

Полиморфизм липопротеида (а) как фактор риска коронарного и каротидного атеросклероза и его осложнений у женщин

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

Институт экспериментальной кардиологии Российского кардиологического научно-производственного комплекса Росмедтехнологий. Москва, Россия

Lipoprotein (a) polymorphism as a risk factor of coronary and carotid atherosclerosis and its complications in women

O.I. Afanasyeva*, M.V. Ezhov, M.S. Safarova, M.I. Afanasyeva, I.Yu. Adamova, S.N. Pokrovsky

Experimental Cardiology Institute, Russian Cardiology Scientific and Clinical Complex. Moscow, Russia

Цель. Изучить роль концентрации липопротеида (а) [Лп (а)] и фенотипа апопротеина [апо (а)] в развитии атеросклероза коронарных (КА) и сонных артерий (СА), а также его осложнений у женщин.

Материал и методы. В исследование включены 200 женщин в возрасте 55 ± 10 лет, которые были разделены на группы (гр.) с отсутствием ($n=35$) и наличием ($n=165$) документированного атеросклероза КА и СА. Всем пациенткам были измерены концентрации показателей липидного спектра (ЛС) и Лп (а), а также фенотип апо (а).

Результаты. У больных с атеросклерозом, по сравнению с контрольной гр., чаще выявляли Лп (а) ≥ 30 мг/дл (41,5 % и 22,8 %), низкомолекулярный фенотип (НМФ) апо (а) (36,6 % и 11,4 %) и их сочетание (28,5 % и 8,7 %). Концентрация Лп (а) и доля НМФ апо (а) достоверно увеличивались в соответствии с количеством пораженных КА. Распространенное поражение КА у женщин с НМФ апо (а) и Лп (а) ≥ 30 мг/дл в 10 раз чаще по сравнению с пациентками с нормальным уровнем Лп (а) и отсутствием НМФ апо (а). Наиболее значимая связь с наличием инфаркта миокарда с учетом курения и показателей ЛС была обнаружена для сочетания НМФ апо (а) и Лп (а) ≥ 30 мг/дл ($r=0,386$, $p<0,005$). Увеличение толщины комплекса интима-медиа в большей степени связано с наличием НМФ апо (а), чем с повышенной концентрацией Лп (а). Атеросклероз СА встречался в 4 раза чаще при наличии НМФ апо (а), чем у больных с ВМФ апо (а) и в 5 раз чаще при сочетании НМФ апо (а) с повышенной концентрацией Лп (а), чем у больных с нормальным уровнем Лп (а) и ВМФ апо (а).

Заключение. Продемонстрирована независимая связь повышенных концентрации Лп (а), НМФ апо (а) и их сочетания с наличием и степенью тяжести атеросклеротических поражений КА и СА у женщин.

Ключевые слова: липопротеид (а), фенотип апобелка (а), коронарный, каротидный атеросклероз, женщины.

Aim. To investigate the role of lipoprotein(a) (Lp(a)) and apoprotein (a) (apo(a)) phenotype in pathogenesis of coronary artery (CorA) and carotid artery (CarA) atherosclerosis and its complications in women.

Material and methods. The study included 200 women aged 55 ± 10 years. All participants were divided into two groups, with ($n=165$) or without ($n=35$) diagnosed CorA and CarA atherosclerosis. In all patients, lipid profile parameters, Lp(a), and apo(a) phenotype were assessed.

Results. Patients with atherosclerosis, compared to the controls, demonstrated higher prevalence of Lp(a) concentration ≥ 30 mg/dl (41,5% and 22,8%, respectively), low-molecular phenotype (LMP) of apo(a) (36,6% and 11,4%), and their combination (28,5% and 8,7%). Lp(a) concentration and LMP apo(a) prevalence were positively associated with the number of atherosclerotic CorA. Severe CorA atherosclerosis was 10 times more prevalent in women with LMP apo(a) and Lp(a) level ≥ 30 mg/dl than in women without LMP apo(a) and normal Lp(a) concentration. The combination of LMP apo(a) and Lp(a) ≥ 30 mg/dl significantly correlated with myocardial infarction in anamnesis, after adjustment for smoking status and lipid profile parameters ($r=0,386$,

© Коллектив авторов, 2010

e-mail: Afanasyeva@cardio.ru

Тел.: (495) 414-67-32

[Афанасьева О.И. (*контактное лицо) — в.н.с., Ежов М.В. — н.с., Сафарова М.С. — ординатор, Афанасьева М.И. — н.с., Адамова И.Ю. — в.н.с., С.Н. Покровский — руководитель лаборатории].

$p < 0,005$). Increased intima-media thickness was stronger associated with LMP apo(a) than increased Lp(a) concentration. CarA atherosclerosis was 4 times more prevalent in patients with LMP apo(a) than in individuals with high-molecular apo(a) phenotype, and 5 times more prevalent in patients with the combination of LMP apo(a) and increased Lp(a) concentration than in subjects with high-molecular apo(a) phenotype and normal Lp(a) levels.

