

Связь липопроотеида (а) и гомоцистеина с коронарным атеросклерозом у мужчин молодого и среднего возрастов

М.В. Ежов, Е.П. Трухачева, О.И. Афанасьева, М.И. Афанасьева, А.А. Камбегова, А.А. Лякишев, С.Н. Покровский

НИИ клинической кардиологии им. А.А. Мясникова Российского кардиологического научно-производственного комплекса Росмедтехнологии. Москва, Россия

Lipoprotein(a), homocysteine and coronary atherosclerosis in young and middle-aged men

M.V. Ezhov, E.P. Trukhacheva, O.I. Afanasyeva, M.I. Afanasyeva, A.A. Kambegova, A.A. Lyakishev, S.N. Pokrovsky

A.L. Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, Russian Cardiology Scientific and Clinical Complex, Federal Agency on High Medical Technologies. Moscow, Russia

Цель. Выяснить, существует ли связь между содержанием гомоцистеина (Гц) и липопроотеида (а) [Лп (а)] в сыворотке крови и наличием атеросклероза коронарных артерий у мужчин молодого и среднего возрастов.

Материал и методы. В исследование включили 40 мужчин в возрасте 29–58 лет (средний возраст $43,8 \pm 6,2$), у которых диагноз ишемической болезни сердца (ИБС) был подтвержден данными коронарной ангиографии. Группу контроля (ГК) составили 27 мужчин. Всем исследуемым определяли концентрацию Гц и Лп (а), а также липиды крови: общий холестерин (ОХС), триглицериды (ТГ), ХС липопроотеидов высокой плотности (ХС ЛВП). ХС липопроотеидов низкой плотности (ХС ЛНП) рассчитывали по формуле Фридвальда.

Результаты. Концентрации Гц, Лп (а), ОХС, ХС ЛНП в крови были достоверно выше у больных ИБС, чем у лиц ГК: $12,4 \pm 5,8$ и $10,0 \pm 2,9$ мкмоль/л ($p < 0,05$); 37 ± 40 и 13 ± 11 мг/дл ($p < 0,01$); $6,4 \pm 1,3$ и $5,6 \pm 1,0$ ммоль/л ($p < 0,01$); $4,4 \pm 1,2$ и $3,4 \pm 0,9$ ммоль/л ($p < 0,001$), соответственно. Концентрация ТГ и ХС ЛВП значимо не отличалась между группами. При множественном регрессионном анализе установлено, что с наличием и тяжестью коронарного атеросклероза независимо связан уровень Лп (а), но не Гц крови. Выявлена прямая корреляция между уровнями Лп (а) и Гц.

Заключение. У мужчин молодого и среднего возрастов установлена связь между наличием коронарного атеросклероза и повышенным уровнем Лп (а), но не Гц крови.

Ключевые слова: коронарный атеросклероз, липопротеид (а), гомоцистеин.

Aim. To investigate the association between serum homocysteine, lipoprotein(a) (Lp(a)) and coronary atherosclerosis in young and middle-aged men.

Material and methods. The study included 40 men aged 29–58 years (mean age $43,8 \pm 6,2$ years), with coronary heart disease (CHD) verified by coronary angiography. The control group (CG) included 27 CHD-free men. In all participants, concentrations of homocysteine, Lp(a), total cholesterol (TCH), triglycerides (TG), high-density lipoprotein CH (HDL-CH) were assessed. Low-density lipoprotein CH (LDL-CH) level was calculated using Friedewald formula.

Results. Concentrations of homocysteine, Lp(a), TCH, and LDL-CH were significantly higher in CHD patients than in CG individuals: $12,4 \pm 5,8$ and $10,0 \pm 2,9$ micromol/l ($p < 0,05$); 37 ± 40 and 13 ± 11 mg/dl ($p < 0,01$); $6,4 \pm 1,3$ and $5,6 \pm 1,0$ mmol/l ($p < 0,01$); $4,4 \pm 1,2$ and $3,4 \pm 0,9$ mmol/l ($p < 0,001$), respectively. No significant inter-group differences in TG and HDL-CH levels were observed. In multiple regression analysis, coronary atherosclerosis presence and severity was independently associated with Lp(a), but not with homocysteine level. There was a positive correlation between Lp(a) and homocysteine concentrations.

