

Связь липопротеида(а) и фенотипов апобелка(а) со стенозирующим атеросклерозом периферических артерий

Н.А. ТМОЯН¹, М.В. ЕЖОВ¹, О.И. АФАНАСЬЕВА², Е.А. КЛЕСАРЕВА², О.А. РАЗОВА², В.В. КУХАРЧУК¹, С.Н. ПОКРОВСКИЙ²

¹Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия;

²Институт экспериментальной кардиологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме

Цель исследования. Липопротеид(а) [Лп(а)] является независимым фактором риска ишемической болезни сердца (ИБС) и инфаркта миокарда. О роли Лп(а) в развитии атеросклероза артерий нижних конечностей (периферического атеросклероза) имеющиеся данные недостаточны и противоречивы. Целью исследования явилось изучение связи Лп(а) и фенотипов апобелка(а) [апо(а)] со стенозирующим атеросклерозом периферических артерий (ПАС).

Материалы и методы. В исследование включены 998 пациентов (707 мужчин и 291 женщина, средний возраст 60±12 лет). Пациентов разделили на 4 группы в зависимости от наличия или отсутствия ПАС и ИБС: группа I (n=188, ПАС+ИБС+), группа II (n=78, ПАС+ИБС-), группа III (n=407, ПАС-ИБС+), группа IV (n=325, ПАС-ИБС-).

Результаты. Концентрация Лп(а) в группах I, II и III была выше, чем у пациентов контрольной группы (медиана [25%; 75%]): 34 [15; 80], 30 [10; 49] и 22 [8; 60] мг/дл против 15 [6; 35] мг/дл соответственно, $p<0,01$ во всех случаях. В группе I уровень Лп(а) был выше, чем во всех остальных группах ($p<0,05$). Повышенный уровень Лп(а) ≥ 30 мг/дл в группах I, II, III выявлялся чаще, чем в контрольной группе: 54, 50, 43% соответственно против 30%, $p<0,01$ во всех случаях. Повышенный уровень Лп(а) в группе с ПАС и ИБС встречался чаще, чем в группе с ИБС без ПАС ($p=0,02$). Лп(а) ≥ 30 мг/дл ассоциировался с наличием ПАС с отношением шансов (ОШ) 1,9; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,4–2,5; $p<0,01$. Низкомолекулярный фенотип апо(а) в группах I, II, III выявлялся чаще, чем в контрольной группе: 46, 56, 52% соответственно против 28%, $p<0,01$. Низкомолекулярный фенотип апо(а) у пациентов без ИБС ассоциируется с наличием ПАС с ОШ 3,3; 95% ДИ 1,6–6,8; $p<0,01$, а у пациентов с ИБС связь отсутствовала. По результатам логистического регрессионного анализа уровень Лп(а) и низкомолекулярный фенотип апо(а) являлись независимыми предикторами ПАС при их включении в модель по отдельности.

Заключение. Повышенный уровень Лп(а) и низкомолекулярный фенотип апо(а) являются независимыми факторами риска ПАС. У пациентов с ПАС и ИБС уровень Лп(а) выше, чем при изолированном поражении каждого сосудистого бассейна. Более высокие уровни Лп(а) связаны с наличием более тяжелого атеросклероза с вовлечением нескольких сосудистых бассейнов.

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

The association of lipoprotein(a) and apolipoprotein(a) phenotypes with peripheral artery disease

Н.А. ТМОЯН¹, М.В. ЕЖОВ¹, О.И. АФАНАСЬЕВА², Е.А. КЛЕСАРЕВА², О.А. РАЗОВА², В.В. КУХАРЧУК¹, С.Н. ПОКРОВСКИЙ²

¹A.L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology FSBI "National Medical Research Center of Cardiology" of MoH of Russia, Moscow, Russia;

²Institute of Experimental Cardiology FSBI "National Medical Research Center of Cardiology" of MoH of Russia, Moscow, Russia

Aim. Lipoprotein(a) [Lp(a)] is an independent risk factor of coronary heart disease (CHD) and myocardial infarction. Data about the role of Lp(a) in the development of peripheral artery disease (PAD) is controversial and uncertain. The aim of the study was to evaluate the association between Lp(a), apolipoprotein(a) [apo(a)] phenotypes and PAD.

Materials and methods. The study included 998 patients (707 male and 291 female, average age 60±12). The patients were divided into 4 groups depending on the presence or absence PAD and CHD: group I (n=188, PAD+CHD+), group II (n=78, PAD+CHD-), group III (n=407, PAD-CHD+), group IV (n=325, PAD-CHD-).

Results. The level of Lp(a) was significantly higher in groups I, II, III in comparison with patients of control group (group IV): 34 [15; 80], 30 [10; 49], 22 [8; 60] mg/dl vs. 15 [6; 35] mg/dl respectively, $p<0,01$ in all cases. Lp(a) level was higher in the group I than in the other groups ($p<0,05$). The prevalence of elevated Lp(a) level (≥ 30 mg/dl) was significantly higher in groups I, II, III than in control group: 54%, 50%, 43% respectively vs. 30%, $p<0,01$ in all cases. The prevalence of Lp(a) ≥ 30 mg/dl was more frequent in the group with PAD and CHD than in the group with CHD and without PAD ($p=0,02$). The odds ratio (OR) of PAD in the presence of elevated Lp(a) level was 1.9 (95%CI, 1.4–2.5, $p<0,01$). Low molecular weight (LMW) apo(a) phenotype was met more frequently in groups I, II, III compared to group IV: 46%, 56%, 52% respectively vs. 28%, $p<0,01$. LMW apo(a) in the patients without CHD was associated with PAD (OR 3.3; 95% CI, 1.6–6.8, $p<0,01$), and there was no association with the patients with CHD. In logistic regression analysis adjusted for age, sex, hypertension, obesity, smoking, diabetes, LDL-C, Lp(a) and LMW apo(a) phenotype were independent predictors of PAD when included separately.