Conclusion. Increased Lp(a) concentration, LMP apo(a), and their combination were independently associated with the presence and severity of CorA and CarA atherosclerosis in women.

Key words: Lipoprotein (a), apoprotein (a) phenotype, coronary, carotid atherosclerosis, in women.

Согласно результатам отечественных и зарубежных исследований повышенная концентрация липопротеида (а) [Лп (а)] (≥ 30 мг/дл) является независимым фактором риска (ФР) атеросклероза различных локализаций, особенно у мужчин среднего возраста, а также осложнений после операций по реваскуляризации миокарда [1-3]. Вплоть до настоящего времени физиологическая и патофизиологическая роль Лп (а) не определена, но присутствие Лп (а) в сосудистой стенке в местах атеросклеротических повреждений косвенно доказывает тромбогенные и атерогенные свойства этой липопротеидной частицы. Современная гипотеза патогенной роли Лп (а) предполагает, что протромботические свойства частицы Лп (а) осуществляются за счет наличия в составе частицы апобелка (а) [апо (а)], гомологичного плазминогену, вследствие чего Лп (а) способен ингибировать образование плазмина, активацию и экспрессию тканевого активатора плазминогена (ТАП), увеличивать агрегацию тромбоцитов и т. д. Наличие в составе Лп (а) липопротеида низкой плотности (ЛНП)-подобной частицы определяет проатерогенный потенциал Лп (а). Широкий полиморфизм апо (а) определяется не только наличием изоформ различной молекулярной массы, отличающихся количеством повторов IV крингла молекулы плазминогена типа 2, но и значительной вариабельности концентрации Лп (а). В отличие от других Лп концентрация Лп (а) находится под генетическим контролем, при этом этнические и расовые различия вносят существенный вклад в вариабельность Лп (а) [4-8]. Внутри одной популяции концентрация Лп (а) может варьировать более чем в 200 раз, благодаря широкому полиморфизму гена.

В ряде исследований показано, что наличие низкомолекулярных (НМ) изоформ апо (а) в плазме крови человека, коррелирует с риском сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), однако публикуемые результаты еще более противоречивы, чем в отношении концентрации Лп (а). В проспективном исследовании "The Bruneck Ischemic Heart Disease and Stroke Prevention Study" было показано, что НМ изоформы апо (а) являются независимым ФР, хотя риск возрастал при одновременном увеличении концентрации Лп (а). С другой стороны, те же исследования показали, что именно концентрация Лп (а), но не НМ изоформы апо (а), были

предикторами риска раннего атеросклероза и только в случае повышенной концентрации ЛНП [9]. По данным ряда исследователей связь ССЗ с наличием НМ изоформ апо (а) и повышенной концентрацией Лп (а) не очевидна для женщин, несмотря на то, что показана для мужчин [10-12]. При этом представленные в последние годы результаты проспективных исследований, демонстрируют большую прогностическую значимость наличия НМ изоформ апо (а) в отношении коронарных осложнений, чем уровень Лп (а) [13,14]. Наличие значительных этнических различий в уровне Лп (а) и в распределении экспрессируемых фенотипов апо (а) делают актуальными исследования связи Лп (а) и фенотипов апо (а) с ССЗ в России, особенно среди женщин.

Целью настоящего исследования было изучить связь концентрации Лп (а) и фенотипа апо (а) с атеросклерозом коронарных (КА) и сонных артерий (СА), а также его осложнений у женщин.

Материал и методы

В исследование были включены 200 женщин в возрасте 24-80 лет (средний возраст $55,3 \pm 10,5$), прошедших обследование в РК НПК Росздрава. Больные были разделены на две группы (гр.): I гр. контроля (ГК) (без атеросклероза) составили больные с документированным отсутствием атеросклероза в любом из трех сосудистых бассейнов, и II гр. — основная (ОГ), женщины с документированным атеросклерозом КА, СА или периферических артерий. Гр. II также была подразделена на две подгруппы — больные с ИБС (подгруппа Па) и без ИБС (подгруппа Пб). В подгруппу Па включали больных, имеющих инфаркт миокарда (ИМ) в анамнезе и/или гемодинамически значимый стеноз одной и более КА или ствола левой КА по данным коронароангиографии (КАГ) и/или наличие клиники стенокардии, подтвержденной положительным результатом нагрузочного теста. В подгруппу Пб вошли больные никогда не имевшие клиники стенокардии и ИМ в анамнезе, а также признаков рубцовых изменений миокарда по данным электрокардиографии (ЭКГ) и эхокардиографии (ЭхоКГ).

