. 2) и ассоциировался с наличием стенозирующего атеросклероза артерий нижних конечностей с ОШ 3,7 при 95% ДИ от 2,6 до 5,1; $p < 0,001$.

По результатам логистического регрессионного анализа повышенный уровень Лп(а) наряду с возрастом, полом, частотой артериальной гипертензии, курения, СД являлся независимым предиктором стенозирующего атеросклероза артерий нижних конечностей (табл. 3).

Таблица 3. Данные логистического регрессионного анализа риска развития стенозирующего атеросклероза артерий нижних конечностей

Показатель	ОШ	95% ДИ	p
Возраст	1,1	От 1,08 до 1,13	<0,001
Мужской пол	8,0	От 4,68 до 13,78	<0,001
Артериальная гипертензия	3,0	От 1,76 до 5,05	<0,001
Сахарный диабет 2-го типа	1,6	От 1,19 до 2,07	0,001
Курение	2,2	От 1,66 до 2,90	<0,001
Лп(а) ≥ 26 мг/дл	3,7	От 2,33 до 5,72	<0,001

ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; Лп(а) – липопротеид(а).

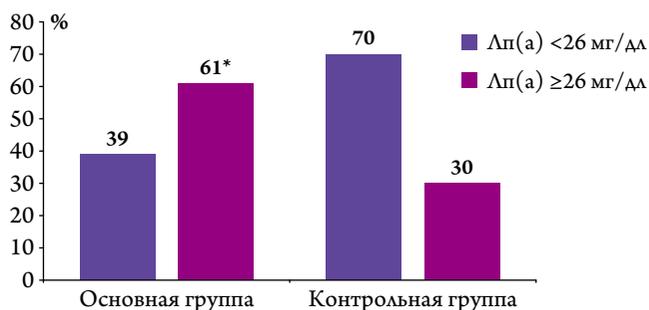


Рис. 2. Частота повышенного уровня Лп(а) в исследуемых группах.

Лп(а) – липопротеид(а).

* – $p < 0,001$ при сравнении с контрольной группой.

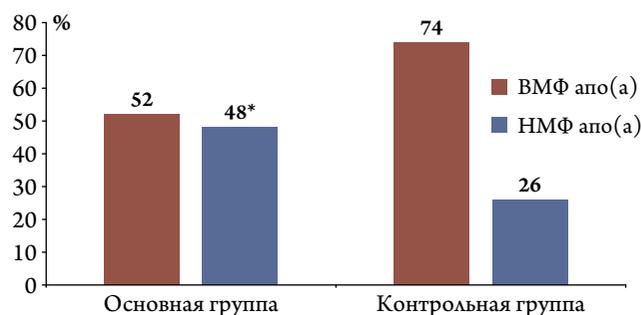


Рис. 3. Распределение фенотипов апо(а) в исследуемых группах.

ВМФ апо(а) – высокомолекулярный фенотип апобелка(а), НМФ апо(а) – низкомолекулярный фенотип апобелка(а).

* – $p < 0,001$ при сравнении с контрольной группой.

Фенотипирование апо(а) было выполнено у 389 пациентов. Низкомолекулярный фенотип апо(а) у пациентов со стенозирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей выявлен чаще, чем без него: 48 и 26% соответственно; $p < 0,001$ (рис. 3). Наличие низкомолекулярного фенотипа апо(а) ассоциировалось со стенозирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей с ОШ 2,6 (при 95% ДИ от 1,7 до 4,0; $p < 0,001$). При проведении логистического регрессионного анализа с включением в модель возраста, пола, артериальной гипертензии, СД,

Таблица 4. Уровень аутоАТ против апоВ100-содержащих липопротеидов у обследованных пациентов

Класс и специфичность аутоАТ	Уровень аутоАТ, опт. ед.		Р
	основная группа	контрольная группа	
IgG против Лп (а)	0,256±0,153	0,261±0,106	0,06
IgM против Лп (а)	0,098±0,049	0,109±0,040	0,01
IgG против ЛНП	0,449±0,223	0,476±0,182	0,09
IgM против ЛНП	0,142±0,055	0,140±0,040	0,7

Данные представлены как среднее ± стандартное отклонение. АутоАТ – аутоантитела; Лп (а) – липопротеид (а); IgG – иммуноглобулины класса G; IgM – иммуноглобулины класса M; опт. ед. – оптические единицы при длине волны 492 нм; ЛНП – липопротеиды низкой плотности.

