



Гиперлипопротеидемия (а) и повышенный уровень С-реактивного белка как факторы риска стенозирующего мультифокального атеросклероза у пациентов молодого и среднего возраста

Е.А. Клесарева[✉], О.И. Афанасьева, Е.Е. Шерстюк, Н.А. Тмоян, О.А. Разова, А.В. Тюрина, М.И. Афанасьева, М.В. Ежов, С.Н. Покровский

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Обоснование. Гиперлипопротеидемия (а) [гиперЛП(а)] – независимый фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза. Связь между липопротеидом (а) [ЛП(а)] и процессами воспаления в стенке сосуда активно изучается на протяжении последних нескольких лет. С-реактивный белок (СРБ) играет важную роль в сердечно-сосудистых заболеваниях атеросклеротического генеза.

Цель. Проанализировать взаимосвязь между повышенной концентрацией ЛП(а) [гиперЛП(а)], биохимическими и гематологическими маркерами воспаления с ранним развитием стенозирующего ($\geq 50\%$) атеросклероза (АС) в нескольких сосудистых бассейнах (СБ).

Материалы и методы. В данное исследование отобраны 76 пациентов с результатами обследования артерий каротидного бассейна и артерий нижней конечностей (мужчины в возрасте от 18 до 55 лет, женщины от 18 до 60 лет). Все включенные пациенты разделены на 3 группы: со стенозирующим АС только одного СБ (1-я группа, $n=29$); с поражением двух или трех СБ (2-я группа, $n=21$). Контрольная группа – 26 пациентов без ишемической болезни сердца и АС в любом из обследованных СБ. Статины принимали все пациенты 1 и 2-й групп, а также 65% обследованных из контрольной группы. У всех участников исследования в крови определены: концентрация ЛП(а), СРБ, липидный профиль и форменные элементы крови.

Результаты. Пациенты трех групп не отличались по возрасту. В группах с АС (79% в 1-й группе и 85% во 2-й группе) больше мужчин (54% – в контрольной группе). Сахарный диабет (СД) 2-го типа встречался чаще у больных мультифокальным АС. Абсолютное количество моноцитов и лейкоцитов крови, нейтрофильно-лимфоцитарный индекс так же, как и концентрация ЛП(а), выше у больных 1 и 2-й групп относительно контрольной. Максимально высокий уровень ЛП(а) – 49 [4; 96] мг/дл (Ме [25%; 75%]) – наблюдался у больных АС с поражением нескольких СБ, что в 5 раз выше, чем концентрация ЛП(а) у пациентов контрольной группы (10 [4; 21] мг/дл, $p=0,02$). Уровень СРБ достоверно более высокий во 2-й группе – 7,2 [4,0; 9,7] мг/л – по сравнению с другими группами – 2,5 [1,0; 4,7] мг/л в 1-й группе и 2,9 [1,2; 4,9] мг/л в контрольной группе, $p<0,05$. Концентрация ЛП(а) и СРБ наряду с наличием у пациентов СД 2-го типа независимо от других факторов риска ассоциировалась с мультифокальным АС в молодом и среднем возрасте.

Заключение. Повышенная концентрация ЛП(а) (≥ 30 мг/дл) определяет наличие как изолированного, так и мультифокального стенозирующего АС у пациентов молодого и среднего возраста. Одновременное повышение концентрации как ЛП(а), так и СРБ, а также наличие СД связаны с преждевременным развитием стенозирующего АС сразу в нескольких СБ. Измерение этих показателей у пациентов молодого и среднего возраста позволяет использовать их в качестве биохимических маркеров для оценки вероятности мультифокального поражения сосудистого русла.