Селективную КАГ выполняли на установке Bicos T.O.P. фирмы "Siemens" (Германия) с многопроекционным контрастированием левой и правой КА. Количественный анализ степени стенозирования КА (ангиометрия) проводился с помощью интегрированной компьютерной системы количественного автоматического анализа КА (Philips Medical Systems). Гемодинамически значимыми считали сужения на ≥ 50 % по диаметру или при расчете по площади ≥ 75 %. Степень

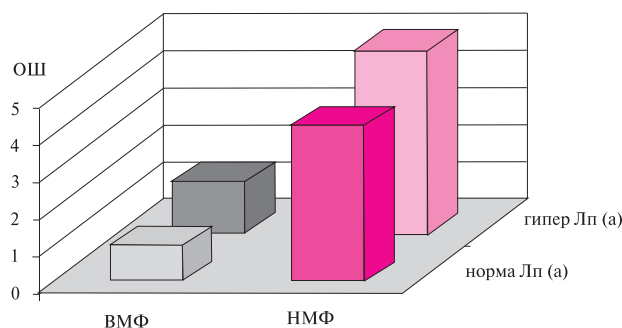


Рис. 1 Относительный риск верифицированного атеросклероза в любом из двух сосудистых бассейнов у обследованных женщин в зависимости от сочетания фенотипа апо (а) и концентрации Лп (а).

уменьшения просвета 15 основных сегментов КА рассчитывали в соответствии с рекомендациями Американской Ассоциации Сердца [15]: ствол левой КА, проксимальные, средние и дистальные сегменты трех магистральных КА, септальные, первая и вторая диагональные ветви передней нисходящей артерии (ПНА), артерии тупого края, заднебоковая и задненисходящая артерии. Индекс стенозов рассчитывался как сумма баллов по 15 сегмен-

там с использованием следующих значений баллов: отсутствие стеноза — 0; стеноз < 50 % — 1; 50-74 % — 2; 75-99 % — 3; окклюзия — 4. Индекс стенозов > 20 баллов рассматривали как признак диффузного коронарного атеросклероза. Больных стратифицировали по количеству пораженных магистральных КА (0, 1, 2, 3). Ультразвуковое дуплексное исследование экстракраниального отдела брахиоцефальных артерий было выполнено на приборе Acuson 128xP10(США) с применением линейного датчика с частотой 7 МГц. Увеличение толщины комплекса интима-медия (КИМ) считали в пределах 0,9-1,3 мм, при выявлении утолщения стенки сосуда > 20 % по диаметру диагностировали атеросклеротические бляшки (АБ), гемодинамически значимым считалось поражение ≥ 50 % по диаметру.

Всем пациентам были измерены концентрации основных показателей липидного спектра, таких как общий холестерин (ОХС), ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) и триглицериды (ТГ), определение проводили ферментативным колориметрическим методом на анализаторах Hitachi 912 (Roche Diagnostics, Швейцария) и Architect C-8000 (Abbott, США). Содержание ХС ЛНП вычисляли по формуле Фридвальда: $\text{ХС ЛНП} = \text{ОХС} - \text{ХС ЛВП} - \text{ТГ}/2,2$ (ммоль/л). По модифицированной

Таблица 1

Характеристика обследованных больных

	Без атеросклероза	С атеросклерозом		χ^2 тест
	Гр. I (ГК)	Гр. II (ОГ)	ИБС Подгруппа IIa	Без ИБС Подгруппа IIб
Количество больных	35	165	75	90
Возраст (годы)	51,1±9,9	56,2±10,4**	57,0±10,6	55,5±10,2
Индекс массы тела	28,5±6,1	28,9±5,0	27,9±4,7	29,8±5,1*
Ожирение	13 (37 %)	63(38 %)	24 (32 %)	39 (44 %)
Курение	3 (9 %)	26 (16 %)	14 (19 %)	12 (13 %)
АГ	14 (40 %)	100 (61 %)	51(68 %)	49 (55 %)
Наследственность	6 (17 %)	50 (31 %)	26(35 %)	24 (27 %)
СД	3 (9 %)	28 (17 %)	10 (13 %)	18 (20 %)
ГЛП	23 (66 %)	137 (83 %)	65 (86 %)	73 (82 %)
Количество классических ФР	1,7±1,2	2,3±1,1**	2,3±1,0	2,3±1,1
Наличие классических ФР	29 (83 %)	156 (95 %)	72 (96 %)	84 (94 %)
ИБС	0	75 (46 %)	75 (100 %)	0
Атеросклероз КА	0	58 (35 %)	58 (77 %)	0
ИМ в анамнезе	0	53 (32 %)	53 (71 %)	0
Атеросклероз СА	0	145 (88 %)	56(75 %)	89 (100 %)
Инсульт	1 (3 %)	23 (14 %)	7 (9 %)	16 (18 %)
Периферический атеросклероз	0	7 (4 %)	6 (8 %)	1 (1 %)
ОХС (ммоль/л)	6,0±1,3	6,7±1,6*	6,8±1,5	6,5±1,6
ХС ЛВП (ммоль/л)	1,4±0,4	1,3±0,4	1,3±0,4	1,3±0,4
ХС ЛНП (ммоль/л)	3,7±1,1	4,4±1,3**	4,7±1,2	4,2±1,3*
ХС ЛНП кор (ммоль/л)	3,5±1,3	4,0±1,3*	4,1±1,3	4,0±1,4
ТГ (ммоль/л)	1,8±0,6	2,5±1,3**	2,3±1,6	2,2±1,0
Фибриноген (мг/мл)	3,2±1,2	3,5±1,2	3,5±1,1	3,6±1,2
Глюкоза (ммоль/л)	5,5±1,0	5,7±1,0	5,6±0,9	5,8±1,0
Лп (а) (мг/дл)	20,7±24,1	38,5±41,1*	54,8±48,3	24,8±27,4***
Лп (а)>30 мг/дл	8 (23 %)	68 (41 %)	46 (61 %)	22 (24 %)
НМ изоформа апо (а)	4 (11 %)	60 (36 %)	38 (51 %)	22 (24 %)
Сочетание НМФ апо (а) и Лп (а)>30 мг/дл	3 (9 %)	47 (29 %)	34 (45 %)	13 (15 %)

