

## Роль воспаления, аутоксина и липопротеида(а) при дегенеративном стенозе аортального клапана у пациентов с ишемической болезнью сердца

Бурдейная А. А., Афанасьева О. И., Клесарева Е. А., Тмоян Н. А., Разова О. А., Афанасьева М. И., Ежов М. В., Покровский С. Н.

ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии” Минздрава России. Москва, Россия

**Цель.** Исследование связи концентрации липопротеида(а) (Лп(а)) и аутоксина (АТХ) у пациентов с и без дегенеративного стеноза аортального клапана (АоС) на фоне ишемической болезни сердца (ИБС).

**Материал и методы.** В исследование был включен 461 пациент (средний возраст 66±11 лет, мужчины 323), 354 имели ИБС со стенозом ≥50%, по крайней мере, в одной коронарной артерии по данным ангиографии. Дегенеративный АоС был диагностирован с помощью ультразвука. Контрольную группу составили 107 пациентов без ИБС и дегенеративного АоС. Концентрации Лп(а), АТХ, липидов и клеток крови были измерены для всех пациентов.

**Результаты.** ИБС без дегенеративного АоС (1 группа) была диагностирована у 307 пациентов, 47 пациентов имели ИБС и дегенеративный АоС (2 группа). Пациенты обеих групп были старше, чем пациенты контрольной группы — 66±10, 74±8 и 61±13 лет, соответственно. Уровень АТХ был ниже в группе 1 (медиана [25%;75%]: 495 [406;583] нг/мл), чем в контрольной группе (545 [412;654] нг/мл) или группе 2 (545 [476;605] нг/мл) ( $p<0,05$  для обоих сравнений). Лп(а) был ниже в контрольной группе (14,5 [5,5;36,0] мг/дл), чем в группе 1 (24,9 [9,7;58,4] мг/дл) ( $p<0,005$ ) и группе 2 (23,8 [9,9;75,7] мг/дл) ( $p<0,05$ ). Согласно результатам логистического регрессионного анализа, повышенный уровень АТХ независимо от возраста и других факторов риска ассоциировался с дегенеративным АоС только у пациентов с ИБС, в то время как возраст и нейтрофильно-лимфоцитарный индекс ассоциировались с развитием дегенера-

тивного АоС как у больных с ИБС, так и в общей группе обследованных пациентов.

**Заключение.** Повышенный уровень Лп(а) ассоциируется с развитием ИБС независимо от поражения аортального клапана, тогда как повышенная концентрация АТХ и нейтрофильно-лимфоцитарный индекс у больных ИБС были связаны с дегенеративным АоС вне зависимости от возраста и других факторов риска.

**Ключевые слова:** дегенеративный стеноз аортального клапана, липопротеид(а), аутоксин, нейтрофильно-лимфоцитарный индекс, ишемическая болезнь сердца.

**Отношения и деятельность:** нет.

ISSN 1728-8800 (Print)

ISSN 2619-0125 (Online)

Поступила 02/06-2020

Рецензия получена 22/06-2020

Принята к публикации 08/07-2020



**Для цитирования:** Бурдейная А. А., Афанасьева О. И., Клесарева Е. А., Тмоян Н. А., Разова О. А., Афанасьева М. И., Ежов М. В., Покровский С. Н. Роль воспаления, аутоксина и липопротеида(а) при дегенеративном стенозе аортального клапана у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(2):2598. doi:10.15829/1728-8800-2021-2598

## Role of inflammation, autotoxin and lipoprotein (a) in degenerative aortic valve stenosis in patients with coronary artery disease

Burdeynaya A. A., Afanasyeva O. I., Klesareva E. A., Tmoyan N. A., Razova O. A., Afanasyeva M. I., Ezhov M. V., Pokrovsky S. N. National Medical Research Center of Cardiology. Moscow, Russia

**Aim.** To study the relationship between the concentration of lipoprotein (a) (Lp (a)) and autotoxin (ATX) in patients with and without degenerative aortic valve stenosis (AoS) in the presence of coronary artery disease (CAD).

**Material and methods.** The study included 461 patients (mean age, 66±11 years, men, 323), 354 of whom had CAD with stenosis ≥50% in at least one coronary artery according to angiography. Degenerative AoS was diagnosed with ultrasound. The control group consisted of 107

patients without CAD and degenerative AoS. Concentrations of Lp (a), ATX, lipids and blood cells were measured for all patients.

**Results.** CAD without degenerative AoS (group 1) was diagnosed in 307 patients, while 47 patients had CAD and degenerative AoS (group 2). Patients in both groups were older than patients in the control group (66±10, 74±8, and 61±13 years, respectively). The ATX level was lower in group 1 (median [25; 75%]: 495 [406; 583] ng/ml) than in the control group (545 [412; 654] ng/ml) or group 2 (545 [476; 605] ng/ml)

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: burdeynaya.md@gmail.com, hea@mail.ru

