

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

## **ЛИПОПРОТЕИД(А), ПОЛИМОРФИЗМ АПОБЕЛКА(А) И АУТОАНТИТЕЛА ПРОТИВ ЛИПОПРОТЕИДА(А) ПРИ СТЕНОЗИРУЮЩЕМ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ СОННЫХ АРТЕРИЙ**

Ключевые слова: липопротеид(а); гиперлиппротеидемия(а); апобелок(а);  
аутоантитела; атеросклероз сонных артерий; ишемическая болезнь сердца.

*Ссылка для цитирования: Тмоян Н. А., Афанасьева О. И., Ежов М. В., Клесарева Е. А., Афанасьева М. И., Разова О. А., Балахонова Т. В., Покровский С. Н. Липопротеид(а), полиморфизм апобелка(а) и аутоантитела против липопротеида(а) при стенозирующем атеросклерозе сонных артерий. Кардиология. 2019;59(12):20–27.*

### **РЕЗЮМЕ**

*Цель исследования.* Изучение связи липопротеида(а) [Лп(а)], полиморфизма апобелка(а) [апо(а)] и аутоантител против Лп(а) со стенозирующим ( $\geq 50\%$ ) атеросклерозом сонных артерий (СА) у пациентов с документированной ишемической болезнью сердца (ИБС) или в ее отсутствие. *Материалы и методы.* В исследование были включены 785 пациентов в возрасте от 21 до 92 лет, имеющих данные инструментального исследования коронарных, СА и артерий нижних конечностей. Стенозирующий атеросклероз СА был выявлен у 447 пациентов, которые были разделены на 2 группы в зависимости от наличия ( $n=344$ ) или отсутствия ИБС ( $n=103$ ). Контрольную группу составили 338 пациентов без стенозирующего атеросклероза артерий трех бассейнов. В сыворотке крови пациентов проведено определение концентрации липидов, Лп(а), уровня циркулирующих аутоантител против Лп(а) и фенотипирование апо(а). *Результаты.* В группе со стенозирующим атеросклерозом СА по сравнению с контрольной группой было больше мужчин, старше средний возраст, выше частота развития артериальной гипертонии, сахарного диабета 2-го типа, курения, концентрация Лп(а) (медиана [интерквартильный интервал]: 30 [11; 63] против 14 [5; 30] мг/дл,  $p<0,01$ ). У пациентов со стенозирующим каротидным атеросклерозом уровень Лп(а) был выше при наличии ИБС, чем в ее отсутствие: 32 [12; 72] против 24 [8; 50] мг/дл соответственно ( $p=0,01$ ). Повышенный уровень Лп(а) ( $\geq 30$  мг/дл), наличие низкомолекулярного фенотипа апо(а) [НМФ апо(а)] ассоциировались со стенозирующим атеросклерозом СА с отношением шансов (ОШ) 2,9 (при 95% доверительном интервале (ДИ) от 2,1 до 4,0;  $p<0,01$ ) и 2,3 (при 95% ДИ от 1,6 до 3,4;  $p<0,01$ ) соответственно. По данным логистического регрессионного анализа, как повышенный уровень Лп(а), так и НМФ апо(а) продемонстрировали независимую связь со стенозирующим атеросклерозом СА у обследованных пациентов независимо от наличия ИБС. Уровень аутоантител против Лп(а), относящихся к иммуноглобулинам класса М (IgM), в сыворотке крови у пациентов контрольной группы был выше, чем у больных со стенозирующим атеросклерозом СА ( $p=0,02$ ). *Заключение.* Уровень Лп(а)  $\geq 30$  мг/дл и низкомолекулярный фенотип апобелка(а) являются предикторами стенозирующего атеросклероза СА независимо от наличия ИБС и других факторов риска, при этом выявлена обратная связь между уровнем аутоантител класса IgM против Лп(а) и тяжестью атеросклероза СА.

Tmoyan N. A., Afanasieva O. I., Ezhov M. V., Klesareva E. A.,  
Afanasieva M. I., Razova O. A., Balakhonova T. V., Pokrovsky S. N.  
National Medical Research Center for Cardiology, Moscow, Russia

## **LIPOPROTEIN(A) LEVEL, APOLIPROTEIN(A) POLYMORPHISM AND AUTOANTIBODIES AGAINST LIPOPROTEIN(A) IN PATIENTS WITH STENOTIC CAROTID ATHEROSCLEROSIS**

Keywords: lipoprotein(a); apolipoprotein(a); autoantibody; carotid atherosclerosis; coronary heart disease.

*For citation: Tmoyan N. A., Afanasieva O. I., Ezhov M. V., Klesareva E. A., Afanasieva M. I., Razova O. A., Balakhonova T. V., Pokrovsky S. N. Lipoprotein(a) Level, Apolipoprotein(a) Polymorphism and Autoantibodies Against Lipoprotein(a) in Patients with Stenotic Carotid Atherosclerosis. Kardiologiia. 2019;59(12):20–27.*

### **SUMMARY**

*Aim.* Comparative assessment of respiratory indicators according to multifunctional monitoring (PFM) with the recommended standard for a complete polysomnographic study and an assessment of the effect of blood pressure (BP) measurements in PFM on sleep quality. Trials on the association of Lp(a) and carotid atherosclerosis are limited. The aim of the study was to investigate the association of Lp(a), apolipoprotein(a) [apo(a)] polymorphism and autoantibodies to Lp(a) with stenotic ( $\geq 50\%$ ) carotid atherosclerosis in dependence on CHD presence. *Materials and methods.* The study included 785 patients at the age from 21 to 92 with data of instrumental