курения и низкомолекулярного фенотипа апо(а), последний также наряду с этими показателями являлся независимым предиктором стенозирующего атеросклероза артерий нижних конечностей с ОШ 4,8 при 95% ДИ от 2,4 до 9,4 ($p < 0,001$). Учитывая связь между концентрацией Лп(а) и фенотипами апо(а), данные параметры не вводили одновременно.

Уровень аутоАТ против Лп(а), но не ЛНП, относящихся к IgM, в плазме крови был статистически значимо выше у пациентов контрольной группы по сравнению с больными со стенозирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей (табл. 4). При этом группы достоверно не различались по содержанию в плазме аутоАТ, относящихся к IgG и специфичных как к Лп(а), так и к ЛНП. При сочетанном повышении концентрации Лп(а) более 26 мг/дл и сниженном уровне аутоАТ против Лп(а) IgM ниже медианы (0,092 опт. ед.) частота стенозирующего атеросклероза артерий нижних конечностей существенно возрастала (ОШ 6,0 при 95% ДИ от 2,6 до 14,1; $p < 0,001$).

Корреляционный анализ показал достоверную связь между концентрацией аутоАТ против Лп(а), относящихся к IgM, и уровнем ОХС, ХС ЛНП, ХС ЛНПкорр. ($r=0,22$, $p=0,0005$; $r=0,28$, $p<0,0001$ и $r=0,27$, $p<0,0001$ соответственно), в то время как уровень аутоАТ против ЛНП, относящихся к классу IgM, был связан только с уровнем ХС ЛНП ($r=0,13$; $p=0,04$). Корреляционный анализ не показал связи между содержанием в крови аутоАТ против Лп(а) и ЛНП, принадлежащих к IgG и IgM, с ТГ, ХС ЛВП и Лп(а).

Обсуждение

Атеросклероз артерий нижних конечностей служит проявлением системного атеросклероза и связан с повышенным риском смерти от всех причин, смерти от ССО и нефатальных ишемических осложнений [6, 16]. В 1992 г. М. Н. Criqui и соавт. при обследовании 565 мужчин и женщин показали трехкратное увеличение общей смертно-

сти и шестикратное увеличение сердечно-сосудистой смертности в течение 10 лет у пациентов с периферическим атеросклерозом [17]. Прежде считалось, что ИБС и инсульт являются главными причинами ССО, однако в исследовании FOURIER получены иные данные [18]. У пациентов с атеросклерозом артерий нижних конечностей с клиническими проявлениями (3642, или 13%, из 27564 участников исследования) частота развития ССО (сердечно-сосудистая смерть, ИМ, инсульт, нестабильная стенокардия, потребовавшая госпитализации, коронарная реваскуляризация) в течение 2,5 года была статистически значимо выше, чем у пациентов с ИБС и цереброваскулярной болезнью, но без периферического атеросклероза: 17% против 12% ($p < 0,001$), несмотря на прием статинов высокой и умеренной интенсивности [18]. Поиск нового биомаркера, позволяющего прогнозировать риск развития атеросклероза артерий нижних конечностей, имеет большое клиническое значение.

В течение последних 30 лет проведены и опубликованы многочисленные исследования, доказавшие связь Лп(а) с ССЗ. По данным одного из крупнейших исследований Copenhagen City Heart Study ($n=8637$; 599 случаев ИМ), риск развития ИМ у пациентов с концентрацией Лп(а) от 30 до 76 мг/дл был в 1,6 раза выше, чем у пациентов с уровнем Лп(а) менее 5 мг/дл. При уровне Лп(а) от 77 до 117 мг/дл риск развития ИМ увеличился до 1,9, а при уровне Лп(а) более 117 мг/дл – до 2,6 [19]. В настоящее время доказана связь Лп(а), низкомолекулярного фенотипа апо(а) с ИБС [8, 9, 20].

В нашем исследовании показано, что уровень Лп(а) ≥ 26 мг/дл и низкомолекулярный фенотип апо(а) являются независимыми предикторами стенозирующего атеросклероза артерий нижних конечностей. Результаты нашего исследования сопоставимы с результатами исследования van F. Vucgen и соавт., показавшими, что у пациентов с концентрацией Лп(а) от 23 до 29 мг/дл периферический атеросклероз встречается в 3 раза чаще, чем у пациентов с уровнем Лп(а) в сыворотке менее 2 мг/дл. При более высоких концентрациях Лп(а) частота развития периферического атеросклероза возрастала [21]. В исследовании KORA F3 с участием 3157 лиц из общей популяции г. Аугсбург у 128 из них имелся атеросклероз артерий нижних конечностей со снижением лодыжечно-плечевого индекса $< 0,9$, уровень Лп(а) и частота низкомолекулярного фенотипа апо(а) у пациентов с атеросклерозом артерий нижних конечностей были выше, чем у лиц без такового, однако различия не достигли статистической значимости (26,1±29,6 мг/дл против 21,7±25,8 мг/дл, $p=0,07$; 27,6% против 2%, $p=0,14$), что, вероятнее всего, связано с небольшим числом больных с периферическим атеросклерозом, включенных в данное исследование [22]. По результатам исследования CAVASIC, концентрация