Тел: +7 (916) 687-59-13, +7 (495) 414-67-32

[Бурдейная А. А. — лаборант исследовательской лаборатории нарушений липидного обмена НИИ клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова, ORCID: 0000-0003-0517-7828, Афанасьева О. И. — д.б.н., в.н.с. лаборатории проблем атеросклероза Института экспериментальной кардиологии, ORCID: 0000-0001-8909-8662, Клесарева Е. А. — к.т.н., н.с. лаборатории проблем атеросклероза Института экспериментальной кардиологии, ORCID: 0000-0002-0682-8699, Тмоян Н. А. — к.м.н., м.н.с. лаборатории нарушений липидного обмена НИИ клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова, ORCID: 0000-0002-3617-9343, Разова О. А. — н.с. лаборатории проблем атеросклероза Института экспериментальной кардиологии, ORCID: 0000-0002-1132-2529, Афанасьева М. И. — н.с. лаборатории проблем атеросклероза Института экспериментальной кардиологии, ORCID: 0000-0002-5725-3805, Ежов М. В. — д.м.н., г.н.с. лаборатории нарушений липидного обмена НИИ клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова, ORCID: 0000-0002-1518-6552, Покровский С. Н. — д.б.н., профессор, руководитель лаборатории проблем атеросклероза Института экспериментальной кардиологии, ORCID: 0000-0001-5944-6427].

( $p < 0,05$  for all). Lp (a) was lower in the control group (14,5 [5,5; 36,0] mg/dl) than in group 1 (24,9 [9,7; 58,4] mg/dl) ( $p < 0,005$ ) and group 2 (23,8 [9,9; 75,7] mg/dl) ( $p < 0,05$ ). According to the logistic regression, an increased ATX level, regardless of age and other risk factors, was associated with degenerative AoS only in patients with CAD, while age and neutrophil to lymphocyte ratio were associated with the development of degenerative AoS both in patients with CAD and the general group.

**Conclusion.** An elevated Lp (a) level is associated with CAD regardless of the aortic valve involvement, while an increased concentration of ATX and neutrophil to lymphocyte ratio in patients with CAD were associated with degenerative AoS regardless of age and other risk factors.

**Keywords:** degenerative aortic valve stenosis, lipoprotein (a), autotaxin, neutrophil to lymphocyte ratio, coronary artery disease.

**Relationships and Activities:** none.

Burdeynaya A.L.\* ORCID: 0000-0003-0517-7828, Afanasyeva O.I. ORCID: 0000-0001-8909-8662, Klesareva E.A.\* ORCID: 0000-0002-0682-8699,

Tmoyan N.A. ORCID: 0000-0002-3617-9343, Razova O.A. ORCID: 0000-0002-1132-2529, Afanasyeva M.I. ORCID: 0000-0002-5725-3805, Ezhov M.V. ORCID: 0000-0002-1518-6552, Pokrovsky S.N. ORCID: 0000-0001-5944-6427.

\*Corresponding author:

burdeynaya.md@gmail.com, hea@mail.ru

**Received:** 02/06-2020

**Revision Received:** 22/06-2020

**Accepted:** 08/07-2020

**For citation:** Burdeynaya A.L., Afanasyeva O.I., Klesareva E.A., Tmoyan N.A., Razova O.A., Afanasyeva M.I., Ezhov M.V., Pokrovsky S.N. Role of inflammation, autotaxin and lipoprotein (a) in degenerative aortic valve stenosis in patients with coronary artery disease. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(2):2598. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-2598

АоС — стеноз аортального клапана, АТХ — аутоаксин, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, Лп(а) — липопротеид(а), НЛИ — нейтрофильно-лимфоцитарный индекс, ОХС — общий холестерин, ОШ — отношение шансов, СРБ — С-реактивный белок, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ХС ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин ЛНП, ХС ЛНПкорр — холестерин ЛНП скорректированный на ХС-Лп(а).

## Введение

Дегенеративный стеноз аортального клапана (АоС) является наиболее частым клапанным пороком сердца как в Европе и Северной Америке, так и в России. В развитых странах аортальный стеноз является вторым по частоте сердечно-сосудистым заболеванием (ССЗ) после ишемической болезни сердца (ИБС) и системной артериальной гипертензии с распространенностью 0,4% в общей популяции и 1,7% среди лиц >65 лет [1]. По данным Российского исследования, включившего 3988 пациентов, доля больных с АоС в возрасте до 60 лет составила 0,5% и увеличивалась до 5,5% у лиц старше 70 лет [2]. Начальный период формирования дегенеративного АоС имеет схожие механизмы с атеросклеротическими изменениями как в коронарных, так и в периферических артериях [3]. Наибольшую роль среди атерогенных липопротеидов в развитии атеросклероза играют липопротеиды низкой плотности (ЛНП) и липопротеид(а) (Лп(а)) [4]. Исследования показали, что накопление этих атерогенных липопротеидов в ткани аортального клапана, а также местное воспаление играют существенную роль в патогенезе формирования дегенеративного АоС [5]. По данным метаанализа ряда исследований статины не оказывают влияние на замедление прогрессирования поражения аортального клапана [6].

Аутоаксин (АТХ) — эндонуклеотидпирофосфатаза/фосфодиэстераза 2 — белок, обладающий активностью фосфолипазы D и способствующий образованию лизофосфатидной кислоты — активного провоспалительного агента, также связан с развитием аортального стеноза. Проведенное иммуногистохимическое исследование, продемон-

стрировало совместную локализацию АТХ, апо-белка(а) и окисленных фосфолипидов в тканях дегенеративно измененных аортальных клапанов. Кроме того, активность АТХ была обнаружена во фракциях Лп(а), выделенных из плазмы крови здоровых доноров [7].