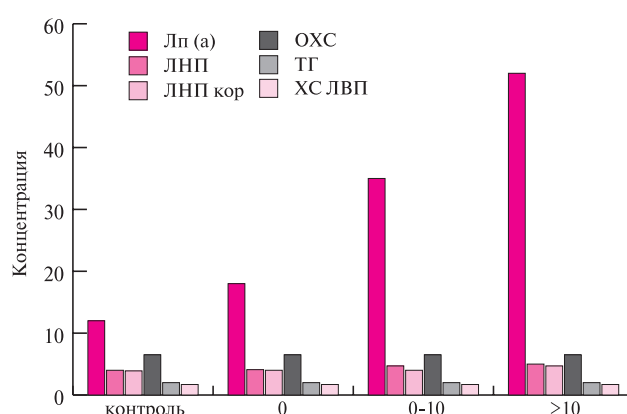
Примечание: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,0001$ между гр. I и II или подгруппами IIa и IIб.

формуле Фридвальда, определяли содержание скорректированного ХС ЛНП (ХС ЛНП_{кор}): $\text{ХС ЛНП}_{\text{кор}} = \text{ОХС} - \text{ХС ЛВП} - \text{ТГ}/2,2 - [0,3 \times \text{Лп (а)}/38,7]$ (ммоль/л). Гиперлипидемию (ГЛП) регистрировали в случаях, когда концентрация ОХС >5,0 ммоль/л и/или уровень ТГ был > 1,7 ммоль/л. Определение концентрации Лп (а) сыворотки крови выполняли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием моноспецифических поликлональных антител барана vs Лп (а) человека [16]. Метод был валидирован относительно коммерческого набора для определения Лп (а) “TintElize™Lp (а)” (“Biopool AB” Швеция), использованного во многих клинических исследованиях, изучающих связь Лп (а) с ССЗ [17]. Концентрация Лп (а) < 30 мг/дл считалась нормальной, значения выше данн ого уровня расценивались как гиперЛп (а). Изоформы апо (а) определяли методом вертикального электрофореза в полиакриламидном геле в денатурирующих условиях с последующим иммуноблоттингом [18]. И использованные контрольные сыворотки были стандартизованы в Институте медицинской биологии и генетики человека под руководством профессора Utermann G. (Инсбрук, Австрия). К низкомолекулярному фенотипу (НМФ) относили образцы, содержащие, хотя бы одну из изоформ с подвижностью $\geq S2$ (количество повторов VI крингла — не > 22), в соответствии с описанным ранее [19].

Статистическая обработка результатов проводилась при помощи программы MedCalc 5.00.020 для Windows 95/98/NT. Для сравнения величин, имеющих непараметрическое распределение, применяли критерий Вилкоксона, для данных, с нормальным распределением, — t-тест Стьюдента, для сравнение по качественным признакам — χ^2 тест. Связь между исследуемыми показателями оценивали с помощью корреляционного анализа Спирмена и анализа операционной характеристической кривой (ROC-анализ). Для выявления независимых ФР применяли многофакторный регрессионный анализ. Для оценки относительного риска влияния Лп (а) и НМФ апо (а) с наличием атеросклероза и его осложнений рассчитывали отношение шансов (ОШ) и 95 % доверительный интервал (ДИ).

Результаты и обсуждение

Из характеристики обследованных женщин (таблица 1) видно, что женщины без атеросклероза были несколько моложе, имели меньше классических ФР, уровень ОХС и ХС ЛНП также были ниже. Концентрация Лп (а) в среднем в 2 раза была ниже в ГК, чем в ОГ. Остальные ФР были сопоставимы в обеих гр. и между подгруппами. Анализ влияния



Примечание: концентрация Лп (а) выражена в мг/дл, концентрация показателей липидного спектра — в ммоль/л. Достоверность различий, по данным χ^2 теста для концентрации Лп (а) $\chi^2=32,2$ $p<0,0005$. Для Лп (а) данные представлены как медиана, для остальных показателей, имеющих нормальное распределение, как среднее $\pm$ стандартное отклонение.