Лп(а) была статистически значимо выше в группе больных с перемежающейся хромотой (n=241), чем у пациентов (n=246), сопоставимых по возрасту и частоте развития СД, но без периферического атеросклероза (28,7±31,9 мг/дл против 19,5±23,1 мг/дл; p=0,006) [22]. Во Франции при обследовании 64 больных с периферическим атеросклерозом и 241 – контрольной группы, сопоставимых по возрасту и полу, показано, что уровень Лп(а) более 30 мг/дл ассоциируется с периферическим атеросклерозом с ОШ 2,3 [23]. По данным популяционного проспективного британского исследования EPIC, уровень Лп(а) ассоциировался с увеличением частоты возникновения периферического атеросклероза (относительный риск 1,37 при 95% ДИ от 1,25 до 1,50) [24]. По данным австрийского исследования, у 213 пациентов с периферическим атеросклерозом уровень Лп(а) и частота низкомолекулярного фенотипа апо(а) были выше, чем у 213 лиц контрольной группы (76 мг/дл против 47 мг/дл, p=0,003 и 41% против 26%, p=0,002 соответственно) [25]. Таким образом, в ряде исследований, как и в нашем, выявлена ассоциация между уровнем Лп(а), низкомолекулярным фенотипом апо(а) и тяжелым атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей, но в целом таких работ мало.

Атеросклероз считается хроническим воспалительным заболеванием с участием клеточного и гуморального иммунного ответа. В настоящее время активно изучаются лекарственные средства, оказывающие противовоспалительное и иммуномодулирующее действие, для лечения атеросклероза. Мы изучили связь циркулирующих в крови аутоАТ классов М и G, специфичных к апоВ100-содержащим липопротеидам. В нашем исследовании показано, что уровень IgM против Лп(а) у пациентов контрольной группы статистически значимо выше, чем у больных со стенозирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей. Это согласуется с результатами недавних исследований, по данным которых, аутоАТ к окисленным ЛНП класса IgM дают кардиопротективный эффект,

а IgG – проатерогенный [26, 27]. Подобные результаты получены также в исследовании, проведенном нами ранее, когда уровень IgM к Лп(а) у мужчин без поражения коронарных артерий был несколько выше, чем у пациентов с атеросклерозом коронарных артерий [28]. Мы не нашли взаимосвязи между уровнем IgG против Лп(а) и IgG и IgM против ЛНП со стенозирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей. В ранее проведенном исследовании с участием 97 мужчин выявлена связь между IgG к Лп(а) и атеросклерозом коронарных артерий, относительно пациентов с непораженными коронарными артериями [29]. По результатам последнего крупного проспективного исследования, уровень аутоАТ к окисленным липопротеидам статистически значимо различается в зависимости от пола, возраста и этнической принадлежности обследованных пациентов [10]. В нашем исследовании в контрольной группе было достоверно больше женщин, возможно, поэтому мы не наблюдали разницы в содержании в крови аутоАТ против Лп(а), относящихся к классу IgG.

Заключение

Концентрация липопротеида(а) более 26 мг/дл и низкомолекулярный фенотип апобелка(а) являются независимыми предикторами стенозирующего атеросклероза артерий нижних конечностей, тогда как вклад аутоантител против липопротеида(а) в патогенез атеросклероза артерий нижних конечностей сомнителен. Уровень липопротеида(а) устойчив к существующим лекарственным средствам, и вплоть до настоящего времени в клинической практике отсутствуют лекарственные препараты, позволяющие эффективно воздействовать на уровень липопротеида(а). Необходимы дальнейшие исследования для разработки новых фармакологических препаратов, снижающих уровень липопротеида(а), или клинические испытания специфического афереза липопротеида(а), позволяющих оценить влияние коррекции повышенной концентрации липопротеида(а) на риск развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Information about the author:

National Medical Research Center of Cardiology of MoH of Russian Federation, Moscow, Russia

Tmoyan Narek A. – PhD.