Цель — исследование связи концентрации Лп(а) и АТХ у пациентов с и без дегенеративного АоС на фоне ИБС.

## Материал и методы

В одномоментное, открытое, одноцентровое исследование на базе НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии” Минздрава России были включены пациенты, проходившие стационарное лечение в период с 2016 по 2018гг (n=461). Больные были разделены на группы в соответствии с наличием атеросклеротического поражения коронарных артерий и дегенеративного АоС. Пациенты с хронической ИБС, имевшие стеноз >50% хотя бы в одной из коронарных артерий по данным коронароангиографии и без изменений аортального клапана по результатам эхокардиографии, составили группу 1 — всего 307 (67%) пациентов. Группу 2 составили пациенты с ИБС, имевшие разной степени выраженности дегенеративный АоС — 47 (10%) пациентов. Контрольной группой — 107 (23%) человек, служили пациенты с неизменными коронарными артериями и непораженным аортальным клапаном, но с возможным наличием периферического атеросклероза, в т.ч. с мультифокальным поражением артерий. В исследование не включались пациенты, имевшие врожденный двустворчатый аортальный клапан, ревматическую болезнь сердца в анамнезе, инфекционный эндокардит аортального клапана, онкологические заболевания, сопровождавшиеся лучевой и химиотерапией, а также системные заболевания соединительной ткани. Все пациенты находились на стандартной медикаментозной терапии согласно рос-

Таблица 1

## Общая характеристика групп

	Группа контроля ИБС- AoC- (n=107)	Группа 1 ИБС+ AoC- (n=307)	Группа 2 ИБС+ AoC+ (n=47)	p
Мужской пол, n (%)	51 (47%)	240 (78%)	32 (68%)	<0,05 для 1 и 2 vs контроль
Возраст, лет	61±13	66±10	74±8	<0,001 для 1 и 2 vs контроль, 1 vs 2
Курение, n (%)	15 (14%)	83 (27%)	11 (23%)	<0,05 для 1 vs контроль
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	19 (18%)	90 (29%)	20 (42%)	<0,05 для 1 и 2 vs контроль
Артериальная гипертензия, n (%)	94 (87%)	288 (93%)	43 (91%)	
Гиперлипидемия, n (%)	88 (82%)	288 (93%)	45 (95%)	<0,05 для 1 и 2 vs контроль
Инфаркт миокарда, n (%)	2 (2%)	169 (55%)	24 (51%)	<0,001 для 1 и 2 vs контроль
Статины, n (%)	86 (80%)	302 (98%)	46 (98%)	<0,05 для 1 и 2 vs контроль
ОХС, ммоль/л	5,6±1,7	4,5±1,4	4,4±1,1	<0,001 для 1 и 2 vs контроль
ХС ЛНП, ммоль/л	3,6±1,6	2,6±1,2	2,6±0,9	<0,001 для 1 и 2 vs контроль
ХС ЛНПкорр, ммоль/л	3,4±1,6	2,3±1,3	2,3±0,9	<0,001 для 1 и 2 vs контроль
Лп(а), мг/дл	14,5 [5,5;35,9]	24,9 [9,7;58,4]	23,8 [9,9;75,7]	<0,05 для 1 и 2 vs контроль
АТХ, нг/мл	545 [412;654]	495 [406;583]	545 [477;605]	<0,05 для 2 vs 1 и контроль
СРБ, мг/л	4,1 [3,4;6,1]	5,4 [4,4;6,3]	3,6 [2,7;5,9]	
СОЭ, мм/ч	10 [5;19]	11 [5;21]	20 [10;47]	<0,05 для 2 vs 1 и контроль
НЛИ	1,5 [1,2;2,1]	1,7 [1,4;2,3]	2,0 [1,6;3,1]	<0,001 для 1 и 2 vs контроль, 1 vs 2

Примечание: СОЭ — скорость оседания эритроцитов. Данные представлены как медиана [25%;75% процентиль] для показателей с распределением, отличным от нормального, при сравнении количественных показателей использовали U-критерий Манна-Уитни, для показателей с нормальным распределением — средние значения±стандартное отклонение или абсолютное число больных (%), при сравнении количественных показателей использовали t-критерий Стьюдента.

сийским рекомендациям по имеющимся у них заболеваниям.

Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской Декларации, до включения в исследование у всех пациентов было получено письменное информированное согласие. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом.

Всем пациентам была выполнена трансторакальная двухмерная эхокардиография и доплер-эхокардиографическое исследование с целью определения состояния аортального клапана. Диагноз дегенеративного AoC устанавливался при максимальной скорости кровотока на аортальном клапане >2,0 м/с и среднем градиенте давления с аортального клапана >20 мм рт.ст. согласно американским рекомендациям по ведению пациентов с патологией клапанов сердца.