Conclusions. Elevated level of Lp(a) and LMW apo(a) phenotype are independent risk factors of PAD. The level of Lp(a) in the patients with PAD and CHD was higher than in the case of isolated lesion of each vascular pool. Higher level of Lp(a) is associated with more severe atherosclerosis involving more than one vascular pools.

Keywords: lipoprotein(a), apolipoprotein(a) phenotypes, atherosclerosis, peripheral artery disease, atherosclerosis of lower limbs arteries.

апо(а) – апобелок(а)

ДИ – доверительный интервал

ИБС – ишемическая болезнь сердца

Лп(а) – липопротеид(а)

ЛПИ – лодыжечно-плечевой индекс

ОШ – отношение шансов

ОХС – общий холестерин

ПАС – стенозирующий атеросклероз периферических артерий

ССО – сердечно-сосудистые осложнения

ТГ – триглицериды

ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности

ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности

Диагностика и профилактика болезней сердечно-сосудистой системы, связанных с развитием атеросклероза, являются серьезной проблемой современной медицины. Атеросклероз продолжает оставаться наиболее частой причиной смертности и инвалидности во всем мире. Распространенность атеросклероза артерий нижних конечностей (периферического атеросклероза) в общей популяции составляет от 4 до 14% [1], а у лиц старше 60 лет – от 15 до 30% [2, 3]. Более 200 млн человек во всем мире имеют периферический атеросклероз [4]. В США примерно 8,5 млн человек страдают периферическим атеросклерозом [5]. При этом выявлено, что курение, сахарный диабет, хроническая болезнь почек, повышенный уровень высокочувствительного С-реактивного белка, артериальная гипертония напрямую связаны с периферическим атеросклерозом [3]. Клинически периферический атеросклероз проявляется перемежающейся хромотой, которая определяется болью в икроножных мышцах при ходьбе, проходящих в покое [1]. Перемежающаяся хромота выявляется лишь у 1/3 пациентов с периферическим атеросклерозом, а бессимптомный периферический атеросклероз может быть выявлен с помощью измерения лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) [6]. ЛПИ представляет собой соотношение систолического артериального давления, измеренного на лодыжке и плече. ЛПИ $\leq 0,9$ является диагностическим критерием периферического атеросклероза [7]. Как симптомный, так и бессимптомный периферический атеросклероз существенно увеличивают риск фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [8, 9]. Данные работы являлись основой для поиска новых факторов риска периферического атеросклероза, способствующих его своевременной диагностике и лечению с целью предупреждения прогрессирования заболевания и развития ССО.

Липопротеид(а) [Лп(а)] представляет собой надмолекулярный комплекс, в котором апобелок(а) [апо(а)] связан с апобелком В-100 ЛПНП-подобной частицы одной дисульфидной связью [10]. Молекулярная масса различных изоформ апо(а) колеблется от 300 до 800 кДа и определяется полиморфизмом количества повторов KIV₂ в гене LPA от 2 до 40 [10]. Концентрация Лп(а) также варьирует от менее 0,1 до 300 мг/дл и более и не зависит от пола, возраста, образа жизни и клинических состояний [11, 12]. При наличии повторов KIV₂ ≤ 22 принято говорить о низкомолекулярных изоформах апо(а), а при KIV₂ > 22 – о высокомолекулярных изоформах [13]. Высокомолекулярные изоформы апо(а) синтезируются гепатоцитами с меньшей скоростью, чем низкомолекулярные, что определяет обратную зависимость между размером изоформ и концентрацией Лп(а) в плазме [10]. Большинство исследований, показавших связь Лп(а) и низкомолекулярной изоформы апо(а) с периферическим атеросклерозом, включали небольшое количество участников. Данные крупных исследований о связи Лп(а) и низкомолекулярного фенотипа апо(а) с периферическим атеросклерозом

противоречивы. Целью нашего исследования явилось изучение связи Лп(а) и фенотипов апо(а) с периферическим атеросклерозом.

Материалы и методы

В исследование включено 998 пациентов, которых разделили на 4 группы в зависимости от наличия или отсутствия стенозирующего атеросклероза периферических артерий ($\geq 50\%$) и ишемической болезни сердца (ИБС; рис. 1).

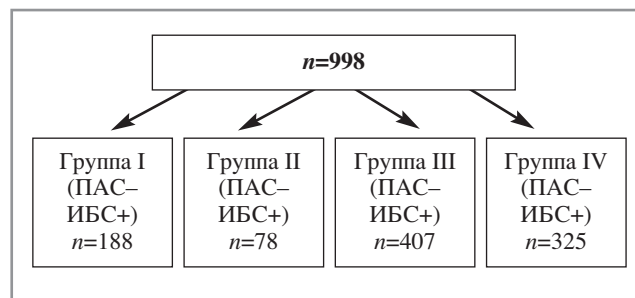


Рис. 1. Схема распределения пациентов по группам.