E-mail: ntmoyan@gmail.com

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Fowkes F.G., Rudan D., Rudan I. et al. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *Lancet* 2013;382 (9901):1329–1340. doi.org/10.1016/s0140–6736(13) 61249–0
2. Kumbhani D.J., Steg P.G., Cannon C.P. et al.; REACH Registry Investigators. Statin therapy and long-term adverse limb outcomes in patients with peripheral artery disease: insights from the REACH registry. *Eur Heart J* 2014;35 (41):2864–2872. doi.org/10.1093/eurheartj/ehu080
3. Jones W.S., Baumgartner I., Hiatt W.R. et al.; International Steering Committee and Investigators of the EUCLID Trial. Ticagrelor Compared With Clopidogrel in Patients With Prior Lower Extremity Revascularization for Peripheral Artery Disease. *Circulation* 2017;135 (3):241–250. doi.org/10.1161/circulationaha.116.025880
4. Gerhard-Herman M.D., Gornik H.L., Barrett C. et al. 2016 AHA/ACC Guideline on the Management of Patients With Lower Extremity Peripheral Artery Disease: A Report of the American

- College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2017;135 (12):e726–e779. doi.org/10.1161/cir.0000000000000471
5. Hirsch A. T., Criqui M. H., Treat-Jacobson D. et al. Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. *JAMA* 2001;286 (11):1317–1324. doi.org/10.1001/jama.286.11.1317
 6. Aboyans V., Ricco J.B., Bartelink M.E. L. et al.; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J* 2018;39 (9):763–816. doi.org/10.1093/eurheartj/ehx095
 7. Kronenberg F., Utermann G. Lipoprotein(a): Resurrected by genetics. *J Intern Med* 2013;273 (1):6–30. doi.org/10.1111/j.1365–2796.2012.02592.x
 8. Erqou S., Kaptoge S., Perry P.L. et al. Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and nonvascular mortality. *JAMA* 2009;302 (4):412–423. doi.org/10.1001/jama.2009.1063
 9. Erqou S., Thompson A., Di Angelantonio E. et al. Apolipoprotein(a) isoforms and the risk of vascular disease: systematic review of 40 studies involving 58,000 participants. *J Am Coll Cardiol* 2010;55 (19):2160–2167. doi.org/10.1016/j.jacc.2009.10.080
 10. Prasad A., Clopton P., Ayers C. et al. Relationship of Autoantibodies to MDA-LDL and ApoB-Immune Complexes to Sex, Ethnicity, Subclinical Atherosclerosis, and Cardiovascular Events. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2017;37 (6):1213–1221. doi.org/10.1161/atvbaha.117.309101
 11. Dahlen G. H. Incidence of Lp(a) among populations. In: Scanu A. M., editor. *Lipoprotein(a)*. New York: Academic Press 1990;151–173.
 12. Afanasieva O. I., Adamova I. Yu., Benevolenskaya G. F., Pokrovsky S. N. An immunoenzyme method for determining lipoprotein(a). *Bull Exp Biol Med* 1995;120 (10):398–401. Russian (Афанасьева О.И., Адамова И.Ю., Беневоленская Г.Ф., Покровский С.Н. Иммуноферментный метод определения липопротеида(a). *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины* 1995;120 (10):398–401). doi.org/10.1007/bf02444976
 13. Afanasieva O. I., Ezhov M. V., Afanasieva M. I. et al. Correlations of low molecular weight phenotype of apoprotein(a) and serum level of lipoprotein(a) with multifocal atherosclerosis in patients with coronary heart disease. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2010;6 (4):474–480. Russian (Афанасьева О.И., Ежов М.В., Афанасьева М.И. и др. Связь низкомолекулярного фенотипа апобелка(a) и концентрации липопротеида(a) с мультифокальным атеросклерозом у больных ишемической болезнью сердца. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2010;6 (4):474–480). doi.org/10.20996/1819-6446-2010-6-4-474-480
 14. Kraft H. G., Lingenhel A., Köchl S. et al. Apolipoprotein(a) kringle IV repeat number predicts risk for coronary heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16 (6):713–719. doi.org/10.1161/01.atv.16.6.713
 15. Afanasieva O. I., Klesareva Ye. A., Yefremov Ye. Ye. et al. The immunoenzyme analysis based on chimeric molecule and oligopeptide fragmentations to detect autoantibodies to β_1 -adrenergic receptor in patients with dilation cardiomyopathy. *Clin Lab Diagn J* 2013;4:24–27. Russian (Афанасьева О.И., Клесарева Е.А., Ефремов Е.Е. и др. Иммуноферментный метод на основе химерной молекулы и олигопептидных фрагментов для определения аутоантител к β_1 -адренорецептору у больных дилатационной кардиомиопатией. *Журн. клин. лаб. диагн.* 2013;4:24–27).