Проводился общий клинический анализ крови, а также определение концентрации общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) с использованием наборов ("Bioscop", Германия). Концентрация холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) рассчитывалась по формуле Фридвальда:  $\text{ХС ЛНП} = \text{ОХС} - \text{ХС ЛВП} - \text{ТГ} / 2,2$  (ммоль/л), также был рассчитан уровень скорректированного ХС ЛНП (ЛНПкорр), учитывающего холестерин, входящий в состав Лп(а):  $\text{ХС ЛНПкорр} = \text{ХС ЛНП} - 0,3 \times \text{Лп(а)} / 38,7$  (ммоль/л), где Лп(а) — концентрация липопротеида(а) в мг/дл [8]. Концентрацию Лп(а) измеряли методом иммуноферментного анализа с использованием моноспецифических поликлональных антител барана против Лп(а) человека, валидированного относительно коммерческих наборов [9]. Уровень АТХ и С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови определяли с использованием наборов для иммуноферментно-

го анализа ("Human ENPP-2/Autotaxin", "R&D", США и "Вектор-Бест", Россия, соответственно). Нейтрофильно-лимфоцитарный индекс (НЛИ) рассчитывался как отношение абсолютного количества нейтрофилов к абсолютному количеству лимфоцитов.

Статистический анализ был выполнен с помощью пакета "MedCalc". Показатели с нормальным распределением представлены как средние значения со стандартными отклонениями, показатели с распределением, отличным от нормального, представлены в виде медианы и значений 25-го и 75-го процентилей. Для определения нормальности распределения применяли тест Колмогорова-Смирнова. Для сравнения частотных показателей между группами использовали точный критерий Фишера и метод  $\chi^2$ . Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Пороговые значения различных биохимических маркеров рассчитывали методом анализа кривых операционных характеристик (ROC-анализ). Для оценки взаимосвязи различных факторов с наличием дегенеративного AoC использовали методы анализа таблиц сопряженности, а также логистической регрессии.

## Результаты

Характеристика обследованных групп представлена в таблице 1. Пациенты из группы 2 были старше пациентов группы 1 и контрольной группы ( $p < 0,001$  при сравнении каждой группы с контрольной и между собой). В группах пациентов с ИБС вне зависимости от наличия AoC отмечалось преобладание мужского пола по сравнению с группой контроля. По наличию сахарного диабета, артериальной гипертензии, гиперхолестеринемии и пере-

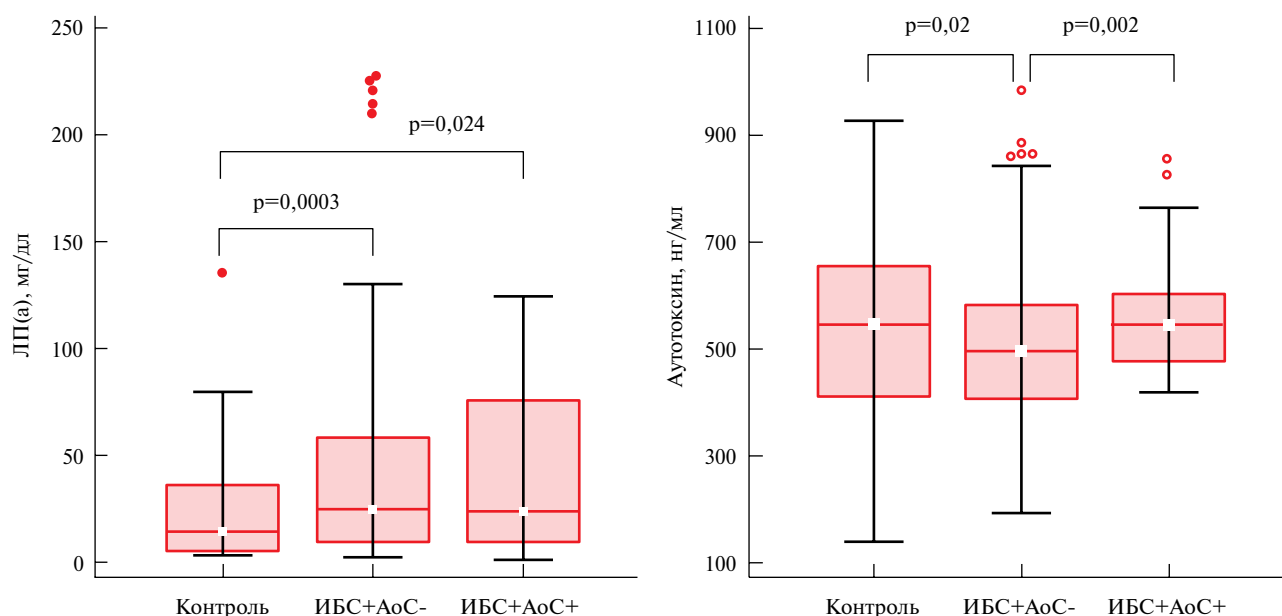


Рис. 1 Уровни Лп(а) и АТХ в исследованных группах больных.

Примечание: данные представлены как диаграмма Box-and-Whisker plot. Медиана [25%;75%] — Лп(а) в группе ИБС+АоС- составил 24,9 [9,7;58,4] мг/дл, в группе ИБС+АоС+ — 23,8 [9,9;75,7] мг/дл, а в контрольной группе 14,5 [5,5;35,9] мг/дл. Медиана [25%;75%] АТХ в группе ИБС+АоС- 495 [406;583] нг/мл, в группе ИБС+АоС+ данный показатель составил 545 [477;604] нг/мл, а в контрольной группе 545 [412;654] нг/мл. АоС — стеноз аортального клапана, ИБС — ишемическая болезнь сердца, Лп(а) — липопротеид(а).