examination of coronary, carotid and lower limbs arteries. Stenotic carotid atherosclerosis was diagnosed in 447 patients who were divided into two groups depending on presence (n=344) or absence (n=103) of CHD. The control group comprised of 338 patients without stenotic atherosclerosis of coronary, carotid and lower limbs arteries. In the blood serum of patients levels of Lp(a), autoantibodies to Lp(a) were determined and also apo(a) phenotyping was conducted. *Results.* There were more males, higher average age and frequency of hypertension, type 2 diabetes mellitus, smoking, Lp(a) concentration (median [interquartile range]): 30 [11; 63] vs. 14 [5; 30] mg/dl,  $p < 0.01$ ) in the group with stenotic carotid atherosclerosis in comparison with control group. Besides, Lp(a) level was higher in CHD subgroup than in patients with stenotic carotid atherosclerosis without CHD: 32 [12; 72] vs. 24 [8; 50] mg/dl, respectively,  $p = 0.01$ . Elevated ( $\geq 30$  mg/dl) Lp(a) level, low molecular weight apolipoprotein(a) [(LMW apo(a)] phenotype were associated with stenotic carotid atherosclerosis (odds ratio (OR) 2.9; 95% confidence interval (CI) 2.1–4.0,  $p < 0.01$  and OR 2.3; 95% CI 1.6–3.4,  $p < 0.01$ , respectively). Logistic regression analysis showed independent association of elevated Lp(a) level and LMW apo(a) phenotype with stenotic carotid atherosclerosis both in the presence and absence of CHD. The level of IgM autoantibodies to Lp(a) was higher in control group than in patients with stenotic carotid atherosclerosis,  $p = 0.02$ . *Conclusion* The level of Lp(a)  $\geq 30$  mg/dl and low molecular weight phenotype of apo(a) are predictors of stenotic atherosclerosis CA, regardless of the presence of coronary heart disease and other risk factors, while a reverse relationship was found between the level of autoantibodies of the IgM class against Lp(a) and the severity of atherosclerosis CA.

**Information about the corresponding author:** Tmoyan Narek A. – researcher. E-mail: ntmoyan@gmail.com

**Л**ипопротеид(а) [Лп(а)] представляет собой сложный надмолекулярный комплекс, состоящий из подобной липопротеидам низкой плотности (ЛНП) частицы, в которой молекула апобелка В<sub>100</sub> ковалентно связана с молекулой уникального, полиморфного и гликозилированного апобелка(а) [апо(а)] одной дисульфидной связью. Концентрация Лп(а) генетически детерминирована, обусловлена геном LPA, варьирует от 0,1 до 300 мг/дл и более [1, 2]. Первичная структура повторяющихся кринглов доменов молекулы апо(а) имеет высокую, более 90%, степень гомологии с первичной структурой IV крингла молекулы плазминогена. Однако в отличие от плазминогена, апо(а) имеет множество изоформ за счет повторов (от 2 до 40) IV крингла 2-го типа (KIV<sub>2</sub>), что обеспечивает полиморфизм как самой молекулы апо(а), так и частицы Лп(а) [3]. При наличии у пациента хотя бы одной изоформы апо(а) с молекулярной массой 580 кДа и менее принято говорить о низкомолекулярном фенотипе апо(а) [НМФ апо(а)] [4].

Крупные эпидемиологические исследования, мета-анализы, исследования менделевской рандомизации доказали причинную роль Лп(а) в развитии инфаркта миокарда (ИМ) и ишемического инсульта [5–10]. Атеросклероз сонных артерий (СА) ассоциируется с увеличением риска развития как цереброваскулярных осложнений, так и ИМ и сердечно-сосудистой смерти [11]. В обзоре 17 исследований, включавших 11391 пациента с бессимптомными стенозами СА  $> 50\%$ , установлено, что в течение 5 лет наблюдения частота смерти от всех причин достигала 23,6% [12]. В общей популяции распространенность стенозирующего ( $\geq 50\%$ ) атеросклероза СА составляет 4,2%, а среди лиц старше 70 лет она выше и встречается у 12,5% мужчин и 6,9% женщин [13]. В ряде исследований установлена связь между уровнем Лп(а) и атеросклерозом СА [14, 15],

тогда как в других ее не было выявлено [16, 17]. Связь аутоантител против Лп(а) с атеросклерозом СА ранее не изучалась.

Цель исследования: изучение связи Лп(а), фенотипов апо(а) и аутоантител против Лп(а) со стенозирующим атеросклерозом СА у пациентов с документированной ишемической болезнью сердца (ИБС).

### Материалы и методы

В исследование были включены 785 пациентов, мужчины и женщины, старше 18 лет, имеющие результаты инструментального обследования трех сосудистых бассейнов: коронарных, сонных и артерий нижних конечностей. Стенозирующий ( $\geq 50\%$ ) атеросклероз СА выявлен у 447 пациентов, которые были разделены на 2 группы в зависимости от наличия ИБС: в группу с ИБС включены 344 пациента, в группу без ИБС – 103 пациента. Контрольную группу составили 338 пациентов без стенозирующего атеросклероза коронарных, сонных и артерий нижних конечностей. Критериями исключения являлись острый коронарный синдром, инфекционные и воспалительные заболевания в предшествующие 3 мес; хроническая болезнь почек IV–V стадии; системные заболевания соединительной ткани; выраженная дисфункция щитовидной железы (уровень тиреотропного гормона в 2 раза ниже или в 2 раза выше нормы); острый гепатит, цирроз печени; хроническая сердечная недостаточность III–IV функционального класса; применение лекарственных средств, влияющих на уровень Лп(а) (никотиновая кислота, ингибиторы пропротеиновой конвертазы субтилизин/кексинового 9-го типа).

Протокол исследования был одобрен этическим комитетом «НМИЦ кардиологии» Минздрава России. До включения в исследование у всех пациентов было получено письменное информированное согласие. Исследование было выполнено в соответствии

со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинкской декларации.

Ишемический инсульт перенес 91 пациент: 70 (20%) в подгруппе с ИБС и 21 (20%) в подгруппе без ИБС. ИМ в анамнезе имели 189 (55%) больных с ИБС. Реваскуляризация СА ранее проводилась 160 (36%) пациентам со стенозирующим атеросклерозом СА и клинической картиной ишемии головного мозга.

Стенозирующий атеросклероз СА диагностировался при наличии атеросклеротической бляшки, суживающей просвет хотя бы одной магистральной СА более 50% по диаметру, по данным дуплексного сканирования. ИБС считали доказанной при стенозировании как минимум одной магистральной коронарной артерии более 50% по диаметру по результатам ангиографии и при подтвержденной ишемии миокарда.