«ИБС+» – наличие ишемической болезни сердца, «ИБС-» – отсутствие ишемической болезни сердца, «ПАС+» – наличие стенозирующего атеросклероза периферических артерий, «ПАС-» – отсутствие стенозирующего атеросклероза периферических артерий.

Уровни общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) в сыворотке крови определяли ферментативным колориметрическим методом коммерческими наборами «Bioscop» (Германия). Уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) рассчитывали по формуле Фридвальда: $\text{ХС ЛПНП} = \text{ОХС} - \text{ХС ЛПВП} - \text{ТГ}/2,2$ (ммоль/л), а скорректированного ХС ЛПНП, учитывающего холестерин, входящий в Лп(а): $\text{ХС ЛПНП}_{\text{корр}} = \text{ХС ЛПНП} - 0,3 \times \text{Лп(а)}/38,7$, где Лп(а) – концентрация Лп(а) в мг/дл [14]. Концентрацию Лп(а) измеряли при помощи иммуноферментного анализа с использованием поликлональных антител к Лп(а) [15]. Метод валидирован относительно коммерческих наборов [Immunozyum Lp(a) и TintElize™ Lp(a)] и контрольного препарата Лп(а) (Technoclone), одобренного Международной федерацией клинической химии.

Фенотипирование проводили методом электрофореза образцов сыворотки крови пациентов в полиакриламидном геле в денатурирующих условиях с последующим иммуноблоттингом с использованием моноспецифических поликлональных антител барана против Лп(а) человека аналогично описанному ранее [16].

Атеросклероз периферических артерий диагностировался на основании дуплексного сканирования и ультразвуковой доплерографии артерий нижних конечностей с определением ЛПИ. Стенозирующий атеросклероз периферических артерий определялся наличием атеросклеротической бляшки, суживающей просвет хотя бы одной магистральной артерии нижних конечностей более 50% и ЛПИ $\leq 0,9$. ИБС диагностирована на основании типичной

Сведения об авторах:

Ежов Марат Владиславович – д.м.н., в.н.с. отд. проблем атеросклероза

Афанасьева Ольга Ильинична – д.м.н., в.н.с. лаб. проблем атеросклероза

Клесарева Елена Александровна – к.т.н., н.с. лаб. проблем атеросклероза

Разова Оксана Андреевна – н.с. лаб. проблем атеросклероза

Кухарчук Валерий Владимирович – д.м.н., проф., член-корр. РАН, руководитель отд. проблем атеросклероза

Покровский Сергей Николаевич – д.м.н., проф., руководитель лаб. проблем атеросклероза

Контактная информация:

Тмоян Нарек Арамаисович – аспирант отд. проблем атеросклероза, e-mail: ntmoyan@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-3617-9343>; тел.: +7(925)077-07-70

Характеристика исследуемых групп

Показатель	Группа I (ПАС+ ИБС+, n=188)	Группа II (ПАС+ ИБС-, n=78)	Группа III (ПАС- ИБС+, n=407)	Группа IV (ПАС- ИБС-, n=325)
Возраст, годы	67±9 ^{bcd}	64±10 ^{acd}	59±11 ^{ab}	57±11 ^{ab}
Мужчины, n (%)	156 (83) ^d	63 (81) ^d	330 (81) ^d	158 (49) ^{abd}
Артериальная гипертензия, n (%)	165 (88) ^{bcd}	58 (74) ^{ad}	283 (70) ^{ad}	187 (58) ^{abc}
Сахарный диабет типа 2, n (%)	62 (33) ^{bcd}	13 (17) ^a	73 (18) ^a	52 (16) ^a
Ожирение, n (%)	40 (21) ^d	20 (26)	101 (25) ^d	115 (35) ^{ac}
Курение, n (%)	122 (65) ^{bcd}	38 (49) ^{ad}	219 (54) ^{ad}	98 (30) ^{abc}
ОХС, ммоль/л	4,8±1,3 ^{cd}	5,2±1,7 ^{cd}	5,9±1,7 ^{ab}	6,0±1,5 ^{ab}
ТГ, ммоль/л	1,7±0,9 ^{cd}	2,0±1,7 ^d	2,0±1,0 ^a	2,0±0,9 ^{ab}
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,2±0,3 ^{bd}	1,3±0,4 ^{ac}	1,2±0,3 ^{bd}	1,3±0,4 ^{ac}
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,9±1,1 ^{cd}	2,9±1,3 ^{cd}	3,8±1,6 ^{ab}	3,8±1,4 ^{ab}
ХС ЛПНПкорр, ммоль/л	2,5±1,1 ^{cd}	2,6±1,2 ^{cd}	3,5±1,5 ^{ab}	3,6±1,5 ^{ab}
Лп(а), мг/дл	34 [15; 80] ^{bcd}	30 [10; 49] ^{ad}	22 [8; 60] ^{ad}	15 [6; 35] ^{abc}
Статины, n (%)	172 (91) ^{cd}	67 (86) ^d	313 (77) ^{ad}	82 (25) ^{abc}

Примечание. ХС ЛПНПкорр – холестерин липопротеидов низкой плотности, скорректированный по уровню холестерина Лп(а). $p < 0,05$ при сравнении с: ^a – группой I, ^b – группой II, ^c – группой III, ^d – группой IV. «ИБС+» – наличие ишемической болезни сердца, «ИБС-» – отсутствие ишемической болезни сердца, «ПАС+» – наличие стенозирующего атеросклероза периферических артерий, «ПАС-» – отсутствие стенозирующего атеросклероза периферических артерий.