Conclusion. In young and middle-aged men, coronary atherosclerosis was associated with increased Lp(a) level, being unassociated with homocysteine concentration.

Key words: Coronary atherosclerosis, lipoprotein(a), homocysteine.

Стандартное определение липидов в сыворотке крови не позволяет установить наличие новых факторов риска (ФР), которые могут участвовать в развитии атеросклеротического поражения коронарных артерий (КА). В определенных ситуациях измерение апобелков (апо) В100 и А, подфракций холестерина липопротеидов высокой (ХС ЛВП) и низкой плотности (ХС ЛНП), липопротеида (а) [Лп (а)], гомоцистеина (Гц) может уточнить истинный профиль риска пациента. Особенно это важно в случаях семейного анамнеза ишемической болезни сердца (ИБС) и в отсутствие классических ФР атеросклероза [1].

Многие клиничко-эпидемиологические исследования продемонстрировали независимую связь Лп (а) и Гц с ИБС [2–4], каждый из которых играет важную роль в развитии атеросклероза, воздействуя на тромболизис, эндотелий, тромбоциты, хотя точные механизмы их патогенности не определены. Предполагается, что Гц способствует связыванию Лп (а) с плазмин-модифицированным фибрином [5], препятствуя тем самым фибринолизу. Уровень Лп (а) в сыворотке крови повышен у трети больных ИБС [6]. В его состав, помимо ЛНП, входит апобелок (а), обладающий структурным сходством с плазминогеном, что позволяет полагать участие Лп (а), как в атерогенезе, так и в тромбообразовании [7]. Наличие биохимической связи Лп (а) с Гц может способствовать значимому клиническому взаимодействию этих факторов. Ряд исследований [8,9] продемонстрировал связь обоих показателей с ранним развитием ИБС, однако их взаимодействию у мужчин молодого возраста внимания не уделялось. Целью настоящей работы стало оценить связь между содержанием Гц, Лп (а) крови и наличием и степенью атеросклеротического поражения КА у мужчин молодого и среднего возрастов.

Материал и методы

В исследование включены 40 больных ИБС в возрасте 29–58 лет (средний возраст $43,8 \pm 6,2$). Диагноз был подтвержден данными коронарной ангиографии (КАГ): наличие сужения просвета $> 50\%$ одной и более магистральных КА. Группу контроля (ГК) составили 27 мужчин без признаков ИБС.

По результатам опроса, осмотра и общеклинического обследования оценивали частоту классических ФР: артериальная гипертония (АГ), курение, семейный анамнез ИБС, гиперлипидемии (ГЛП). Всем обследованным определяли индекс массы тела (ИМТ) как отношение МТ в кг к росту в м². Если указание на перенесенный инфаркт миокарда (ИМ) в анамнезе сочеталось с одним из трех объективных признаков: очагово-рубцовые изменения на электрокардиограмме, зоны нарушенной локальной сократимости по данным эхокардиографии или вентрикулографии, диагноз постинфарктного кардиосклероза считали подтвержденным.

Селективную КАГ выполняли по методу Judkins М.Р. с многопроекционным контрастированием левой и правой КА. Оценка поражения коронарного русла проводи-

лась с учетом числа пораженных магистральных КА (0; 1; 2; 3), имеющих сужение просвета $> 50\%$ по диаметру.

Для определения биохимических показателей кровь для исследования брали из локтевой вены утром через 12 ч после последнего приема пищи. Уровни общего ХС (ОХС), триглицеридов (ТГ), ХС ЛВП определяли в сыворотке крови ферментативным колориметрическим методом на анализаторе Hitachi 912 (Boehringer Mannheim, Германия). Содержание ХС ЛНП вычисляли по формуле Fridwald W: $\text{ХС ЛНП} = \text{ОХС} - \text{ХС ЛВП} - \text{ТГ}/2,2$ (ммоль/л). Концентрацию Лп (а) сыворотки крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием моноспецифических поликлональных антител барана vs Лп (а) человека. Концентрацию Гц определяли в сыворотке крови с помощью иммуноферментного анализа.