Рис. 2 Концентрация Лп (а), липидный спектр и индекс стенозов КА у женщин с атеросклерозом.

изоформ апо (а) и концентрации Лп (а), а также их сочетания показал, что атеросклеротические поражения бассейнов КА и/или СА встречались в среднем в 4 раза чаще при наличии НМФ апо (а) (рисунок 1) вне зависимости от концентрации Лп (а).

Анализ операционной характеристической кривой (ROC-анализ) концентрации Лп (а) с наличием атеросклероза КА показал, что уровень Лп (а) >29 мг/дл с чувствительностью 57 % и специфичностью 92 % выявляется у больных с поражением хотя бы одной КА, при этом позитивная предсказательная величина теста составила 97 %, отрицательная 30 %. Наличие НМФ по данным ROC-анализа с чувствительностью 37 % и специфичностью 89 % было связано с выявлением атеросклеротического поражения, позитивная предсказательная величина 94 %, отрицательная 23 %. В подгруппе Па уровень Лп (а) ≥ 30 мг/дл, а также НМФ апо (а) встречались в 2-2,5 раза чаще, чем в подгруппе без ИБС — 61 % и 24 % ($p<0,0005$), 51 % и 24 % ($p=0,0035$) соответственно. Сочетание НМФ и гиперЛп (а) в 3 раза чаще встречались в подгруппе Па, чем в подгруппе Пб, и в 5 раз чаще, чем в ГК — 45 %, 15 % и 9 % соответственно. ROC анализ модели,

Таблица 2

Результаты множественного регрессионного анализа связи Лп (а) с ИМ с учетом возраста

Параметр	β	p	β	p	β	p
ОХС	0,141	0,8141	0,141	0,0105	0,141	0,8022
ТГ	0,145	0,6483	0,145	0,1182	0,145	0,7274
ХС ЛНП корр	0,032	0,8834	0,032	0,0139	0,032	0,8922
ХС ЛВП	-0,137	0,2738	-0,137	0,0066	-0,137	0,4607
сочетание гиперЛп (а) и НМФ	0,386	0,0039	-	-	-	-
НМФ	-	-	0,250	0,4795	-	-
Лп (а)	-	-	-	-	0,344	0,0557

Таблица 3

Лп (а) и показатели липидного спектра у женщин с различной степенью поражения СА

	Контроль n=35	толщина КИМ n=37	Стеноз 20-50 % n=89	Стеноз >50 % n=19
ОХС (ммоль/л)	6,0±1,3	6,2±1,2	6,6±1,6	7,8±1,8**
ТГ (ммоль/л)	1,8±0,6	2,1±0,9	2,4±1,6*	2,3±0,9*
ХС ЛВП (ммоль/л)	1,4±0,4	1,3±0,4	1,3±0,4	1,3±0,4
ХС ЛНП (ммоль/л)	3,7±1,1	4,0±1,2	4,3±1,3*	5,4±1,7**
ХС ЛНП корр (ммоль/л)	3,5±1,3	3,7±1,2	4,0±1,0*	4,7±1,8*
Фибриноген (мг/мл)	3,2±1,2	3,5±1,2	3,7±1,2*	3,7±1,2
Глюкоза (ммоль/л)	5,5±1,0	5,6±0,8	5,9±1,1	5,5±0,6
Лп (а) (мг/дл)	20,7±24,1 (12,0)	29,5±29,1 (20,0)	34,8±39,3 (16,5)	65,8±48,0 (53,9)
ГиперЛп (а)	8 (23 %)	12 (32 %)	32 (35 %)	15 (79 %)
НМФ апо (а)	4 (11 %)	13 (35 %)	26 (29 %)	12 (60 %)
НМФ апо а и гиперЛп (а)	3 (8 %)	7 (19 %)	21 (23 %)	12 (60 %)

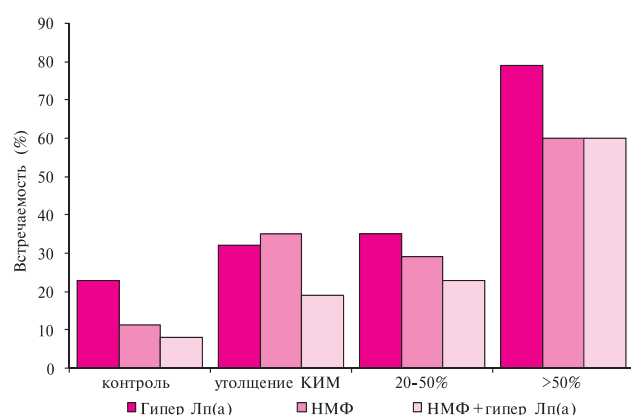
Примечание: * $p<0,05$, ** $p<0,01$; данные приведены как среднее±стандартное отклонение для показателей липидного спектра, для Лп (а) дополнительно приведена медиана. Для липидного спектра достоверность рассчитывали с использованием t-теста Стьюдента. Достоверность различий для концентрации Лп (а) рассчитанная с использованием χ^2 теста $\chi^2=43,7$; $p<0,0005$.