несенного инфаркта миокарда разницы между 1 и 2 группами не выявлено, однако по сравнению с контрольной группой имелись достоверные отличия (таблица 1). Большинство пациентов с ИБС находились на медикаментозной терапии статинами.

Значения ОХС, ХС ЛНП и ХС ЛНПкорр в крови были сопоставимы среди пациентов с ИБС вне зависимости от наличия АоС, однако значимо были ниже, чем в контрольной группе ( $p<0,0001$ ) (таблица 1), что объясняется более частым применением статинов у пациентов групп с ИБС по сравнению с контрольной группой: 98% vs 80% ( $p<0,05$ ).

Анализ концентрации Лп(а) показал, что она выше у пациентов с ИБС (группы 1 и 2) по сравнению с группой контроля. Концентрация АТХ, напротив, была достоверно ниже в группе 1, чем в контрольной группе или в группе 2. При этом значимого отличия между 2 группой, куда входили пациенты с АоС, и контрольной группой выявлено не было (рисунок 1).

Отмечено, что при уровне АТХ  $<418,5$  нг/мл, что соответствует 1-й квантили, не выявлено ни одного пациента, который бы одновременно имел и ИБС, и дегенеративный АоС. Четверть пациентов из данной группы имели концентрацию АТХ  $>606$  нг/мл,  $>70\%$  пациентов, имеющих концентрацию АТХ на уровне 1-й квантили, относились к группе с ИБС без АоС. Аналогичный анализ распределения пациентов относительно верхней и нижней квантилей был выполнен для таких показателей как Лп(а) и НЛИ (рисунок 2). Уровень АТХ, соответ-

ствующий верхней квантили, наиболее часто встречался у больных с сочетанным поражением ИБС и аортального клапана, при этом повышенная концентрация Лп(а) ассоциировалась с наличием ИБС вне зависимости от поражения аортального клапана (рисунок 2).

ROC-анализ продемонстрировал достоверную связь между возрастом (чувствительность 74,5%; специфичность 65,5%, площадь под кривой 0,754), НЛИ (чувствительность 36,2%; специфичность 90,7%, площадь под кривой 0,642), концентрацией АТХ (чувствительность 97,9%; специфичность 33,82%, площадь под кривой 0,608) и скоростью оседания эритроцитов (чувствительность 57,9%; специфичность 69,4%, площадь под кривой 0,654) и наличием у обследованных пациентов АоС ( $p<0,05$  во всех случаях) (рисунок 3).

Согласно логистическому регрессионному анализу, только возраст — отношение шансов (ОШ)=1,11, 95% доверительный интервал (ДИ): 1,07-1,16 и НЛИ — ОШ=1,42, 95% ДИ: 1,16-1,75 ( $p<0,001$  для обоих сравнений), независимо ассоциировались с дегенеративным АоС как в общей группе обследованных пациентов, так и в группе больных ИБС. При этом в данной модели независимой связи между концентрацией Лп(а) и АТХ, с одной стороны и наличием АоС, с другой, продемонстрировать не удалось. При анализе только больных ИБС увеличение концентрации АТХ на величину одного стандартного отклонения (138 нг/мл) ассоциировалось с наличием у пациентов дегенеративного АоС вне

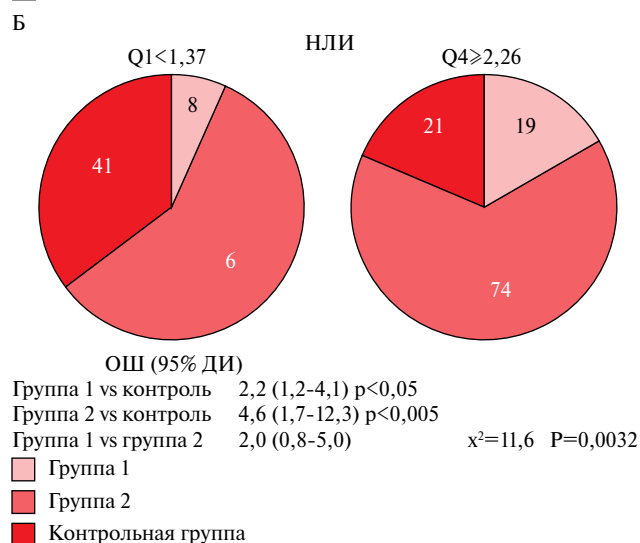
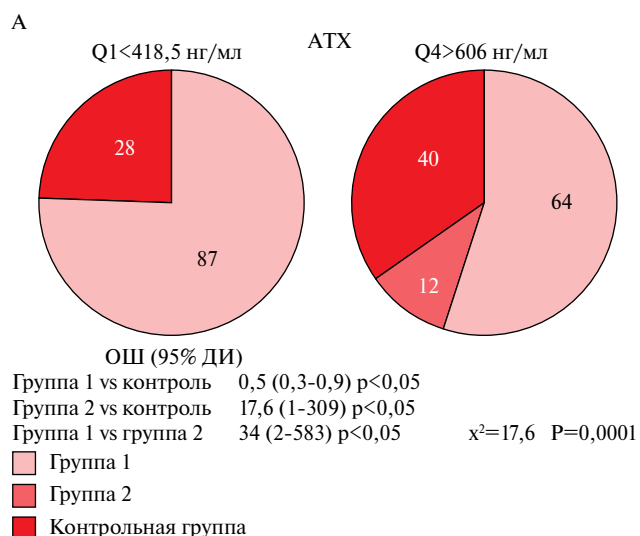
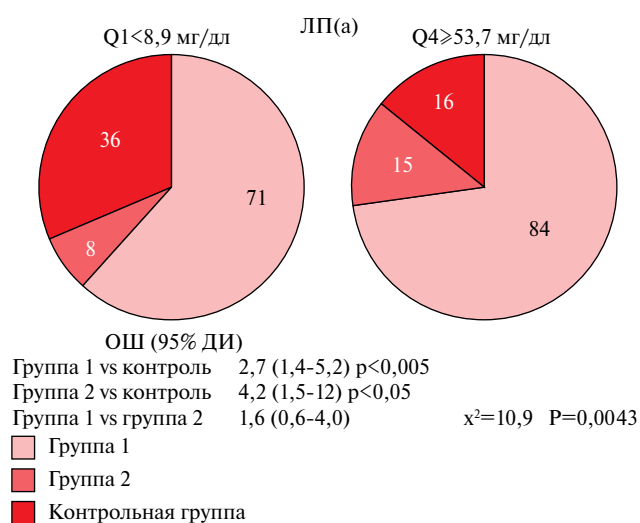