Концентрацию общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина (ХС) липопротеидов высокой плотности (ЛВП) определяли в сыворотке крови всех пациентов ферментативным колориметрическим методом на анализаторе Architect С-8000 («Abbott», США), концентрацию Лп(а) – методом иммуноферментного анализа [18]. Уровень ХС ЛНП рассчитывали по формуле Фридвальда [19], а скорректированный по уровню Лп(а) ХС ЛНП<sub>корр</sub> – по модифицированной формуле Фридвальда [20]:

$$ХС\ ЛНП_{корр} = ОХС - ХС\ ЛВП - ТГ/2,2 - 0,3 \times Лп(а)/38,7,$$

где ХС ЛНП<sub>корр</sub> – уровень ХС ЛНП, скорректированный по содержанию ХС в частицах Лп(а). Фенотипирование апо(а) проводили в сыворотке крови 512 пациентов методом электрофореза в полиакриламидном геле в денатурирующих условиях с последующим иммуноблоттингом с использованием моноспецифических поликлональных антител барана против Лп(а) человека

[21]. К НМФ апо(а) относили образцы, имеющие хотя бы одну полосу апо(а) в иммуноблоттинге с подвижностью S2 и более, что соответствует количеству повторов KIV222 и менее, к высокомолекулярному фенотипу апо(а) – с подвижностью менее S2 (количество повторов более 22) [4, 22]. Уровень специфических аутоантител против Лп(а) и ЛНП определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа в сыворотке крови 375 пациентов согласно ранее разработанной нами методике [23], модифицированной для выявления аутоантител к апоВ<sub>100</sub>-содержащим липопротеидам.

Данные представляли в виде медианы с указанием 25-го и 75-го перцентилей (Ме [Q1; Q3] или 95% доверительного интервала (ДИ), сравнение показателей выполняли с использованием тестов Манна–Уитни и Краскела–Уоллиса, а также точного критерия Фишера. Для оценки значимости связи изучаемых параметров с наличием атеросклероза использовали метод Спирмена, а также рассчитывали отношение шансов (ОШ) с 95% ДИ. Многофакторный анализ выполняли методом логистической регрессии, в модель вводили факторы риска, продемонстрировавшие связь со стенозирующим атеросклерозом СА при однофакторном корреляционном анализе, с учетом отсутствия внутренних корреляций между параметрами. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

В группестенозирующим атеросклерозом СА (n=447) по сравнению с контрольной группой (n=338) было больше мужчин, старше средний возраст, выше частота развития артериальной гипертензии, сахарного диабета 2-го типа, курения (см. табл. 1). Показатели липидного состава крови, такие как концентрация ОХС, ТГ, ХС ЛНП и ХС ЛНП<sub>корр</sub>

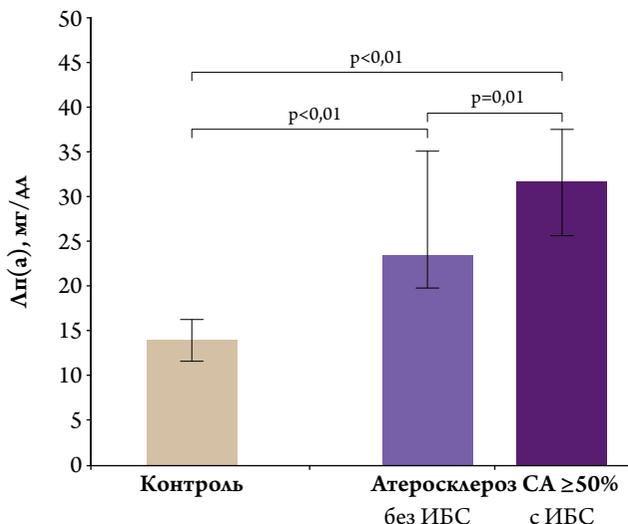
**Таблица 1.** Общая характеристика обследованных пациентов

Показатель	Стенозирующий атеросклероз СА (n=447)		Контрольная группа (n=338)
	ИБС (n=344)	без ИБС (n=103)	
Возраст, годы	68 [62; 76]**	65 [60; 72]**	57 [48; 64]
Мужчины	265 (77%)*	61 (59%)*	151 (45%)
АГ	305 (89%)*	86 (83%)*	195 (58%)
Курение	171 (50%)*	40 (39%)*	94 (28%)
СД 2-го типа	109 (32%)*	21 (20%)	49 (14%)
ОХС, ммоль/л	4,4 [3,7; 5,5]**	4,9 [4,1; 6,1]**	6,0 [5,1; 6,9]
ТГ, ммоль/л	1,4 [1,1; 1,9]**	1,6 [1,1; 2,2]*	1,8 [1,3; 2,4]
ХС ЛВП, ммоль/л	1,1 [1,0; 1,3]**	1,4 [1,2; 1,6]**	1,2 [1,1; 1,5]
ХС ЛНП, ммоль/л	2,5 [2,0; 3,4]**	2,6 [2,0; 3,4]**	3,9 [3,1; 4,7]
ХС ЛНП <sub>корр</sub> , ммоль/л	2,2 [1,6; 3,1]**	2,3 [1,8; 3,1]**	3,7 [2,8; 4,4]

Данные представлены в виде абсолютного числа больных (%) или медианы [25-й перцентиль; 75-й перцентиль]. СА – сонные артерии; ИБС – ишемическая болезнь сердца; АГ – артериальная гипертензия; СД – сахарный диабет; ОХС – общий холестерин; ТГ – триглицериды; ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; ХС ЛНП<sub>корр</sub> – холестерин липопротеидов низкой плотности, скорректированный по уровню липопротеида(а).

\* –  $p < 0,05$  при сравнении с подгруппой без ИБС, \*\* –  $p < 0,01$  при сравнении с контрольной группой, # –  $p < 0,05$  при сравнении с контрольной группой.

**Рисунок 1.** Концентрация липопротеида(а) у обследованных пациентов



Данные представлены в виде медианы и 95% доверительного интервала. Лп(а) – липопротеид(а); СА – сонные артерии; ИБС – ишемическая болезнь сердца.

были ниже у пациентов с гемодинамически значимым поражением СА. Терапия статинами проводилась у 92% больных со стенозирующим атеросклерозом СА и 23% лиц контрольной группы ( $p < 0,01$ ).