использующей сочетание НМФ и концентрации Лп (а), показал, что с чувствительностью 49 % и специфичностью 74 % (положительная предсказательная ценность 90 %, отрицательная 24 %) определение НМФ апо (а) даже при нормальном уровне Лп (а) показывает наличие атеросклероза, как минимум, в одном из сосудистых бассейнов.

Уровень Лп (а) практически не различался у женщин < 55 лет и в более старшем возрасте в подгруппе IIa (медиана 57,0 мг/дл и 43,5 мг/дл, $p=0,536$), а также в подгруппе IIб (13,1 мг/дл и 14,8 мг/дл) и ГК (13,5 мг/дл и 8,8 мг/дл). Анализ концентрации Лп (а) и показателей липидного спектра в подгруппах больных с различным количеством пораженных КА показал, что достоверные различия наблюдались только для уровня Лп (а) ($\chi^2=45,7$, $p<0,0001$). Распространенность НМФ также увеличивалась по мере нарастания количест-

ва пораженных КА — от 22 % до 61 %, ($\chi^2=18,1$, $p<0,0005$). Частота сочетания НМФ апо (а) и повышенной концентрации Лп (а) у обследованных женщин возрастала с 11 % до 61 % ($\chi^2=38,6$, $p<0,0005$) по мере увеличения количества пораженных сосудов. Распространенное поражение КА (индекс стеноза >20) встречалось в 10 раз чаще у пациенток при одновременном наличии НМФ апо (а) и Лп (а) ≥ 30 мг/дл, чем у пациенток с нормальным уровнем Лп (а) и ВМФ апо (а) (ОШ=9,52, 95 % ДИ 1,02-89,22). Сочетание НМФ апо (а) и Лп (а) ≥ 30 мг/дл в 12 раз чаще отмечалось у больных с индексом стеноза > 20, чем у пациенток ГК (ОШ=12,01 95 % ДИ 2,84-49,19). Концентрация Лп (а) прямо пропорционально увеличивалась с увеличением индекса стенозов КА (рисунок 2).

Однофакторный регрессионный анализ показал, что количество окклюзий КА у обследованных больных связано с концентрацией Лп (а) ($r=0,359$, $p=0,011$), наличием хотя бы одной НМ изоформы апо (а) ($r=0,332$, $p=0,019$), размером изоформы апо (а) ($r=0,388$ $p=0,006$) и сочетанием НМФ апо (а) с повышенной концентрацией Лп (а) ($r=0,418$ $p=0,003$). Все остальные ФР, такие как повышенные концентрации ОХС, ХС ЛНП, ТГ и фибриногена, возраст, гипертония (АГ) и сахарный диабет (СД) не были достоверно связаны с количеством окклюзий КА у исследуемых больных. Таким образом, у больных с более тяжелым окклюзирующим атеросклеротическим поражением повышенная концентрация Лп (а) встречается в 6 раз чаще (ОШ=5,71, 95 % ДИ 1,70-19,13), а НМФ апо (а) в 4 раза чаще (ОШ=4,38 95 % ДИ 1,31-14,55), чем у пациенток без окклюзий. У пациенток с НМФ апо (а) и концентрацией Лп (а) ≥ 30 мг/мл окклюзии КА имели место в 8 раз чаще, чем у больных с высокомолекулярным фенотипом (ВМФ) апо (а) и нормальной концентрацией Лп (а) (ОШ=8,00 95 % ДИ



Примечание: достоверность различий исследовали с помощью χ^2 теста. Различия достоверны, для концентрации Лп (а) $\chi^2=44,5$ $p<0,0005$, НМФ апо (а) $\chi^2=36,47$ $p<0,0005$, сочетание НМФ и Лп (а) ≥ 30 мг/дл $\chi^2=55,60$ $p<0,0001$.

Рис. 3 Частота повышенной концентрации Лп (а), НМФ апо (а) и их сочетания в зависимости от тяжести атеросклероза СА у обследованных женщин.

1,92-33,20). Таким образом, при исследовании 75 женщин с верифицированным атеросклерозом КА была показана достоверная и значимая связь повышенной концентрации Лп (а), НМФ апо (а) и их сочетания с наличием и степенью выраженности атеросклероза КА у женщин.