Рис. 2 Частота ИБС и дегенеративного АоС у пациентов с низким и высоким уровнем Лп(а) — А, АТХ — Б и НЛИ — В.

Примечание: данные представлены в виде числа пациентов из разных групп и ОШ наличия аортального стеноза у больных, имеющих уровень изучаемых показателей, соответствующий первой (Q1) и четвертой (Q4) квартилям распределения. АТХ — аутоксин, Лп(а) — липопротеид(а), НЛИ — нейтрофильно-лимфоцитарный индекс.

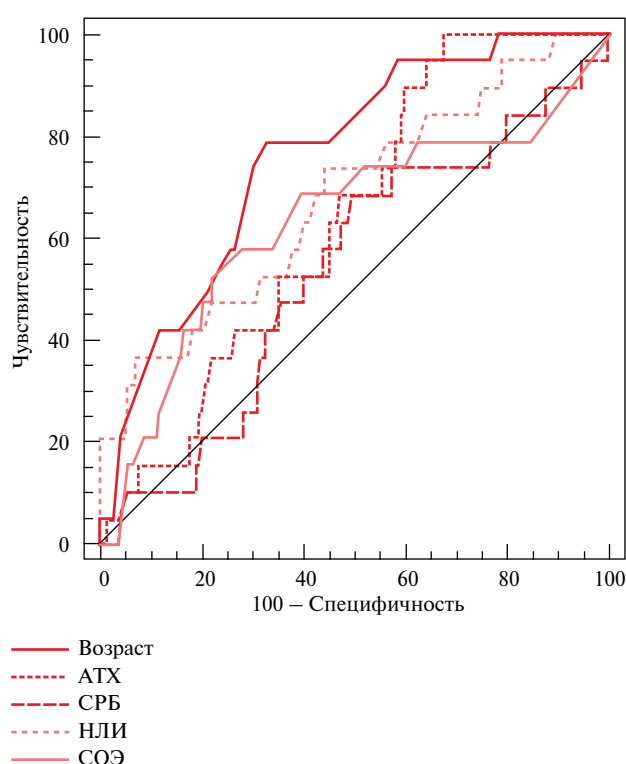


Рис. 3 ROC-анализ связи поражения аортального клапана с уровнем клинических показателей и маркеров воспаления.

Примечание: АТХ — аутоксин, НЛИ — нейтрофильно-лимфоцитарный индекс, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, СРБ — С-реактивный белок.

зависимости от возраста и других факторов риска (ОШ=1,6, 95% ДИ: 1,09-2,2) ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, специфической роли Лп(а) в развитии АоС у пациентов с уже имеющейся ИБС не выявлено; наряду с этим обнаружено, что повышенная концентрация АТХ ассоциируется с развитием АоС у пациентов с уже имеющейся ИБС.

## Обсуждение

Лп(а) — это уникальный липопротеид, состоящий из ЛНП-подобной частицы и апобелка(а) [10]. Впервые данный показатель был описан >50 лет назад как новый генетический вариант ЛНП. В настоящее время повышенный уровень Лп(а) признан независимым фактором риска развития ИБС [11]. В последние несколько лет Лп(а) стал интересен как возможный фактор риска развития дегенеративного АоС [12]. В 2013г по результатам полногеномного анализа, включившего 38 тыс. пациентов, в рамках международного консорциума CHARGE, выявлена значимая связь между вариацией в гене *LPA* и развитием дегенеративного АоС. Вариант rs10455872 в данном гене ассоциировался с развитием кальциноза аортального клапана независимо от пола и расы [13]. В другом крупном, проспективном исследовании