клинической картины, проведения нагрузочных проб и коронарографии.

Для показателей, имеющих нормальное распределение, результаты представлены в виде среднего значения ± стандартное отклонение, при сравнении количественных показателей использовали t-критерий Стьюдента. Для показателей, распределение которых не являлось нормальным, результаты представлены в виде медианы [интерквартильный интервал], при сравнении количественных показателей использовали U-критерий Манна–Уитни. Точный критерий Фишера применяли для сравнения частотных показателей между группами. Для оценки значимости связи изучаемых параметров с наличием стенозирующего атеросклероза периферических артерий в исследованных группах рассчитывали отношение шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Отрезное значение концентрации Лп(а), определение их чувствительности и специфичности получены при помощи ROC-анализа.

Результаты

Исследуемая группа состояла из 707 мужчин и 291 женщины, средний возраст 60 ± 12 лет. Артериальная гипертензия выявлена у 693 (69%) пациентов, гиперлипидемия – у 860 (86%), сахарный диабет типа 2 – у 200 (20%), ожирение – у 276 (28%) пациентов. Курение отмечено у 477 (48%) пациентов, 424 (42%) пациента перенесли в прошлом инфаркт миокарда.

Пациенты со стенозирующим атеросклерозом периферических артерий и ИБС были старше пациентов остальных групп ($p = 0,01$ при сравнении с группой II и $p < 0,01$ при сравнении с группами III и IV; см. таблицу). У них была выше частота артериальной гипертензии ($p < 0,01$), сахарного диабета ($p < 0,01$) и курения ($p = 0,02$ при сравнении с группой II, $p = 0,01$ – с группой III и $p < 0,01$ при сравнении с группой IV). В группах I, II и III оказалось больше мужчин, чем в контрольной группе ($p < 0,01$).

В группах I и II средние уровни ОХС, ХС ЛПНП и ХС ЛПНПкорр были ниже, чем в группах без стенозирующего

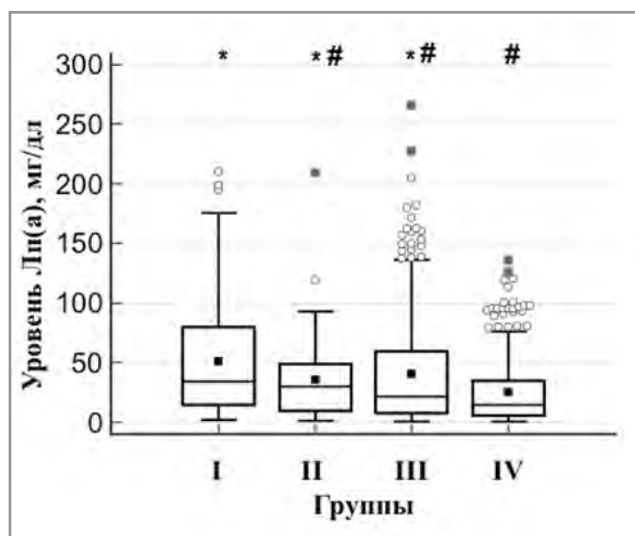


Рис. 2. Уровень Лп(а) в исследуемых группах.

* $p < 0,01$ при сравнении с группой IV, # $p < 0,05$ при сравнении с группой I. Данные представлены в виде диаграммы Box-and-Whisker, где среднее – точка, медиана – линия, наблюдаемый минимум и максимум – разброс, верхняя и нижняя квартили распределения – прямоугольник. Группа I – ПАС + ИБС +, группа II – ПАС + ИБС -, группа III – ПАС - ИБС +, группа IV – ПАС - ИБС -.

атеросклероза периферических артерий (группа III и группа IV; $p < 0,01$). Терапию статинами проводили у 91% пациентов группы I, у 86% – группы II, у 77% – группы III и всего у 25% пациентов группы IV, что объясняет более низкие уровни липидов в группах со стенозирующим атеросклерозом периферических артерий и/или ИБС по сравнению с группами без стенозирующего атеросклероза периферических артерий и/или ИБС.

Концентрация Лп(а) в группах I, II и III оказалась выше, чем у пациентов контрольной группы (группа IV), $p < 0,01$ во всех случаях (рис. 2). У пациентов со стенозирующим атеросклерозом периферических артерий и ИБС уровень

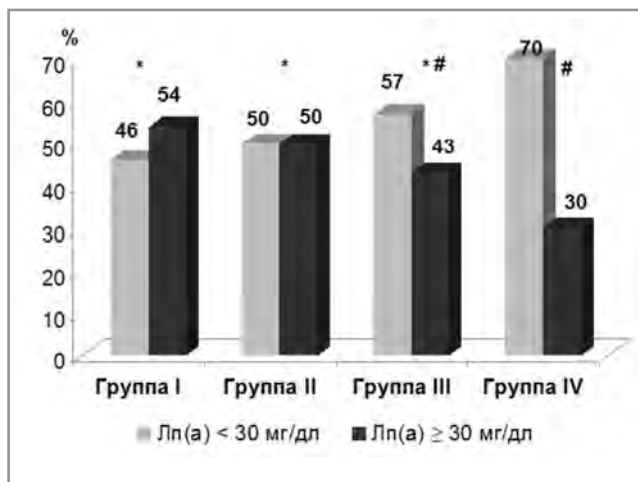


Рис. 3. Частота повышенного уровня Лп(а) в исследуемых группах.