Статистический анализ. При сравнении групп обследованных по основным показателям использовался t-критерий Стьюдента для непрерывных переменных и критерий χ^2 или точный тест Фишера, если признак характеризовал частоту явления. При сравнении величин с негауссовским распределением применяли критерий U Манн-Уитни. Уровень достоверности был принят $p < 0,05$. Корреляционный анализ по Спирмену использовали при изучении связи ФР между собой и с наличием ИБС, а также с количеством пораженных КА. Метод множественной логистической регрессии применяли для оценки связи значимых по данным однофакторного анализа показателей с наличием ИБС и количеством пораженных КА. Непрерывные величины даны в виде $M \pm SD$.

Результаты

Характеристика обследованных пациентов представлена в таблице 1. У больных ИБС чаще определялись основные ФР атеросклероза, однако достоверные отличия отмечены только по частоте курения и ГЛП. Уровень Гц был достоверно выше у больных ИБС: $12,4 \pm 5,8$ мкмоль/л vs $10,0 \pm 2,9$ мкмоль/л у лиц ГК ($p < 0,05$). Уровень Лп (а) в группе ИБС был также существенно выше, чем в ГК: 37 ± 40 и 13 ± 11 мг/дл, соответственно ($p < 0,01$). Концентрации ОХС, ХС ЛНП были выше в группе больных, чем в ГК. Содержание ТГ и ХС ЛВП значимо не отличалось между группами.

По данным корреляционного анализа количество пораженных КА имело положительную связь с курением ($r = 0,284$, $p = 0,02$), ГЛП ($r = 0,299$, $p = 0,02$), уровнями ОХС ($r = 0,318$, $p = 0,012$), Лп (а) ($r = 0,312$, $p = 0,017$). При множественном регрессионном анализе установлено, что с наличием коронарного атеросклероза связаны ГЛП или концентрация ОХС ($p < 0,01$) и уровень Лп (а) ($p = 0,05$), тогда как с поражением КА независимо связан только уровень Лп (а) ($p < 0,01$).

Была установлена положительная корреляция между концентрацией Лп (а) и Гц ($r = 0,247$, $p = 0,05$). У пациентов с уровнем Лп (а) > 30 мг/дл содержание Гц достоверно выше $13,4 \pm 6,8$ мкмоль/л vs $10,8 \pm 3,8$ мкмоль/л у лиц с Лп (а) в пределах нормальных значений ($p < 0,05$). Не отмечено связи

Таблица 1

ФР у обследованных мужчин

Показатель	ГК (n=27)	Больные ИБС (n=40)
Средний возраст, лет	43,6±7,9	43,8±6,2
АГ, n (%)	7 (26 %)	18 (45 %)
Семейный анамнез ИБС, n (%)	5 (18,5 %)	12 (30 %)
Курение в анамнезе, n (%)	13 (48 %)	30 (75 %)*
ГЛП, n (%)	10 (43 %)	29 (72,5 %)**
ИМТ, кг/м ²	27,5±3,8	28,4±4,2
ИМТ >30 кг/м ²	5 (18,5 %)	13 (32,5 %)
ИМ, n (%)	0	32 (80 %)
Лп (а) (медиана), мг/дл	13±11 (9)	37±40 (17) **
Лп (а) >30 мг/дл, n (%)	3 (11 %)	17 (42,5 %) **
Гц (медиана), мкмоль/л	10,0±2,9 (9)	12,4±5,8 (10,8) *
ОХС, ммоль/л	5,6±1,0	6,4±1,3 **
ХС ЛВП, ммоль/л	1,3±0,6	1,1±0,3
ХС ЛНП, ммоль/л	3,4±0,9	4,4±1,2 #
ТГ, ммоль/л	1,8±0,9	2,3±1,6

Примечание: данные представлены как n (%) и M±SD; * – p<0,05, ** – p<0,01, # – p<0,001.

ни одного из этих показателей с такими ФР ИБС, как ожирение, курение, ГЛП, АГ.