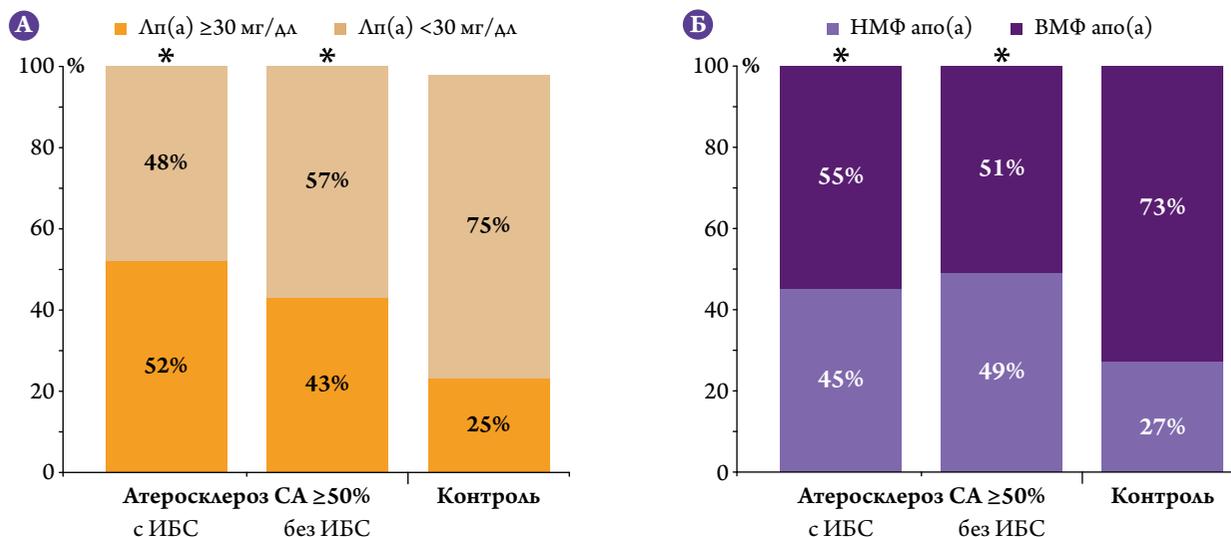
Концентрация Лп(а) у больных со стенозирующим поражением СА была значительно выше, чем у лиц контрольной группы: 30 [11; 63] и 14 [5; 30] мг/дл соответственно ( $p < 0,01$ ). Кроме того, уровень Лп(а) у больных со стенозирующим атеросклерозом СА и ИБС был статистически значимо выше, чем у пациентов без ИБС: 32 [12; 72] и 24 [8; 50] мг/дл соответственно ( $p = 0,01$ ; рис. 1).

Учитывая различия в терапии статинами, проводили сравнительный анализ концентрации Лп(а) в зависимости от такой терапии. В подгруппе больных со стенозирующим атеросклерозом сонных артерий, принимавших статины, концентрация Лп(а) составила 30 [10; 65] мг/дл, в подгруппе больных без приема статинов – 27 [15; 50] мг/дл ( $p = 0,9$ ). Аналогичный результат получен и среди лиц контрольной группы: 13 [5; 26] мг/дл у принимавших и 14 [6; 33] мг/дл у не принимавших статины ( $p = 0,9$ ).

Гиперлипопротеидемия(а) [концентрация Лп(а)  $\geq 30$  мг/дл] и НМФ апо(а) у больных со стенозирующим атеросклерозом СА встречались чаще, чем у лиц контрольной группы: 50% против 25% и 46% против 27%, соответственно, ( $p < 0,01$ ) в обоих случаях. ОШ стенозирующего атеросклероза СА составило 2,9 (при 95% ДИ от 2,1 до 4,0;  $p < 0,01$ ) при наличии у пациента гиперлипопротеидемии(а) и 2,3 (при 95% ДИ от 1,6 до 3,4;  $p < 0,01$ ) при наличии НМФ апо(а) по сравнению с пациентами с уровнем Лп(а) менее 30 мг/дл или высокомолекулярного фенотипа апо(а) соответственно. При этом у больных со стенозирующим каротидным атеросклерозом наличие ИБС достоверно не влияло как на частоту повышенного уровня Лп(а), так и на наличие НМФ апо(а) (рис. 2).

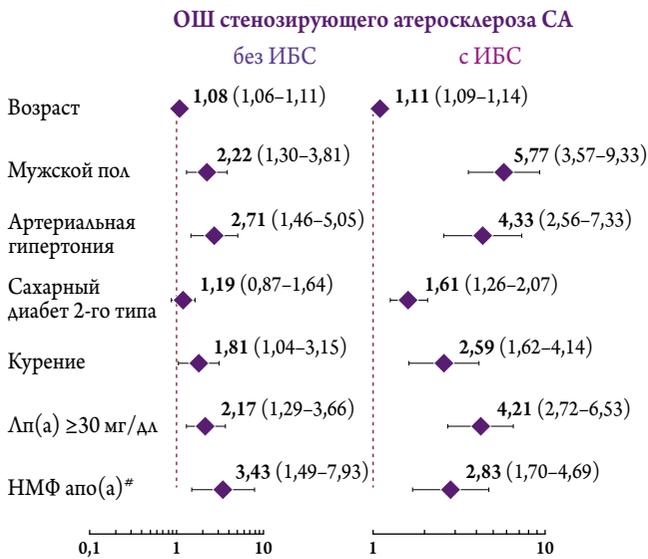
По результатам логистического регрессионного анализа с включением в модель возраста, пола, артериальной гипертензии, сахарного диабета 2-го типа, статуса курения, концентрации Лп(а) и фенотипов апо(а), повышенный уровень Лп(а) и НМФ апо(а) сохраняли свою независимую связь с наличием стенозирующего атеросклероза СА (рис. 3).

**Рисунок 2.** Распределение повышенного уровня липопротеида(а) (А) и фенотипов апобелка(а) (Б) в исследуемых группах



\* –  $p < 0,01$  при сравнении с контрольной группой. СА – сонные артерии; ИБС – ишемическая болезнь сердца; Лп(а) – липопротеид(а); НМФ апо(а) – низкомолекулярный фенотип апобелка(а); ВМФ апо(а) – высокомолекулярный фенотип апобелка(а).

**Рисунок 3.** Результаты логистического регрессионного анализа связи факторов риска атеросклероза с наличием стенозирующего атеросклероза сонных артерий



<sup>#</sup> – уровень Лп(а) и НМФ апо(а), вводились в модель попеременно, с учетом взаимосвязи между концентрацией Лп(а) и фенотипами апо(а). ОШ – отношение шансов; СА – сонные артерии; ИБС – ишемическая болезнь сердца; НМФ – низкомолекулярный фенотип; апо(а) – апобелок(а); ЛП(а) – липопротеид(а).