EPIC (European Prospective Investigation into Cancer (EPIC)-Norfolk было показано, что пациенты с наиболее высоким уровнем Лп(а) имели повышенный риск развития АоС [14]. По результатам анализа, объединившего 2 крупных, проспективных исследования, CCHS (Copenhagen City Heart Study) и CGPS (Copenhagen General Population Study), включивших около 78 тыс. пациентов, отмечено, что уровень Лп(а) >90 мг/дл был связан с увеличением риска развития АоС в 2,9 раза [15]. Согласно полученным данным, уровень Лп(а) был достоверно выше в группах пациентов с ИБС по сравнению с группой контроля вне зависимости от наличия АоС. Такие результаты, по-видимому, подтверждают ведущую роль повышенной концентрации Лп(а) в раннем развитии ИБС. Дегенеративный АоС, как заболевание, связанное с более старшим возрастом, у пациентов с повышенным уровнем Лп(а) может возникать уже на фоне предшествующей ИБС.

Наряду с Лп(а) была оценена и роль АТХ в развитии дегенеративного АоС. Согласно исследованию “случай-контроль”, проведенному Nsaibia MJ, et al. и включившему 300 пациентов с ИБС, было выявлено, что уровень циркулирующего в крови АТХ связан с развитием дегенеративного АоС у пациентов с ИБС, а сочетание высокой активности АТХ с уровнем Лп(а) >50 мг/дл в 3,5 раза увеличивало вероятность развития дегенеративного АоС [16]. Важно отметить, что отличительной особенностью нашего протокола было исследование группы контроля, в которую входили пациенты, не имевшие ни ИБС, ни АоС. Полученные результаты сопоставимы с результатами Nsaibia MJ, et al. и характеризуются достоверным отличием в уровне АТХ у больных ИБС с сочетанным поражением аортального клапана в сравнении с больными ИБС без АоС. Достоверных различий в средней концентрации АТХ между больными с АоС и пациентами контрольной группы не выявлено. Таким образом, лишь при сочетании повышенного уровня Лп(а) и АТХ, последний становится фактором, способствующим развитию АоС. Это заключение подтверждается результатами других исследований, в которых было установлено, что АТХ доставляется в ткань аортального клапана в составе Лп(а). Bouchareb R, et al. продемонстрировали, что активность АТХ была повышена в 4,6 раз во фракции Лп(а) относительно таковой в плазме крови здоровых доноров. Кроме того, иммуногистохимический анализ ткани аортального клапана, показал, что АТХ может продуцироваться и секретироваться интерстициальными клетками аортального клапана,

а его экспрессия связана с маркерами воспаления [7].

Широко обсуждается воспалительная реакция, как инициирующий фактор в процессе развития дегенеративного АоС. Для оценки вклада воспаления авторами был проанализирован НЛИ, как простой и доступный маркер системного воспалительного ответа. По результатам нескольких исследований этот показатель ассоциировался с наличием ИБС и АоС [17, 18].

Согласно нашим данным, НЛИ является независимым от других факторов риска ССЗ показателем, свидетельствующим о наличии АоС у больных ИБС. При этом повышенный НЛИ ассоциируется с выявлением как изолированной ИБС, так и ИБС в сочетании с АоС по сравнению с группой контроля, что подтверждает роль активного воспаления в процессе развития данных ССЗ.

По данным Song J, et al., НЛИ и СРБ могут являться новыми надежными предикторами развития дегенеративного АоС; кроме того, повышенный НЛИ прямо связан с тяжестью АоС у пациентов, как с трехстворчатым аортальным клапаном, так и двухстворчатым [18]. Стоит отметить, что авторами не выявлена разница в уровне СРБ ни между группами, различающимися по наличию АоС, ни по сравнению каждой группы с контролем. Повышение СРБ наблюдается при эндогенном сосудистом воспалении, сопровождающем процесс развития атеросклероза, а также при травме и инфекции [19]. Поскольку контрольная группа состояла из пациентов стационара с сердечно-сосудистой патологией, но без ИБС и АоС, часть больных имели атеросклеротические поражения периферических артерий различной степени тяжести. Ранее была выявлена связь между повышенным уровнем СРБ и мультифокальным поражением периферических артерий у женщин [20], что объясняет отсутствие различий между группами в настоящем исследовании.

## Заключение

Повышенный уровень Лп(а), в отличие от концентрации АТХ, не был связан с наличием дегенеративного АоС у больных ИБС, имеющих стенозирующий атеросклероз коронарных артерий. НЛИ, как маркер системного воспаления, продемонстрировал в настоящем исследовании независимую от возраста и других факторов риска ассоциацию с дегенеративным АоС на фоне ИБС.