Обсуждение

Изучение роли Гц и Лп (а) в патогенезе атеросклероза не ослабевает на протяжении последних десятилетий. При этом как экспериментальные, так и клинико-эпидемиологические исследования свидетельствуют о значимости обоих показателей в развитии сердечно-сосудистых осложнений (ССО). При обследовании 587 пациентов с ангиографически подтвержденной ИБС, была выявлена прямая корреляция между уровнем Гц в сыворотке крови и общей смертностью (ОС) на протяжении 5 лет наблюдения [3]. В исследовании Physicians' Health Study в течение 5 лет наблюдали 15 тыс. мужчин в возрасте 40–84 лет без признаков атеросклероза. Исходный уровень Гц в сыворотке крови в группе пациентов, у которых развился ИМ (n=271) был достоверно выше, чем в ГК: 11,1±4,0 и 10,5±2,8 мкмоль/мл, соответственно (p=0,03) [10]. Данные по уровню Гц у больных ИБС и лиц ГК в настоящем исследовании сопоставимы с Physicians' Health Study.

Канадские исследователи оценивали связь биохимических маркеров с течением ИБС в 3 группах участников по 50 человек: группа 1 – перенесшие более одного коронарного осложнения, группа 2 – больные со стабильной стенокардией на протяжении не менее 3 лет без коронарных осложнений, группа 3 – контрольные лица без атеросклеротических заболеваний и с нормальной ангиограммой. Концентрации Лп (а), Гц были сопоставимы между группами 1 и 2, но выше, чем у лиц ГК [11]. При наблюдении за 77 пациентами в американской клинике в течение года после коронарного шунтирования (КШ) у 17 больных вернулась стенокардия

и при шунтографии выявлен стеноз не менее 50 %, по крайней мере, 1 венозного шунта. По данным многофакторного анализа самыми сильными предикторами раннего поражения шунтов являлись концентрации ХС ЛНП >100 мг/дл – отношение шансов (ОШ)=8; p=0,034, Гц >10 мкмоль/л (ОШ=8; p=0,019) и Лп (а) >30 мг/дл (ОШ=4; p=0,011) [12]. Ранее также была продемонстрирована связь высокого уровня Лп (а) с окклюзиями венозных шунтов в течение первых месяцев после операции КШ [13].

Во второй части исследования изучали связь различных ФР с количеством пораженных КА. Свою значимость при многофакторном анализе проявил лишь уровень Лп (а). В греческом исследовании 155 больных ИБС (135 мужчин) отмечена положительная связь между количеством пораженных КА и уровнем Гц (r=0,19; p=0,017), Лп (а) (r=0,25; p<0,05, n=67) и наличием сахарного диабета (СД) (r=0,30; p<0,0001). Связь Гц с коронарным атеросклерозом была независимой от других классических ФР, за исключением СД [14]. В настоящем небольшом исследовании отмечена корреляция между Лп (а) и Гц, однако с количеством пораженных КА было независимо связано только содержание Лп (а).

Взаимосвязи Лп (а) и Гц было посвящено несколько работ. В Кливлендскую реабилитационную программу включили 1153 мужчин и женщин [8]. Больные ИБС были старше на 8–9 лет лиц ГК; у них чаще отмечали курение, АГ, СД. Хотя у мужчин и женщин с ИБС ~ 20 % лиц имели повышенные значения Гц, связь между этим показателем и ИБС установлена была только у мужчин (ОШ=1,93; p=0,05). Доля больных ИБС с Лп (а) >30 мг/дл составила 51 % среди женщин и 39 % среди мужчин. В настоящей работе среди больных ИБС также ~ 40 % участников имели высокие значения Лп (а).

Как и в случае с Гц, Лп (а) продемонстрировал независимую связь с ИБС только у мужчин (ОШ=1,87; $p=0,01$) [8]. Однако, одновременное повышение Гц и Лп (а) было связано с существенным увеличением риска у женщин (ОШ=4,83; $p=0,003$), но не мужчин (ОШ=2,0; $p=0,09$). У мужчин ослабление этого взаимодействия было связано с возрастом, у пациентов < 60 лет увеличение риска было выражено [8]. Ограничение таких исследований в том, что в клинику обращаются пациенты с высоким риском, тогда как многие лица, особенно мужчины молодого возраста с повышенным уровнем Лп (а) и/или Гц, могут погибать внезапно вне стационара.