При корреляционном анализе по Спирмену было показано, что количество перенесенных ИМ у обследованных женщин ассоциировалось с уровнем ТГ ($r=0,224$, $p=0,002$), концентрацией Лп (а) ($r=0,324$, $p<0,0001$) и фенотипом апо (а) ($r=0,168$, $p=0,018$). Наиболее значимым коэффициент корреляции оказался для сочетания НМФ апо (а) и концентрации Лп (а) ≥ 30 мг/дл ($r=0,333$, $p<0,0001$). Тенденцию связи с перенесенным ИМ демонстрировали такие показатели, как ОХС ($r=0,133$, $p=0,062$), ХС ЛНП ($r=0,147$, $p=0,085$) и ХС ЛВП ($r=-0,153$, $p=0,074$). Множественный регрессионный анализ, проведенный с учетом курения и показателей липидного спектра, демонстрировал наиболее значимую связь сочетания НМФ апо (а) и повышенной концентрации Лп (а) с ИМ в анамнезе у женщин (таблица 2). В случае если в модель включали только НМФ апо (а) — достоверными факторами влияющими на ИМ у женщин становились показатели липидного обмена, такие как ХС ЛВП и ОХС. Уровень Лп (а) также имел связь с ИМ, но критерий статистической значимости в данной модели становился пороговым (0,344; $p=0,0557$). ИМ у больных с атеросклерозом встречался в 5 раз чаще у женщин с концентрацией Лп (а) ≥ 30 мг/дл (ОШ=5,23 95 % ДИ 2,56-10,61), чем с нормальным уровнем Лп (а), тогда как наличие НМФ апо (а) без учета концентрации Лп (а) практически не влияло на наличие заболевания (ОШ=1,94 95 % ДИ 1,00-3,79). У больных с повышенной концентрацией Лп (а) и наличием НМФ апо (а) ИМ встречался в 4,5 раза чаще (ОШ=4,42 95 % ДИ 2,02-9,65), а при наличии ВМФ апо (а) в 4,3 раза чаще (ОШ 4,27, 95 % ДИ 1,56-11,71), чем у пациенток с Лп (а) < 30 и ВМФ апо (а). Следовательно, можно предположить, что развитие ИМ у женщин в большей степени было связано с повышенной концентрацией Лп (а), чем с изоформой экспрессируемого апо (а), что согласуется с данными, полученными рядом других исследователей.

Атеросклероз СА был документирован у 165 пациенток (гр. II). Однофакторный регрессионный анализ по Спирмену показал наличие связи поражения СА с возрастом ($r=0,255$, $p=0,001$), уровнем ОХС ($r=0,237$, $p=0,003$) и Лп (а) ($r=0,155$, $p=0,049$). Остальные показатели липидного спектра и классические ФР не были связаны с наличием каротидного атеросклероза в исследуемой гр. В модели с использованием многофакторного анализа с учетом возраста корреляционные связи показаны для уровня ОХС (0,245, $p=0,0069$) и концентрации Лп (а) (0,183, $p=0,039$). Ни наличие НМ фенотипа апо (а), ни сочетание с повышенной концентрацией Лп (а) не были достоверно связаны с атерос-

клерозом КА по данным многофакторного регрессионного анализа. Уровень Лп (а) был достоверно выше у больных с атеросклерозом СА, трехкратно увеличиваясь при наличии гемодинамически значимого сосудистого поражения (стеноз > 50 %), у имевших сочетанное поражение КА и СА (таблица 3). Доля больных с повышенной концентрацией Лп (а), с НМ фенотипом апо (а), а также их сочетанием возрастала с нарастанием степени тяжести атеросклероза СА (рисунок 3).

При этом частота увеличения толщины КИМ оказывалась в большей степени связана с наличием НМФ апо (а) (ОШ=4,20 95 % ДИ 1,21-14,52), чем с концентрацией Лп (а) (ОШ=1,62 95 % ДИ 0,56-4,62). В гр. больных с атеросклерозом СА (стеноз > 20 %) НМФ апо (а) встречался в 4 раза чаще (ОШ=4,09 95 % ДИ 1,34-12,45), а концентрация Лп (а) ≥ 30 мг/дл в 2,5 раза чаще (ОШ=2,52 95 % ДИ 1,05-6,04), чем в ГК. Сочетание этих двух факторов встречалось у обследованных женщин с атеросклерозом в 5 раз чаще (ОШ=5,02 95 % ДИ 1,41-17,86), чем у больных без атеросклероза. Поскольку ОХС по данным однофакторного регрессионного анализа также был связан с наличием атеросклероза СА, была проанализирована связь НМФ апо (а) с наличием атеросклероза СА у больных с различным уровнем ОХС. Показано, что у больных с ОХС $< 5,0$ ммоль/л НМФ апо (а) не связан с наличием атеросклероза СА, тогда как при сочетании повышенного уровня ОХС $> 5,0$ ммоль/л и НМФ апо (а) атеросклероз СА отмечался в ~ 7 раз чаще (ОШ=6,75 95 % ДИ 1,49-30,50), чем у больных с ВМФ апо (а).

Заключение

При исследовании 75 пациенток с верифицированной ИБС была показана связь повышенной концентрации Лп (а), НМФ апо (а) и их сочетания с наличием и степенью тяжести атеросклероза КА у женщин. Наличие окклюзирующего атеросклероза КА ассоциировалось только с концентрацией Лп (а) и фенотипом апо (а). НМФ апо (а) и повышенная концентрация Лп (а), а также их сочетание были связаны с наличием атеросклероза СА (стеноз > 20 %). С толщиной КИМ достоверно коррелировало только наличие НМФ апо (а). НМФ апо (а) у больных с нормальным уровнем ХС не ассоциировалось с развитием атеросклероза СА у обследованных женщин.