Уровень аутоантител IgM против Лп(а) у пациентов контрольной группы был статистически значимо выше, чем у больных с гемодинамически значимым поражением СА: 104 [80; 128] против 90 [71; 116] лабораторных единиц (лаб. ед.) соответственно ( $p=0,02$ ). При сочетании гиперлипопротеидемии(а) и уровня IgM аутоантител против Лп(а) ниже медианы (93 лаб. ед.) частота стенозирующего атеросклероза СА существенно возрастала (ОШ 5,5 при 95% ДИ от 2,2 до 14,0;  $p<0,01$ ). При этом мы не выявили различий между подгруппами пациентов с тяжелым атеросклерозом СА в зависимости от наличия ИБС. Достоверных различий по уровню аутоантител против Лп(а), принадлежащих к иммуноглобулинам класса G, между пациентами различных групп не обнаружено.

### Обсуждение

В данной работе гиперлипопротеидемия(а) выявлена у 309 (39%) из 785 лиц, что сопоставимо с результатами проведенного в США исследования с участием более 530 тыс. человек, в котором концентрация Лп(а) свыше 30 мг/дл встречалась у 35% участников из одной популяции [24]. Нами показано, что у больных со стенозирующим атеросклерозом СА частота повышенного уровня Лп(а) была больше и составила 50%, что согласуется с результатами, полученными в наших предыдущих исследованиях, – 40% у пациентов с коронарным

атеросклерозом [25] и 54% у больных со стенозирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей [26]. Таким образом, в трех различных исследованиях нами подтверждена прямая связь Лп(а) с атеросклерозом различных сосудистых бассейнов. Более низкие показатели липидного состава крови у пациентов со стенозирующим атеросклерозом СА при сравнении с лицами контрольной группы объясняются более частым применением статинов. Накопленные к настоящему времени данные свидетельствуют, что применение статинов может повышать концентрацию Лп(а) на 10–20% [27]. По результатам нашего исследования, при разделении пациентов на подгруппы в зависимости от приема статинов различий по уровню Лп(а) не выявлено.

Нами обнаружена независимая связь между повышенным уровнем Лп(а) и стенозирующим атеросклерозом СА. Кроме концентрации Лп(а) мы определили фенотипы апо(а), вносящие вклад в атерогенность Лп(а). Показано, что НМФ апо(а) является независимым фактором риска развития стенозирующего атеросклероза СА. Сходные результаты получены в проведенном во Франции ретроспективном исследовании 196 пациентов, перенесших ишемический инсульт. Было показано, что концентрация Лп(а) у пациентов со стенозирующим атеросклерозом СА (73 мг/дл) значительно выше, чем у пациентов как без атеросклеротических изменений СА (26 мг/дл), так и без стенозирующего атеросклероза СА (44 мг/дл;  $p<0,01$  в обоих случаях) [14]. Исследование, проведенное в Южной Корее, с участием 1012 пациентов, перенесших ишемический инсульт или транзиторную ишемическую атаку, продемонстрировало, что концентрация Лп(а) у пациентов со стенозирующим атеросклерозом СА выше, чем у пациентов контрольной группы (32 мг/дл против 25 мг/дл;  $p<0,001$ ) [28]. Уровень Лп(а) 50 мг/дл и более являлся независимым предиктором прогрессирования атеросклероза СА по данным магнитно-резонансной томографии, несмотря на интенсивную липидснижающую терапию с достижением уровня ХС ЛНП  $<70$  мг/дл при дополнительном анализе исследования AIM-HIGH, включавшем двухлетнее наблюдение 152 пациентов [15]. В России в двух исследованиях у 135 и 38 пациентов показана связь Лп(а) с выраженностью атеросклероза СА по данным дуплексного сканирования [29, 30].

Ряд исследований не выявил связи между уровнем Лп(а) и атеросклерозом СА, что может объясняться как небольшим количеством наблюдений, так и наличием другого мощного фактора риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), например семейной гиперхолестеринемии. В исследовании с участием 263 мужчин с ИБС, выполненном в Австралии, не выяв-

лено связи между концентрацией Лп(а), полиморфизмом апо(а) и наличием атеросклеротических бляшек в СА [17]. В Голландии также не выявлено связи между Лп(а) и атеросклеротическими бляшками в СА у 191 пациента с семейной гиперхолестеринемией, получавших терапию статинами (50% мужчин, средний возраст  $48 \pm 15$  лет) [16].

В нашем исследовании концентрация Лп(а) у больных с ИБС и стенозирующим атеросклерозом СА была статистически значимо выше, чем у пациентов без ИБС. Это позволяет предположить, что чем выше уровень Лп(а), тем тяжелее проявления атеросклероза. В исследовании, проведенном в Южной Корее с включением 757 пациентов с ИБС, также выявлена ассоциация между концентрацией Лп(а) и стенозирующим атеросклерозом СА ( $p < 0,01$  при сравнении с лицами с атеросклеротическими бляшками СА со стенозами менее 50%) [31].

В последние годы накоплен большой массив данных, свидетельствующих об активном участии воспаления в развитии и прогрессировании атеросклероза, при этом важную роль играет как гуморальный, так и клеточный, врожденный и приобретенный иммунитет [32, 33]. Наше исследование оценивало вклад Лп(а) как возможного аутоантигена в развитии стенозирующего атеросклероза СА, для чего был определен уровень циркулирующих аутоантител против Лп(а). Взаимосвязь аутоантител, специфичных к Лп(а), с атеросклерозом СА не изучалась. Наличие более высокого уровня специфических IgM аутоантител против Лп(а) у пациентов без гемодинамически значимого атеросклероза по сравнению с больными со стенозирующим поражением СА согласуется с результатами австралийского исследования, показавшего, что IgM аутоантитела к окисленным ЛНП дают кардиопротективный эффект [34]. В 15-летнем проспективном исследовании показано, что более высокий уровень IgM аутоантител против ЛНП, модифицированных малоновым диальдегидом (МДА-ЛНП), ассоциирован с низким риском развития острого коронарного синдрома (относительный риск – ОР 0,79 при 95% ДИ от 0,66 до 0,95;  $p = 0,01$ ) и вновь зарегистрированных ССЗ (ОР 0,69 при 95% ДИ от 0,50 до 0,94;  $p = 0,02$ ) [35]. Согласно данным другого проспективного исследования уровень IgG аутоантител против МДА-ЛНП независимо связан с временем развития сердечно-сосудистых осложнений (ОР 1,76 при 95% ДИ от 1,16 до 2,72;  $p < 0,01$  при сравнении четвертого квартиля с первым) при медиане наблюдения 10,5 года [36].