* $p < 0,01$ при сравнении с группой IV, # $p < 0,05$ при сравнении с группой I. Группа I – ПАС + ИБС +, группа II – ПАС + ИБС -, группа III – ПАС- ИБС +, группа IV – ПАС - ИБС -.

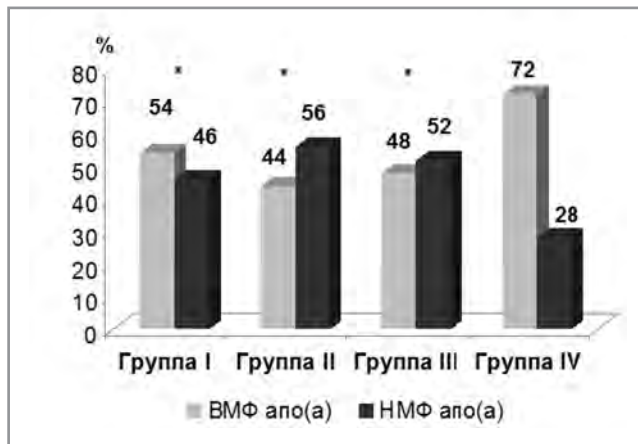


Рис. 4. Распределение фенотипов apo(a) в исследуемых группах.

* $p < 0,01$ при сравнении с группой IV. ВМФ apo(a) – высокомолекулярный фенотип апобелка(a), НМФ apo(a) – низкомолекулярный фенотип апобелка(a). Группа I – ПАС + ИБС +, группа II – ПАС + ИБС -, группа III – ПАС - ИБС +, группа IV – ПАС - ИБС -.

Лп(а) оказался выше, чем во всех остальных группах: $p = 0,03$ при сравнении с пациентами со стенозирующим атеросклерозом периферических артерий без ИБС, $p < 0,01$ при сравнении с пациентами с ИБС без стенозирующего атеросклероза периферических артерий и пациентами контрольной группы. У больных групп II и III не выявлено различий по уровню Лп(а).

Повышенный уровень Лп(а) ≥ 30 мг/дл у пациентов с ИБС, стенозирующим атеросклерозом периферических артерий или их сочетанием (группы I, II, III) выявлялся чаще, чем в контрольной группе: 54, 50, 43% соответственно против 30%, $p < 0,01$ во всех случаях (рис. 3). Уровень Лп(а) ≥ 30 мг/дл встречался значимо чаще в группе больных ИБС со стенозирующим атеросклерозом периферических артерий по сравнению с больными ИБС без поражения артерий нижних конечностей ($p = 0,02$). Концентрация Лп(а) ≥ 30 мг/дл ассоциировалась с увеличением вероятности стенозирующего атеросклероза периферических артерий с ОШ 1,9; 95% ДИ 1,4–2,5; $p < 0,01$.

Фенотипирование apo(a) выполнено у 705 пациентов. Низкомолекулярный фенотип apo(a) у пациентов I, II и III групп выявлялся чаще, чем в контрольной: 46, 56, 52% против 28%, $p < 0,01$ соответственно (рис. 4). У пациентов без ИБС наличие низкомолекулярного фенотипа apo(a) ассоциировалось с увеличением вероятности стенозирующего атеросклероза периферических артерий (ОШ 3,3; 95% ДИ 1,6–6,8; $p < 0,01$) в отличие от больных, страдающих ИБС (ОШ 0,8; 95% ДИ 0,5–1,2; $p = 0,3$).

Лп(а) и/или низкомолекулярный фенотип apo(a), наряду с возрастом, полом, частотой артериальной гипертонии, курения, уровнем ХС ЛПНП, являлись независимыми предикторами стенозирующего атеросклероза периферических артерий по результатам логистического регрессионного анализа. Сахарный диабет и ожирение не связаны с атеросклеротическим поражением периферических артерий. Согласно ROC-анализу, концентрация Лп(а) > 26 мг/дл связана с наличием стенозирующего поражения периферических артерий с 60% чувствительностью и 61% специфичностью (площадь под кривой 0,61; 95% ДИ 0,58–0,64; $p < 0,01$).

Обсуждение

Пациенты с периферическим атеросклерозом имеют высокий риск ССО, в том числе инфаркта миокарда, инсульта и сердечно-сосудистой смерти [17]. По данным исследования FOURIER (Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in subjects with Elevated Risk), у пациентов с симптоматическим периферическим атеросклерозом, получавших терапию статинами высокой и умеренной интенсивности, при проспективном наблюдении в течение 2,5 года частота серьезных ССО (сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда, инсульт, нестабильная стенокардия, потребовавшая госпитализации, коронарная реваскуляризация) оказалась выше, чем у пациентов с перенесенным в прошлом инфарктом миокарда и ишемическим инсультом, но без периферического атеросклероза, и составила 17% против 12% соответственно, $p < 0,001$ [18]. Поиск нового фактора риска периферического атеросклероза, способствующего его ранней диагностике и лечению, представляет несомненный интерес.