Вывод

НМФ апо (а) в сочетании с повышенной концентрацией Лп (а) с высокой степенью достоверности и независимо от классических ФР связан с наличием атеросклероза КА и СА у обследованных женщин. Целесообразно проведение дальнейших исследований для установления роли и значимости Лп (а) и НМФ апо (а) как ФР атеросклероза различных сосудистых бассейнов.

Литература

- 1 Ежов М.В., Афанасьева О.И., Беневоленская Г.Ф. и др. Липопротеид (а) как биохимический маркер коронарного атеросклероза. Тер архив 1997; 9: 31-4.
- 2 Pokrovsky SN, Ezhov MV, Il'ina LN, et al. Association of lipoprotein (a) excess with early vein graft occlusions in middle-aged men undergoing coronary artery bypass surgery. J Thorac Cardiovasc Surg. 2003; 126(4): 1071-5.
- 3 Berglund L, Ramakrishnan R. Lipoprotein (a): an elusive cardiovascular risk factor. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2004; 24: 2219-26.
- 4 Sandholzer C, Hallman DM, Saha N, et al. Effects of the apolipoprotein (a) size polymorphism on the lipoprotein (a) concentration in 7 ethnic groups. Hum Genet 1991; 86(6): 607-14.
- 5 Rubin J, Paultre F, Tuck CH, et al. Apolipoprotein [a] genotype influences isoform dominance pattern differently in African Americans and Caucasians. J Lipid Res 2002; 43(2): 234-44.
- 6 Geethanjali FS, Luthra K, Lingenhel A, et al. Analysis of the apo (a) size polymorphism in Asian Indian populations: association with Lp (a) concentration and coronary heart disease. Atherosclerosis 2003; 169(1): 121-30.
- 7 Xiong ZW, Wahlqvist ML, Ibiebele TI. Relationship between plasma lipoprotein (a), apolipoprotein (a) phenotypes, and other coronary heart disease risk factors in a Melbourne South Asian population. Clin Biochem 2004; 37(4): 305-11.
- 8 Cardoso-Saldaña G, De La Peña-Díaz A, Zamora-González J, et al. Ethnicity and lipoprotein (a) polymorphism in Native Mexican populations. Ann Hum Biol 2006; 33(2): 202-12.
- 9 Kronenberg F, Kronenberg M, Kiechl S, et al. Role of Lipoprotein (a) and Apolipoprotein (a) Phenotype in Atherogenesis. Prospective Results From the Bruneck Study. Circulation 1999; 100: 1154-60.
- 10 Paultre F, Tuck CH, Boden-Albala B, et al. Relation of Apo (a) size to carotid atherosclerosis in an elderly multiethnic population. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2002; 22(1): 141-6.
- 11 Emanuele E, Peros E, Minoretti P, et al. Apolipoprotein (a) size polymorphism is associated with coronary heart disease in polygenic hypercholesterolemia. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2004; 14(4): 193-9.
- 12 Shai I, Rimm EB, Hankinson SE, et al. Lipoprotein (a) and coronary heart disease among women: beyond a cholesterol carrier? Eur Heart J 2005; 26(16): 1633-9.
- 13 Rifai N, Ma J, Sacks FM, et al. Apolipoprotein (a) size and lipoprotein (a) concentration and future risk of angina pectoris with evidence of severe coronary atherosclerosis in men: The Physicians' Health Study. Clin Chem 2004; 50(8): 1364-71.
- 14 Longenecker JC, Klag MJ, Marcovina SM, et al. High lipoprotein (a) levels and small apolipoprotein (a) size prospectively predict cardiovascular events in dialysis patients. J Am Soc Nephrol 2005; 16(6): 1794-802.
- 15 Austen GW, Edwards JE, Frye RI, et al. A reporting system on patients evaluated for coronary heart disease. Circulation 1975; 51(Suppl): 5-40.
- 16 Афанасьева О.И., Адамова И.Ю., Беневоленская Г.Ф., и др. Иммуноферментный метод определения липопротеида (а). Бюлл эксперим биол мед 1995; 10: 398-401.
- 17 Bennet A, Di Angelantonio E, Erqou S, et al. Lipoprotein (a) Levels and Risk of Future Coronary Heart Disease Large-Scale Prospective Data. Arch Intern Med 2008; 168(6): 598-608.
- 18 Kraft HG, Dieplinger H, Hoyer E, et al. Utermann G. Lp (a) phenotyping by immunoblotting with polyclonal and monoclonal antibodies. Arteriosclerosis 1988; 8(3): 212-6.
- 19 Ежов М.В., Афанасьева О.И., Беневоленская Г.Ф. и др. Связь липопротеида (а) и фенотипа апоБелка (а) с атеросклерозом у мужчин с ишемической болезнью сердца. Тер архив 2000; 1: 28-32.

Поступила 30/04-2010