Необходимо отметить, что не выявлена связь между аутоантителами и ССЗ в ряде более ранних клинических исследований, в том числе крупном исследовании, проведенном в США, в котором у 2471 пациента нали-

чие аутоантител классов IgM и IgG против МДА-ЛНП не было связано с ИБС [37].

Совокупность имеющихся данных позволяет предположить, что повышенный уровень аутоантител класса IgG напрямую связан с частотой развития ССЗ, в то время как повышенный уровень аутоантител класса IgM способен давать кардиопротективный эффект. Механизмы такого эффекта аутоантител класса IgM активно изучаются и очевидно связаны с их способностью выведения из кровотока возможных аутоантигенов, в частности, Лп(а) [38–40]. Изучение иммуновоспалительных механизмов действия Лп(а), как генетически детерминированного фактора атеросклероза, является перспективным направлением современной клинической науки [27, 41].

Нами не выявлено взаимосвязей между уровнем IgG против Лп(а) и стенозирующим атеросклерозом СА. В данной работе в контрольной группе женщин было больше, а группа со стенозирующим атеросклерозом СА в основном состояла из мужчин. У 3509 лиц из Dallas Heart Study показано, что уровень аутоантител значительно различается в зависимости от пола [36], что может являться причиной отсутствия связи между уровнем аутоантител класса IgG и наличием стенозирующего атеросклероза СА.

Известно, что аутоиммунные заболевания и хроническое воспаление способствуют развитию ССЗ атеросклеротического генеза [42, 43]. В исследовании CANTOS с участием более 10 тыс. пациентов применение канакинумаба 150 мг каждые 3 мес подкожно (моноклональное антитело против интерлейкина-1 $\beta$ ) у больных с ИМ в анамнезе и повышенным уровнем С-реактивного белка ( $\geq 2$  мг/л) снизило риск развития таких осложнений, как нефатальный ИМ, нефатальный инсульт, сердечно-сосудистая смерть на 15% по сравнению с плацебо ( $p = 0,02$ ), не влияя при этом на уровень липидов, что доказывает важную роль воспаления в развитии ССЗ [44]. Исследование CANTOS подтвердило гипотезу о воспалительной природе ССЗ.

Возрастающий интерес к изучению роли гуморальных и клеточных звеньев иммунитета в развитии атеросклероза и сопутствующих осложнений, как и поиск новых диагностических методов и терапевтических подходов воздействия на воспаление применительно к атеросклерозу, свидетельствует о перспективности полученных результатов для повышения эффективности профилактики и лечения ССЗ [45, 46].

## **Заключение**

Основные результаты данной работы заключаются в том, что показана независимая связь гиперлипотеидемии(а) и наличия у пациента низкомолекулярного фенотипа апобелка(а) со стенозирующим

атеросклерозом сонных артерий как при наличии ишемической болезни сердца, так и в ее отсутствие. Более низкий уровень аутоантител класса IgM, специфичных к Лп(а), ассоциируется с наличием стенозирующего атеросклероза сонных артерий, особенно на фоне гиперлиппротеидемии(а). Значение концентрации

Лп(а) как независимого фактора риска возникновения и развития атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний должно приниматься во внимание при разработке алгоритмов по ведению данных пациентов.