В настоящем исследовании мы изучали связь Лп(а) и фенотипов apo(a) со стенозирующим атеросклерозом периферических артерий. Несмотря на то, что в многочисленных исследованиях показана связь Лп(а), низкомолекулярных изоформ apo(a) и ИБС [19–21], только небольшое число работ оценили связь концентрации Лп(а) [22–26] и фенотипов apo(a) [16, 22, 27, 28] с атеросклерозом периферических артерий.

В проведенном нами исследовании показано, что повышенный уровень Лп(а) является независимым фактором риска развития стенозирующего атеросклероза периферических артерий, что сопоставимо с результатами проспективного Эдинбургского исследования [29].

В исследованиях, проведенных в Германии (KORA F3, KORA F4 и CAVASIC), выявлена связь между концентрацией Лп(а) и стенозирующим атеросклерозом периферических артерий [30]. В исследовании KORA (Cooperative Health Research in the Region of Augsburg) F3 уровень Лп(а) и частота низкомолекулярного фенотипа apo(a) оказались выше у пациентов со стенозирующим атеросклерозом периферических артерий, чем у лиц без него, однако различия не достигли статистической значимости.

В исследовании KORA F4 концентрация Лп(а) и частота низкомолекулярного фенотипа apo(a) значимо не от-

личались у пациентов со стенозирующим атеросклерозом периферических артерий и без него.

В исследованиях KORA F3 и KORA F4 включены пациенты из общей популяции г. Аугсбург, среди которых было небольшое количество больных с периферическим атеросклерозом, чем, вероятнее всего, объясняется отсутствие выраженных различий. Напротив, в исследовании CAVASIC (Cardiovascular Disease in Intermittent Claudication) концентрация Лп(а) была значимо выше в группе с перемежающей хромотой при сравнении с пациентами без таковой, сопоставимых по возрасту и частоте сахарного диабета ($p=0,006$). В нашем исследовании уровень Лп(а) и частота низкомолекулярного фенотипа апо(а) у больных со стенозирующим атеросклерозом периферических артерий также превышали аналогичные показатели в контрольной группе вне зависимости от наличия или отсутствия ИБС. Таким образом, в исследовании CAVASIC так же, как и в нашем, выявлена ассоциация между уровнем Лп(а) и тяжелым атеросклеротическим поражением периферических артерий.

Кроме того, в нашем исследовании у больных со стенозирующим атеросклерозом периферических артерий и ИБС уровень Лп(а) оказался значимо выше, чем в группах с изолированным поражением периферических артерий (группа II), ИБС (группа III), без стенозирующего атеросклероза периферических артерий и ИБС (группа IV). Таким образом, можно предположить, что чем выше уровень Лп(а), тем тяжелее развивающийся атеросклеротический процесс, в который вовлекается одновременно несколько сосудистых бассейнов.

Мы не обнаружили разницы между частотой встречаемости повышенного уровня Лп(а) у пациентов со стенози-

рующим атеросклерозом периферических артерий в зависимости от наличия ИБС. Однако у пациентов с ИБС частота уровня Лп(а) ≥ 30 мг/дл значимо выше при наличии стенозирующего атеросклероза периферических артерий. Следовательно, связь Лп(а) сильнее с периферическим атеросклерозом, чем с ИБС. Подобные результаты получены в исследовании, проведенном в Институте клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова с участием 88 мужчин в возрасте от 34 до 65 лет [31].

У больных с изолированным атеросклерозом артерий нижних конечностей и клинической картиной перемежающей хромоты концентрация Лп(а) выше при сравнении с пациентами с изолированным коронарным атеросклерозом (31 ± 7 мг/дл против 13 ± 4 мг/дл, $p < 0,05$) [31]. Разницы в частоте встречаемости низкомолекулярного фенотипа апо(а) в группах больных с изолированной ИБС, атеросклерозом периферических артерий или их сочетанием не обнаружено.