 16. Piepoli M. F., Hoes A. W., Agewall S. et al.; Authors/Task Force Members. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016;37 (29):2315–2381. doi.org/10.1093/eurheartj/ehw106
 17. Criqui M. H., Langer R. D., Fronek A. et al. Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease. *N Engl J Med* 1992;326 (6):381–386. doi.org/10.1056/nejm199202063260605
 18. Bonaca M. P., Nault P., Giugliano R. P. et al. Low-Density Lipoprotein Cholesterol Lowering With Evolocumab and Outcomes in Patients With Peripheral Artery Disease: Insights From the FOURIER Trial (Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk). *Circulation* 2018;137 (4):338–350. doi.org/10.1161/circulationaha.117.032235
 19. Kamstrup P. R., Tybjaerg-Hansen A., Steffensen R., Nordestgaard B. G. Genetically elevated lipoprotein(a) and increased risk of myocardial infarction. *JAMA* 2009;301 (22):2331–2339. doi.org/10.1001/jama.2009.801
 20. Ezhov M. V., Afanas'eva O. I., Benevolenskaia G. F. et al. Association of lipoprotein(a) and apolipoprotein(a) phenotypes with coronary and carotid atherosclerosis in CHD men. *Ter Arkh* 2000;72 (1):28–32. Russian (Ежов М.В., Афанасьева О.И., Беневоленская Г.Ф. и др. Связь липопротеида(a) и фенотипа апобелка(a) с атеросклерозом у мужчин с ишемической болезнью сердца. *Терапевтический архив* 2000;72 (1):28–32).
 21. van Buuren F., Sommer J. A., Kottmann T. et al. Extracardiac manifestation of elevated lipoprotein(a) levels-cumulative incidence of peripheral arterial disease and stenosis of the carotid artery. *Clin Res Cardiol Suppl* 2015;10:39–45. doi.org/10.1007/s11789-015-0069-x
 22. Laschkolnig A., Kollerits B., Lamina C. et al. Lipoprotein(a) concentrations, apolipoprotein(a) phenotypes, and peripheral arterial disease in three independent cohorts. *Cardiovasc Res* 2014;103 (1):28–36. doi.org/10.1093/cvr/cvu107
 23. Bérard A. M., Bedel A., Le Trequesser R. et al. Novel risk factors for premature peripheral arterial occlusive disease in non-diabetic patients: a case-control study. *PLoS One* 2013;8 (3):e37882. doi.org/10.1371/journal.pone.0037882
 24. Gurdasani D., Sjouke B., Tsimikas S. et al. Lipoprotein(a) and risk of coronary, cerebrovascular, and peripheral artery disease: the EPIC-Norfolk prospective population study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012;32 (12):3058–3065. doi.org/10.1161/atvbaha.112.255521
 25. 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. doi.org/10.1373/clinchem.2007.088013
 26. Kyaw T., Tipping P., Bobik A., Toh B. H. Protective role of natural IgM-producing B1a cells in atherosclerosis. *Trends Cardiovasc Med* 2012;22 (2):48–53. doi.org/10.1016/j.tcm.2012.06.011
 27. Kyaw T., Tay C., Khan A. et al. Conventional B2 B cell depletion ameliorates whereas its adoptive transfer aggravates atherosclerosis. *J Immunol* 2010;185 (7):4410–4419. doi.org/10.4049/jimmunol.1000033
 28. Afanasieva O. I., Pylaeva E. A., Klesareva E. A. et al. Lipoprotein(a), its autoantibodies, and circulating T lymphocyte subpopulations as independent risk factors for coronary artery atherosclerosis. *Ter Arkh* 2016;88 (9):31–38. Russian (Афанасьева О.И., Пылаева Е.А., Клесарева Е.А. и др. Липопротеид(a), аутоантитела к нему и циркулирующие субпопуляции Т-лимфоцитов как независимые факторы риска атеросклероза коронарных артерий. *Терапевтический архив* 2016;88 (9):31–38). doi.org/10.17116/terarkh201688931–38
 29. Afanas'eva O. I., Klesareva E. A., Levashev P. A. et al. Autoantibodies against lipoprotein(a) in patients with coronary heart disease. *Kardiologiia* 2014;54 (6):4–8. Russian (Афанасьева О.И., Клесарева Е.А., Левашев П.А. и др. Аутоантитела против липопротеида(a) у больных с ишемической болезнью сердца. *Кардиология* 2014;54 (6):4–8). doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2014.05.479

Поступила 23.03.18 (Received 23.03.28)