*Конфликт интересов: отсутствует.*

#### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Langsted A, Kamstrup PR, Nordestgaard BG. Lipoprotein(a): Fasting and nonfasting levels, inflammation, and cardiovascular risk. *Atherosclerosis*. 2014;234(1):95–101. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.01.049
- Kronenberg F. Lipoprotein(a) in various conditions: To keep a sense of proportions. *Atherosclerosis*. 2014;234(1):249–51. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.01.054
- Kronenberg F, Utermann G. Lipoprotein(a): resurrected by genetics. *Journal of Internal Medicine*. 2013;273(1):6–30. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2012.02592.x
- Erqou S, Thompson A, Di Angelantonio E, Saleheen D, Kaptoge S, Marcovina S et al. Apolipoprotein(a) Isoforms and the Risk of Vascular Disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55(19):2160–7. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.10.080
- Kamstrup PR. Genetically Elevated Lipoprotein(a) and Increased Risk of Myocardial Infarction. *JAMA*. 2009;301(22):2331–9. DOI: 10.1001/jama.2009.801
- Erqou S, Kaptoge S, Perry PL, Di Angelantonio E, Thompson A, White IR et al. Lipoprotein(a) Concentration and the Risk of Coronary Heart Disease, Stroke, and Nonvascular Mortality. *JAMA*. 2009;302(4):412–23. DOI: 10.1001/jama.2009.1063
- Tsimikas S, Mallat Z, Talmud PJ, Kastelein JJP, Wareham NJ, Sandhu MS et al. Oxidation-Specific Biomarkers, Lipoprotein(a), and Risk of Fatal and Nonfatal Coronary Events. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;56(12):946–55. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.04.048
- Kiechl S, Willeit J, Mayr M, Viehweider B, Oberhollenzer M, Kronenberg F et al. Oxidized Phospholipids, Lipoprotein(a), Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 Activity, and 10-Year Cardiovascular Outcomes: Prospective Results From the Bruneck Study. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2007;27(8):1788–95. DOI: 10.1161/ATVBAHA.107.145805
- Beheshtian A, Shitole SG, Segal AZ, Leifer D, Tracy RP, Rader DJ et al. Lipoprotein(a) level, apolipoprotein(a) size, and risk of unexplained ischemic stroke in young and middle-aged adults. *Atherosclerosis*. 2016;253:47–53. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.08.013
- Nave AH, Lange KS, Leonards CO, Siegerink B, Doehner W, Landmesser U et al. Lipoprotein(a) as a risk factor for ischemic stroke: A meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2015;242(2):496–503. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.08.021
- Belcaro G. Carotid and femoral ultrasound morphology screening and cardiovascular events in low risk subjects: a 10-year follow-up study (the CAFES-CAVE study). *Atherosclerosis*. 2001;156(2):379–87. DOI: 10.1016/S0021-9150(00)00665-1
- Giannopoulos A, Kakkos S, Abbott A, Naylor AR, Richards T, Mikhailidis DP et al. Long-term Mortality in Patients with Asymptomatic Carotid Stenosis: Implications for Statin Therapy. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2015;50(5):573–82. DOI: 10.1016/j.ejvs.2015.06.115
- de Weerd M, Greving JP, de Jong AWF, Buskens E, Bots ML. Prevalence of Asymptomatic Carotid Artery Stenosis According to Age and Sex: Systematic Review and Meta-regression Analysis. *Stroke*. 2009;40(4):1105–13. DOI: 10.1161/STROKEAHA.108.532218
- Nasr N, Ruidavets JB, Farghali A, Guidolin B, Perret B, Larrue V. Lipoprotein(a) and Carotid Atherosclerosis in Young Patients With Stroke. *Stroke*. 2011;42(12):3616–8. DOI: 10.1161/STROKEAHA.111.624684
- Hippe DS, Phan BAP, Sun J, Isquith DA, O'Brien KD, Crouse JR et al. Lp(a) (Lipoprotein(a)) Levels Predict Progression of Carotid Atherosclerosis in Subjects With Atherosclerotic Cardiovascular Disease on Intensive Lipid Therapy: An Analysis of the AIM-HIGH (Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome With Low HDL/High Triglycerides: Impact on Global Health Outcomes) Carotid Magnetic Resonance Imaging Substudy—Brief Report. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2018;38(3):673–8. DOI: 10.1161/ATVBAHA.117.310368
- Bos S, Duvekot MHC, Touw-Blommesteijn AC, Verhoeven AJM, Mulder MT, Watts GF et al. Lipoprotein(a) levels are not associated with carotid plaques and carotid intima media thickness in statin-treated patients with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2015;242(1):226–9. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.07.024
- Ooi EMM, Ellis KL, Barrett PHughR, Watts GF, Hung J, Beilby JP et al. Lipoprotein(a) and apolipoprotein(a) isoform size: Associations with angiographic extent and severity of coronary artery disease, and carotid artery plaque. *Atherosclerosis*. 2018;275:232–8. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.863
- Afanas'eva O.I., Adamova I.Yu., Benevolenskaya G.F., Pokrovsky S.N. An immunoenzyme method for determining lipoprotein(a). *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 1995;120(10):398–401. [Russian: Афанасьева О.И., Адамова И.Ю., Беневоленская Г.Ф., Покровский С.Н. Иммуноферментный метод определения липопропротеида(а). Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1995;120(10):398–401]
- Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clinical Chemistry*. 1972;18(6):499–502. PMID: 4337382
- Dahlén GH. Incidence of Lp(a) lipoprotein among populations. In: Scanu AM (ed). *Lipoprotein(a)*. San Diego: Academic Press;1990.
- Afanas'eva O.I., Ezhov M.V., Afanas'eva M.I., Safarova M.S., Berestetskaya Yu.V., Pokrovsky S.N. 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):474–80. [Russian: Афанасьева О.И., Ежов М.В., Афанасьева М.И., Сафарова М.С., Берестецкая Ю.В., Покровский С.Н. Связь низкомолекулярного фенотипа апобелка(а) и концентрации липопропротеида(а) с мультифокальным атеросклерозом у больных ишемической болезнью сердца. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2010;6(4):474–80]. DOI: 10.20996/1819-6446-2010-6-4-474-480
- Kraft HG, Lingenhel A, Köchl S, Hoppichler F, Kronenberg F, Abe A et al. Apolipoprotein(a) Kringle IV Repeat Number Predicts Risk for Coronary Heart Disease. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 1996;16(6):713–9. DOI: 10.1161/01.ATV.16.6.713
- Afanas'eva O.I., Klesaryeva E.A., Efremov E.E., Sidorova M.V., Beshpalova J.D., Levashov P.A. et al. The immune-enzyme analysis based on chimeric molecule and oligopeptide fragmentations to detect autoantibodies to  $\beta_1$ -adrenergic receptor in patients with dilation cardiomyopathy. *Russian Clinical Laboratory Diagnostics*. 2013;4:24–7. [Russian: Афанасьева О.И., Клесарева Е.А.,