Заключение

Наше исследование показало, что концентрация Лп(а) ≥ 30 мг/дл, а также низкомолекулярный фенотип апо(а) являются независимыми факторами риска стенозирующего атеросклероза периферических артерий. У больных ИБС с тяжелым атеросклеротическим поражением периферических артерий концентрация Лп(а) выше, чем при изолированном поражении каждого сосудистого бассейна. Более высокие уровни Лп(а) связаны с наличием более тяжелого атеросклероза с вовлечением нескольких сосудистых бассейнов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Shammas NW. Epidemiology, classification, and modifiable risk factors of peripheral arterial disease. *Vasc Health Risk Manag.* 2007;3(2):229-34. <https://doi.org/10.2147/vhrm.2007.3.2.229>
- Selvin E, Erlinger TP. Prevalence of and risk factors for peripheral arterial disease in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999–2000. *Circulation.* 2004;110(6):738-43. <https://doi.org/10.1016/j.accreview.2004.10.025>
- Ostchega Y, Paulose-Ram R, Dillon CF, Gu Q, Hughes JP. Prevalence of peripheral arterial disease and risk factors in persons aged 60 and older: data from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999–2004. *J Am Geriatr Soc.* 2007;55(4):583-9. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2007.01123.x>
- Fowkes FG, Rudan D, Rudan I, Aboyans V, Denenberg JO, McDermott MM, Norman PE, Sampson UK, Williams LJ, Mensah GA, Criqui MH. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *Lancet.* 2013;382(9901):1329-40. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(13\)61249-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(13)61249-0)
- Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, Das SR, de Ferranti S, Després JP, Fullerton HJ, Howard VJ, Huffman MD, Isasi CR, Jiménez MC, Judd SE, Kissela BM, Lichtman JH, Lisabeth LD, Liu S, Mackey RH, Magid DJ, McGuire DK, Mohler ER 3rd, Moy CS, Muntner P, Mussolino ME, Nasir K, Neumar RW, Nichol G, Palaniappan L, Pandey DK, Reeves MJ, Rodriguez CJ, Rosamond W, Sorlie PD, Stein J, Towfighi A, Turan TN, Virani SS, Woo D, Yeh RW, Turner MB; American Heart Association Statistics Committee; Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics-2016 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2016;133(4):e38-360. <https://doi.org/10.1161/cir.0000000000000350>
- Lamina C, Meisinger C, Heid IM, Löwel H, Rantner B, Koenig W, Kronenberg F for the KORA Study Group. Association of ankle-brachial index and plaques in the carotid and femoral arteries with cardiovascular events and total mortality in a population-based study with 13-years of follow-up. *Eur Heart J.* 2006;27(21):2580-7. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehl228>
- Guo X, Li J, Pang W, Zhao M, Luo Y, Sun Y, Hu D. Sensitivity and specificity of ankle-brachial index for detecting angiographic stenosis of peripheral arteries. *Circ J.* 2008;72(4):605-10. <https://doi.org/10.1253/circj.72.605>
- Kollerits B, Heinrich J, Pichler M, Rantner B, Klein-Weigel P, Wölke G, Brasche S, Strube G, Kronenberg F. Intermittent claudication in the Erfurt Male Cohort (ERFORT) Study: its determinants and the impact on mortality. A population-based prospective cohort study with 30 years of follow-up. *Atherosclerosis.* 2008;198(1):214-22. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2007.09.012>
- Diehm C, Allenberg JR, Pittrow D, Mahn M, Tepohl G, Haberl RL, Darius H, Burghaus I, Trampisch HJ. Mortality and vascular morbidity in older adults with asymptomatic versus symptomatic peripheral artery disease. *Circulation.* 2009;120(21):2053-61. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2010.05.078>
- Kronenberg F, Utermann G. Lipoprotein(a) – resurrected by genetics. *J Intern Med.* 2013;273(1):6-30. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2012.02592.x>
- Langsted A, Kamstrup PR, Nordestgaard BG. Lipoprotein(a): fasting and nonfasting levels, inflammation, and cardiovascular risk. *Atherosclerosis.* 2014;234(1):95-101. <https://doi.org/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. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2014.01.054>
- Kraft HG, Lingenhel A, Köchl S, Hoppichler F, Kronenberg F, Abe A, Mühlberger V, Schönitzer D, Utermann G. Apolipoprotein(a) kringle IV repeat number predicts risk for coronary heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1996;16(6):713-9. <https://doi.org/10.1161/01.atv.16.6.713>