В исследовании “случай-контроль” анализировали липиды и другие коронарные ФР у мужчин и женщин с ранним развитием атеросклероза [9]. Отмечено увеличение риска ИБС в 2,9 раза при уровне Лп (а) >40 мг/дл, а при наличии еще и высокого Гц он возрастал до 32 ($p=0,00002$). В другом исследовании “случай-контроль” сравнивали различные показатели у 127 мужчин, которые перенесли ИМ до 45 лет, и 150 здоровых лиц. Самым значимым предиктором ИМ в молодом возрасте оказался Гц — $11,2 \pm 5,3$ и $8,3 \pm 5,0$ мкмоль/л, соответственно ($p<0,001$); ОШ=2,22 ($p<0,001$), однако другие факторы (тканевой фактор, антитромбин, плазминоген, тканевой активатор плазминогена, ингибитор тканевого активатора плазминогена-1, Лп (а), СД и курение) также были связаны с ИМ. У больных гипергомоцистеинемия имела позитивную ассоциацию с тканевым фактором ($r=0,26$, $p=0,009$), и тканевым активатором плазминогена ($r=0,25$, $p=0,011$) [15].

В исследовании была выявлена прямая связь между уровнями Лп (а) и Гц. При нагрузочном тесте с метионином у 47 здоровых мужчин с нормальным уровнем креатинина и Лп (а) >30 мг/дл было установлено, что медиана содержания Гц возрастала в 4 раза после приема метионина, при этом уровень Лп (а) коррелировал с концентрацией Гц после нагрузки, но не до нее. При разделении участников по уровню Лп (а), достоверно более высокая концентрация Гц после нагрузки отмечена у лиц с Лп (а) > 50 мг/дл ($p=0,009$) [16].

В экспериментальной работе показано, что Гц способствует связыванию Лп (а) с плазмин-

модифицированным фибрином [5]. Известно, что апо (а) соединен с апоВ-100 частицы ЛНП дисульфидной связью [17]. Тиолы, например, Гц извлекают апо (а) из частицы Лп (а), приводя к образованию лизин-связывающего участка на апо (а) [18]. Этот участок может повысить аффинность апо (а) к плазмин-модифицированному фибрину, подавляя таким образом фибринолиз.

Сочетание повышенных концентраций Лп (а) и Гц приводит к увеличению риска ИБС за счет их участия в патогенезе атеросклероза. Воздействие на эти факторы, возможно, полезно для больных за счет снижения риска развития новых кардиальных осложнений. Несколько крупных исследований проведено с целью изучения возможности коррекции гипергомоцистеинемии с помощью терапии фолиевой кислотой и витаминами В₁₂ и В₆ и оценки влияния такой терапии на риск развития ССО. Согласно результатам крупных исследований HOPE 2 (Heart Outcomes Prevention and Evaluation) [19] и NORVIT (Norwegian Vitamin Trial) [20], длительное назначение фолиевой кислоты и витаминов В₆ и В₁₂, несмотря на снижение содержания Гц на 20–27 %, не уменьшает частоту основных ССО (ИМ, инсульт, сердечно-сосудистая смерть) у пациентов с атеросклерозом или СД ($n=5522$) [19] или после ИМ ($n=3749$) [20]. Известно, что только никотиновая кислота и ее производные могут снижать уровень Лп (а) до 30 %, причем установлено, что уменьшение содержания Лп (а) достигается за счет снижения скорости его синтеза [21]. Ввиду того, что возможность коррекции высокого уровня Лп (а) с помощью мегадоз никотиновой кислоты у больных ИБС не была продемонстрирована, представляется перспективным проведение дальнейших исследований в данном направлении.

Заключение

У мужчин молодого и среднего возрастов установлена связь между наличием коронарного атеросклероза и повышенным уровнем Лп (а), но не Гц крови. Наличие взаимосвязи Лп (а) и Гц при отсутствии корреляции последнего с поражением КА, позволяет предположить, что участие Гц в атеротромбогенезе отчасти опосредуется через Лп (а).