- Ефремов Е.Е., Сидорова М.В., Беспалова Ж.Д., Левашов П.А. и др. Иммуноферментный метод на основе химерной молекулы и олигопептидных фрагментов для определения аутоантитела к  $\beta_1$ -адренорецептору у больных дилатационной кардиомиопатией. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2013;4:24-7]
24. Varvel S, McConnell JP, Tsimikas S. Prevalence of Elevated Lp(a) Mass Levels and Patient Thresholds in 532 359 Patients in the United States. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2016;36(11):2239–45. DOI: 10.1161/ATVBAHA.116.308011
  25. Ezhov M.V., Afanas'eva O.I., Benevolenskaia G.F., Savchenko A.P., Balakhonova T.V., Liakishev A.A. et al. Association of lipoprotein(a) and apolipoprotein(a) phenotypes with coronary and carotid atherosclerosis in CHD men. *Therapeutic Archive*. 2000;72(1):28–32. [Russian: Ежов М.В., Афанасьева О.И., Беневоленская Г.Ф., Савченко А.П., Балахонова Т.В., Лякишев А.А., Покровский С.Н. Связь липопротеида(а) и фенотипа апобелка(а) с атеросклерозом у мужчин с ишемической болезнью сердца. *Терапевтический архив*. 2000;72(1):28–32]
  26. Тмоян N.A., Ezhov M.V., Afanas'eva O.I., Klesareva E.A., Razova O.A., Kukharchuk V.V. et al. The association of lipoprotein(a) and apolipoprotein(a) phenotypes with peripheral artery disease. *Therapeutic Archive*. 2018;90(9):31–6. [Russian: Тмоян Н.А., Ежов М.В., Афанасьева О.И., Клесарева Е.А., Разова О.А., Кухарчук В.В. и др. Связь липопротеида(а) и фенотипов апобелка(а) со стенозирующим атеросклерозом периферических артерий. *Терапевтический архив*. 2018;90(9):31–6]. DOI: 10.26442/terarkh201890931-36
  27. Tsimikas S. A Test in Context: Lipoprotein(a): Diagnosis, Prognosis, Controversies, and Emerging Therapies. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;69(6):692–711. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.11.042
  28. Kim BS, Jung HS, Bang OY, Chung CS, Lee KH, Kim GM. Elevated serum lipoprotein(a) as a potential predictor for combined intracranial and extracranial artery stenosis in patients with ischemic stroke. *Atherosclerosis*. 2010;212(2):682–8. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.07.007
  29. Afanas'eva O.I., Ezhov M.V., Safarova M.S., Afanas'eva M.I., Adamova I.Yu., Pokrovsky S.N. Lipoprotein(a) polymorphism as a risk factor of coronary and carotid atherosclerosis and its complications in women. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2010;9(6):10–6. [Russian: Афанасьева О.И., Ежов М.В., Сафарова М.С., Афанасьева М.И., Адамова И.Ю., Покровский С.Н. Полиморфизм липопротеида(а) как фактор риска коронарного и каротидного атеросклероза и его осложнений у женщин. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2010;9(6):10–6]
  30. Baidina T.V., Danilova M.A., Mishlanov V.Yu. Lipoprotein(a) in patients with carotid atherosclerosis. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2018;118(8):82–4. [Russian: Байдина Т.В., Данилова М.А., Мишланов В.Ю. Липопротеин(а) у больных с каротидным атеросклерозом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118(8):82–4]. DOI: 10.17116/jnevro201811808182
  31. Kim SJ, Song P, Park JH, Lee YT, Kim WS, Park YG et al. Biomarkers of Asymptomatic Carotid Stenosis in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting. *Stroke*. 2011;42(3):734–9. DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.595546
  32. Libby P, Loscalzo J, Ridker PM, Farkouh ME, Hsue PY, Fuster V et al. Inflammation, Immunity, and Infection in Atherothrombosis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;72(17):2071–81. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.08.1043
  33. Iseme RA, McEvoy M, Kelly B, Agnew L, Walker FR, Handley T et al. A role for autoantibodies in atherogenesis. *Cardiovascular Research*. 2017;113(10):1102–12. DOI: 10.1093/cvr/cvx112
  34. Kyaw T, Tipping P, Bobik A, Toh B-H. Protective Role of Natural IgM-Producing B1a Cells in Atherosclerosis. *Trends in Cardiovascular Medicine*. 2012;22(2):48–53. DOI: 10.1016/j.tcm.2012.06.011
  35. Tsimikas S, Willeit P, Willeit J, Santer P, Mayr M, Xu Q et al. Oxidation-Specific Biomarkers, Prospective 15-Year Cardiovascular and Stroke Outcomes, and Net Reclassification of Cardiovascular Events. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60(21):2218–29. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.08.979
  36. Prasad A, Clopton P, Ayers C, Khera A, de Lemos JA, Witztum JL et al. Relationship of Autoantibodies to MDA-LDL and ApoB-Immune Complexes to Sex, Ethnicity, Subclinical Atherosclerosis, and Cardiovascular Events. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2017;37(6):1213–21. DOI: 10.1161/ATVBAHA.117.309101
  37. Ravandi A, Boekholdt SM, Mallat Z, Talmud PJ, Kastelein JJP, Wareham NJ et al. Relationship of IgG and IgM autoantibodies and immune complexes to oxidized LDL with markers of oxidation and inflammation and cardiovascular events: results from the EPIC-Norfolk Study. *Journal of Lipid Research*. 2011;52(10):1829–36. DOI: 10.1194/jlr.M015776
  38. Tsiantoulas D, Perkmann T, Afonyushkin T, Mangold A, Prohaska TA, Papac-Milicevic N et al. Circulating microparticles carry oxidation-specific epitopes and are recognized by natural IgM antibodies. *Journal of Lipid Research*. 2015;56(2):440–8. DOI: 10.1194/jlr.P054569
  39. Rahman M, Sing S, Golabkesh Z, Fiskesund R, Gustafsson T, Jogestrand T et al. IgM antibodies against malondialdehyde and phosphorylcholine are together strong protection markers for atherosclerosis in systemic lupus erythematosus: Regulation and underlying mechanisms. *Clinical Immunology*. 2016;166–167:27–37. DOI: 10.1016/j.clim.2016.04.007
  40. Afanas'eva O.I., Pylaeva E.A., Klesareva E.A., Potekhina A.V., Provatorov S.I., Afanas'eva M.I. et al. Lipoprotein(a), its autoantibodies, and circulating T lymphocyte subpopulations as independent risk factors for coronary artery atherosclerosis. *Therapeutic Archive*. 2016;88(9):31–8. [Russian: Афанасьева О.И., Пылаева Е.А., Клесарева Е.А., Потехина А.В., Проваторов С.И., Афанасьева М.И. и др. Липопротеид(а), аутоантитела к нему и циркулирующие субпопуляции Т-лимфоцитов как независимые факторы риска атеросклероза коронарных артерий. *Терапевтический архив*. 2016;88(9):31–8]. DOI: 10.17116/terarkh201688931-38
  41. Ali L, Schnitzler JG, Kroon J. Metabolism: The road to inflammation and atherosclerosis. *Current Opinion in Lipidology*. 2018;29(6):474–80. DOI: 10.1097/MOL.0000000000000550
  42. Viola J, Soehnlein O. Atherosclerosis – A matter of unresolved inflammation. *Seminars in Immunology*. 2015;27(3):184–93. DOI: 10.1016/j.smim.2015.03.013
  43. Escárcega RO, Lipinski MJ, García-Carrasco M, Mendoza-Pinto C, Galvez-Romero JL, Cervera R. Inflammation and atherosclerosis: Cardiovascular evaluation in patients with autoimmune diseases. *Autoimmunity Reviews*. 2018;17(7):703–8. DOI: 10.1016/j.autrev.2018.01.021
  44. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C et al. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(12):1119–31. DOI: 10.1056/NEJMoa1707914
  45. Moriya J. Critical roles of inflammation in atherosclerosis. *Journal of Cardiology*. 2019;73(1):22–7. DOI: 10.1016/j.jjcc.2018.05.010
  46. Suci CF, Prete M, Ruscitti P, Favoino E, Giacomelli R, Perosa F. Oxidized low density lipoproteins: The bridge between atherosclerosis and autoimmunity. Possible implications in accelerated atherosclerosis and for immune intervention in autoimmune rheumatic disorders. *Autoimmunity Reviews*. 2018;17(4):366–75. DOI: 10.1016/j.autrev.2017.11.028

Поступила 14.03.19 (Received 14.03.19)