14. Dahlen GH. Incidence of Lp(a) among populations. In: Scanu AM, editor. Lipoprotein(a). New York: Academic Press; 1990:151-173.
15. 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 [Afanasyeva 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.)]. <https://doi.org/10.1007/bf02444976>
16. Афанасьева О.И., Ежов М.В., Афанасьева М.И., Сафарова М.С., Берестецкая Ю.В., Покровский С.Н. Связь низкомолекулярного фенотипа аполипелка(а) и концентрации липопротеида(а) с мультифокальным атеросклерозом у больных ишемической болезнью сердца. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2010;6(4):474-80 [Afanasyeva OI, Ezhov MV, Afanasyeva MI, Safarova MS, Berestetskaya JV, Pokrovsky SN. Correlations of low molecular weight phenotype of apolipoprotein(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 (In Russ.)]. <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2010-6-4-474-480>
17. Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett C, Barshes NR, Corriere MA, Drachman DE, Fleisher LA, Fowkes FG, Hamburg NM, Kinlay S, Lokstein R, Misra S, Mureebe L, Olin JW, Patel RA, Regensteiner JG, Schanzer A, Shishehbor MH, Stewart KJ, Treat-Jacobson D, Walsh ME. 2016 AHA/ACC Guideline on the Management of Patients With Lower Extremity Peripheral Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2017;135(12):e726-e79. <http://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000471>
18. Bonaca MP, Nault P, Giugliano RP, Keech AC, Pineda AL, Kanevsky E, Kuder J, Murphy SA, Jukema JW, Lewis BS, Tokgozoglu L, Somaratne R, Sever PS, Pedersen TR, Sabatine MS. Low-Density Lipoprotein Cholesterol Lowering With Evolocumab and Outcomes in Patients With Peripheral Artery Disease: Insights From the FOURIER Trial (Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk). *Circulation*. 2017 Nov 13. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.117.032235>
19. Erqou S, Kaptoge S, Perry PL, Di AE, Thompson A, White IR, Marcovina SM, Collins R, Thompson SG, Danesh J. Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and nonvascular mortality. *JAMA*. 2009;302(4):412-23. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.1063>
20. Erqou S, Thompson A, Di AE, Saleheen D, Kaptoge S, Marcovina S, Danesh J. Apolipoprotein(a) isoforms and the risk of vascular disease: systematic review of 40 studies involving 58,000 participants. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(19):2160-7. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.10.080>
21. 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 аполипелка(а) с атеросклерозом у мужчин с ишемической болезнью сердца. *Терапевтический архив*. 2000;72(1):28-32 [Ezhov MV, Afanasyeva OI, Benevolenskaya GF, Savchenko AP, Balakhonova TV, Liakishev AA, Pokrovskiy SN. Association of lipoprotein(a) and apolipoprotein(a) phenotypes with coronary and carotid atherosclerosis in CHD men. *Ter Arkh*. 2000;72(1):28-32 (In Russ.)].
22. Dieplinger B, Lingenhel A, Baumgartner N, Poelz W, Dieplinger H, Haltmayer M, Kronenberg F, Mueller T. Increased serum lipoprotein(a) concentrations and low molecular weight phenotypes of apolipoprotein(a) are associated with symptomatic peripheral arterial disease. *Clin Chem*. 2007;53(7):1298-305. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2007.088013>
23. Бригарева В.В., Афанасьева О.И., Добровольский А.Б., Ежов М.В., Титаева Е.В., Карпов Ю.А., Покровский С.Н. Липопротеид(а) и изоформы апо(а) у больных с перемежающейся хромотой. *Терапевтический архив*. 2002;74(12):49-52 [Britareva VV, Afanasyeva OI, Dobrovolsky AB, Ezhov MV, Titaeva EV, Karpov YuA, Pokrovsky SN. Lipoprotein(a) and apo(a) isoforms in patients with intermittent claudication. *Ter Arkh*. 2002;74(12):49-52 (In Russ.)].
24. Tunstall-Pedoe H, Peters SAE, Woodward M, Struthers AD, Belch JFF. Twenty-Year Predictors of Peripheral Arterial Disease Compared With Coronary Heart Disease in the Scottish Heart Health Extended Cohort (SHHEC). *J Am Heart Assoc*. 2017;6(9):e005967. <https://doi.org/10.1161/jaha.117.005967>
25. van Buuren F, Sommer JA, Kottmann T, Horstkotte D, Mellwig KP. Extracardiac manifestation of elevated lipoprotein(a) levels-cumulative incidence of peripheral arterial disease and stenosis of the carotid artery. *Clin Res Cardiol Suppl*. 2015;10(S1):39-45. <https://doi.org/10.1007/s11789-015-0069-x>
26. Gurdasani D, Sjouke B, Tsimikas S, Hovingh GK, Luben RN, Wainwright NW, Pomilla C, Wareham NJ, Khaw KT, Boekholdt SM, Sandhu MS. Lipoprotein(a) and risk of coronary, cerebrovascular, and peripheral artery disease: the EPIC-Norfolk prospective population study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012;32(12):3058-65. <https://doi.org/10.1161/atvbaha.112.255521>
27. Mølgaard J, Klausen IC, Lassvik C, Færgeman O, Gerdes LU, Olsson AG. Significant association between low-molecular-weight apolipoprotein(a) isoforms and intermittent claudication. *Arterioscler Thromb*. 1992;12(8):895-901. <https://doi.org/10.1161/01.atv.12.8.895>
28. Pedro-Botet J, Sentí M, August T, Nogués X, Rubies-Prat J, Aubo C, Vidal-Barraquer F. Apolipoprotein(a) genetic polymorphism and serum lipoprotein(a) concentration in patients with peripheral vascular disease. *Atherosclerosis*. 1993;104(1-2):87-94. [https://doi.org/10.1016/0021-9150\(93\)90179-x](https://doi.org/10.1016/0021-9150(93)90179-x)
29. Price JF, Lee AJ, Rumley A, Lowe GD, Fowkes FG. Lipoprotein(a) and development of intermittent claudication and major cardiovascular events in men and women: the Edinburgh Artery Study. *Atherosclerosis*. 2001;157(1):241-9. [https://doi.org/10.1016/s0021-9150\(00\)00719-x](https://doi.org/10.1016/s0021-9150(00)00719-x)
30. Laschkolnig A, Kollerits B, Lamina C, Meisinger C, Rantner B, Stadler M, Peters A, Koenig W, Stöckl A, Dähnhardt D, Böger CA, Krämer BK, Fraedrich G, Strauch K, Kronenberg F. Lipoprotein(a) concentrations, apolipoprotein(a) phenotypes, and peripheral arterial disease in three independent cohorts. *Cardiovasc Res*. 2014;103(1):28-36. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvu107>
31. Панченко Е.П., Добровольский А.Б., Перова Н.В., Покровский С.Н., Кислякова Е.А., Давлетов К.К., Титаева Е.В., Карпов Ю.А. Липид-транспортная система крови и фибринолиз у больных с различной протяженностью атеросклеротического поражения. *Кардиология*. 1995;12:72-7 [Panchenko EP, Dobrovolsky AB, Perova NV, Pokrovsky SN, Kislyakova EA, Davletov KK, Titaeva EV, Karpov YuA. Fibrinolysis and lipid-transport system in patients with different extent of atherosclerosis. *Kardiologiya*. 1995;12:72-7 (In Russ.)].

Поступила 29.01.2018