Литература

1. Linde R, Linde B. Lipids and risk assessment. *Cardiol Rev* 2001; 9: 348–58.
2. Evans RW, Shaten BJ, Hempel JD, et al. Homocyst (e) ine and risk of cardiovascular disease in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 1947–53.
3. Nygard O, Nordrehaug JE, Refsum H, et al. Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1997; 337: 230–6.
4. Danesh J, Collins R, Peto R. Lipoprotein (a) and coronary heart disease: meta-analysis of prospective studies. *Circulation* 2000; 102: 1082–5.
5. Harpel PC, Chang VT, Borth W. Homocysteine and other sulfhydryl compounds enhance the binding of lipoprotein (a) to fibrin: a potential biochemical link between thrombosis, atherogenesis, and sulfhydryl compound metabolism. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 10193–7.
6. Marcovina SM, Koschinsky ML, Albers JJ, Skarlatos S. Report

- of the National Heart, Lung, and Blood Institute Workshop on Lipoprotein (a) and Cardiovascular Disease: Recent Advances and Future Directions Clinical Chemistry 2003; 49: 1785–96.
7. MacLean JW, Tomlinson JE, Kuang WJ, et al. cDNA Sequence of human apolipoprotein (a) is homologous to plasminogen. Nature 1987; 330: 132–7.
 8. Foody JM, Milberg JA, Robinson K, et al. Homocysteine and lipoprotein (a) interact to increase CAD risk in young men and women. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2000; 20: 493–9.
 9. Hopkins PN, Wu LL, Hunt SC, et al. Lipoprotein (a) interactions with lipid and nonlipid risk factors in early familial coronary artery disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1997; 17: 2783–92.
 10. Ridker PM, Hennekens CH, Selhub J, et al. Interrelation of hyperhomocyst (e) inemia, factor V Leiden, and risk of future venous thromboembolism. Circulation 1997; 95: 1777–82.
 11. Bogaty P, Poirier P, Simard S, et al. Biological profiles in subjects with recurrent acute coronary events compared with subjects with long-standing stable angina. Circulation 2001; 103: 3062–8.
 12. Harris M, Shammass NW, Jerin M. Elevated levels of low-density lipoprotein cholesterol, homocysteine, and lipoprotein (a) are associated with the occurrence of symptomatic bypass graft disease 1 year following coronary artery bypass graft surgery. Prev Cardiol 2004; 7: 106–8.
 13. Pokrovsky SN, Ezhov MV, Il'ina LN, et al. Association of lipoprotein (a) excess with early vein graft occlusions in patients undergoing coronary artery bypass surgery. J Thorac Cardiovasc Surg 2003; 126/4: 1071–5.
 14. Vrentzos G, Papadakis JA, Malliaraki N, et al. Association of serum total homocysteine with the extent of ischemic heart disease in a Mediterranean cohort. Angiology 2004; 55(5): 517–24.
 15. Ogawa M, Abe S, Saigo M, et al. Homocysteine and hemostatic disorder as a risk factor for myocardial infarction at a young age. Thromb Res 2003; 109(5–6): 253–8.
 16. Herrmann W, Stanger O, Knapp JP, et al. Post-methionine-load hyperhomocysteinemia and increased lipoprotein (a) are associated with renal metabolic dysfunction: a hypothesis. Metabolism 2002; 51(10): 1235–40.
 17. Scanu AM, Fless GM. Lipoprotein (a): heterogeneity and biological relevance. J Clin Invest 1990; 85: 1709–15.
 18. Edelstein C, Mandala M, Pfaffinger D, Scanu AM. Determinants of lipoprotein (a) assembly: a study of wild-type and mutant apolipoprotein (a) phenotypes isolated from human and rhesus monkey lipoprotein (a) under mild reductive conditions. Biochemistry 1995; 34: 16483–92.
 19. Lonn E, Yusuf S, Arnold MJ, et al. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) 2 Investigators. Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease. N Engl J Med 2006; 354(15): 1567–77.
 20. Bonaa KH, Njolstad I, Ueland PM, et al. NORVIT Trial Investigators. Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction. N Engl J Med 2006; 354: 1578–88.
 21. Seed M, O'Connor B, Perombelon N, et al. The effect of nicotinic acid and acipimox on lipoprotein (a) concentration and turnover. Atherosclerosis 1993; 101: 61–8.

Поступила 18/04–2008