**Отношения и деятельность:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

## Литература/References

- Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics — 2013 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2013;127:143-52. doi:10.1161/CIR.0b013e31828124ad.
- Khbulava GG, Gulyaev NI, Kravchuk VN, et al. Incidence of degenerative aortic stenosis in the patterns of valvular heart disease. *Grudnaya i Serdechno-Sosudistaya Khirurgiya (Russian Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery)*. 2018;60(1):28-35. (In Russ.) Хубулава Г.Г., Гуляев Н.И., Кравчук В.Н. и др. Место дегенеративного стеноза клапана аорты в структуре приобретенных пороков сердца. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия*. 2018;60(1):28-35. doi:10.24022/0236-2791-2018-60-1-28-35.
- Otto CM, Kuusisto J, Reichenbach DD, et al. Characterization of the early lesion of 'degenerative' valvular aortic stenosis: histologic and immunohistochemical studies. *Circulation*. 1994;90:844-53. doi:10.1161/01.cir.90.2.844.
- Carità P, Coppola G, Novo G, et al. Aortic stenosis: insights on pathogenesis and clinical implications. *J Geriatr Cardiol*. 2016;13(6):489-98. doi:10.11909/j.issn.1671-5411.2016.06.001.
- Capoulade R, Chan KL, Yeang C, et al. Oxidized Phospholipids, Lipoprotein(a), and Progression of Calcific Aortic Valve Stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(11):1236-46. doi:10.1016/j.jacc.2015.07.020.
- Teo KK, Corsi DJ, Tam JW, et al. Lipid lowering on progression of mild to moderate aortic stenosis: meta-analysis of the randomized placebo-controlled clinical trials on 2344 patients. *Can J Cardiol*. 2011;27(6):800-8. doi:10.1016/j.cjca.2011.03.012.
- Bouchareb R, Mahmut A, Nsaibia MJ, et al. Autotaxin derived from lipoprotein(a) and valve interstitial cells promotes inflammation and mineralization of the aortic valve. *Circulation*. 2015;132:67790. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016757.
- Dahlen GH. Incidence of Lp(a) lipoprotein among populations in "Lipoprotein(a)" ed. Scanu A.M. Academic Press. San Diego. 1990. C.151-75. ISBN-13: 978-0126209907. ISBN-10: 0126209901.
- Afanasieva OI, Adamova IYu, Benevolenskaya GF, Pokrovsky SN. An immunoenzyme method for determining lipoprotein(a). *Bull Exp Biol Med*. 1995;120(10):398-401. (In Russ.) Афанасьева О.И., Адамова И.Ю., Беневоленская Г.Ф., Покровский С.Н. Иммуноферментный метод определения липопротеида(а). *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 1995;120(10):398-401. doi:10.1007/bf02444976.
- Ellis KL, Boffa MB, Sahebkar A, et al. The renaissance of lipoprotein(a): brave new world for preventive cardiology? *Prog Lipid Res*. 2017;68:57-82. doi:10.1016/j.plipres.2017.09.001.
- Malarstig A, Green FR, Lathrop M, et al. Genetic variants associated with Lp(a) lipoprotein level and coronary disease. *N Engl J Med*. 2009;361:2518-28. doi:10.1056/NEJMoa0902604.
- Borrelli MJ, Youssef F, Boffa MB, Koschinsky ML. New Frontiers in Lp(a)-Targeted Therapies. *Trends Pharmacol Sci*. 2019;40(3):212-25. doi:10.1016/j.tips.2019.01.004.
- Thanassoulis G, Campbell CY, Owens DS. Genetic associations with valvular calcification and aortic stenosis. *N Engl J Med*. 2013;368:503-12. doi:10.1056/NEJMoa11109034.
- Arsenault BJ, Boekholdt SM, Dubé MP, et al. Lipoprotein(a) levels, genotype, and incident aortic valve stenosis: a prospective mendelian randomization study and replication in a case-control cohort. *Circ Cardiovasc Genet*. 2014;7:304-10. doi:10.1161/CIRCGENETICS.113.000400.
- Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Elevated Lipoprotein(a) and Risk of Aortic Valve Stenosis in the General Population. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:470-7. doi:10.1016/j.jacc.2013.09.038.
- Nsaibia MJ, Mahmut A, Boulanger MC. Autotaxin interacts with lipoprotein(a) and oxidized phospholipids in predicting the risk of calcific aortic valve stenosis in patients with coronary artery disease. *J Intern Med*. 2016;280:509-17. doi:10.1016/j.jacc.2019.01.070.
- Tanindi A, Erkan AF, Alhan A, Töre HF. Arterial stiffness and central arterial wave reflection are associated with serum uric acid, total bilirubin, and neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with coronary artery disease. *Anatol J Cardiol*. 2015;15:396-403. doi:10.5152/akd.2014.5447.
- Song J, Zheng Q, Ma X, et al. Predictive Roles of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and C-Reactive Protein in Patients with Calcific Aortic Valve Disease. *Int Heart J*. 2019;60:345-51. doi:10.1536/ihj.18-196.
- Sproston NR, Ashworth JJ. Role of C-Reactive Protein at Sites of Inflammation and Infection. *Front Immunol*. 2018;9:754. doi:10.3389/fimmu.2018.00754.
- Afanasieva OI, Tmoyan NA, Klesareva EA, et al. The Relationship of the Concentration of Lipoprotein(a) and Markers of Inflammation With Multifocal Atherosclerosis in Women. *Kardiologiya*. 2019;59(10):39-48. (In Russ.) Афанасьева О.И., Тмоян Н.А., Клесарева Е.А. и др. Взаимосвязь концентрации липопротеида(а) и показателей воспаления с мультифокальным атеросклерозом у женщин. *Кардиология*. 2019;59(10):39-48. doi:10.18087/cardio.2019.10.n520.