Ключевые слова: атеросклероз, липопротеид (а), С-реактивный белок, мультифокальный атеросклероз, системное воспаление, нейтрофильно-лимфоцитарный индекс

Для цитирования: Клесарева Е.А., Афанасьева О.И., Шерстюк Е.Е., Тмоян Н.А., Разова О.А., Тюрина А.В., Афанасьева М.И., Ежов М.В., Покровский С.Н. Гиперлипопротеидемия (а) и повышенный уровень С-реактивного белка как факторы риска стенозирующего мультифокального атеросклероза у пациентов молодого и среднего возраста. Терапевтический архив. 2022;94(4):479–484. DOI: 10.26442/00403660.2022.04.201454

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Клесарева Елена Александровна – канд. техн. наук, науч. сотр. лаб. проблем атеросклероза Института экспериментальной кардиологии. Тел.: +7(977)341-63-53; e-mail: hea@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0682-8699

Афанасьева Ольга Ильинична – д-р биол. наук, вед. науч. сотр. лаб. проблем атеросклероза Института экспериментальной кардиологии. ORCID: 0000-0001-8909-8662

Шерстюк Екатерина Евгеньевна – лаборант-исследователь лаб. проблем атеросклероза Института экспериментальной кардиологии. ORCID: 0000-0002-8012-3339

Тмоян Нарек Арамаисович – канд. мед. наук, науч. сотр. лаб. нарушений липидного обмена Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова. ORCID: 0000-0002-3617-9343

Разова Оксана Андреевна – науч. сотр. лаб. проблем атеросклероза Института экспериментальной кардиологии. ORCID: 0000-0002-1132-2529

Тюрина Александра Вячеславовна – аспирант отд. проблем атеросклероза Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова. ORCID: 0000-0003-3505-2487

Афанасьева Марина Ильинична – науч. сотр. лаб. проблем атеросклероза Института экспериментальной кардиологии. ORCID: 0000-0002-5725-3805

[✉]Elena A. Klesareva. E-mail: hea@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0682-8699

Olga I. Afanasieva. ORCID: 0000-0001-8909-8662

Ekaterina E. Sherstyuk. ORCID: 0000-0002-8012-3339

Narek A. Tmoyan. ORCID: 0000-0002-3617-9343

Oksana A. Razova. ORCID: 0000-0002-1132-2529

Aleksandra V. Tyurina. ORCID: 0000-0003-3505-2487

Marina I. Afanasieva. ORCID: 0000-0002-5725-3805

The relationship between the level of Lp(a) and the prevalence of atherosclerosis among young patients

Elena A. Klesareva[✉], Olga I. Afanasieva, Ekaterina E. Sherstyuk, Narek A. Tmoyan, Oksana A. Razova, Aleksandra V. Tyurina, Marina I. Afanasieva, Marat V. Ezhov, Sergei N. Pokrovsky

Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

Abstract

Background. Hyperlipoproteinemia (a) is an independent and cause risk factor for atherosclerotic cardiovascular diseases (ASCVD). The correlation between lipoprotein (a) – Lp(a) and inflammation in the vessel wall was actively studied during the past few years. C-reactive protein (CRP) plays an important role in ASCVD.

Aim. To analyze the relationship between hyperlipoproteinemia (a), inflammatory markers, and the early development of stenosing atherosclerosis (AS) in several vascular pools.

Materials and methods. 76 patients, 55 men aged 18 to 55 years and 21 women – 18 to 60 years, with the results of instrumental examination of coronary, carotid and lower extremities vascular pools were enrolled. Three groups: with stenosing ($\geq 50\%$) AS of only one (group 1, $n=29$); two or three (group 2, $n=21$) vascular pools. 26 patients without coronary heart disease and AS were included in the control group. All patients in groups 1 and 2 and 65% of those in the control group took statins. The concentrations of Lp(a), CRP, lipids and blood count were determined.

Results. The patients of the three groups did not differ in age. In the groups with AS (79% in group 1 and 85% in group 2), there were more men (relative to 54% in the control group). Diabetes mellitus was more common only in patients with multifocal AS. The absolute number of blood monocytes and leukocytes, the neutrophil-lymphocyte ratio, as well as Lp(a) level were higher in patients of groups 1 and 2 relative to the control. The maximum Lp(a) level (median [25%; 75%]) was observed in patients with lesions of two or more vascular pools vs the control group (49 [4; 96] mg/dL, vs 10 [4; 21] mg/dL, $p=0.02$). The CRP level was significant elevated in patients from group 2 – 7.2 [4.0; 9.7] mg/L, relative to group 1 – 2.5 [1.0; 4.7] mg/L, and the control group 2.9 [1.2; 4.9] mg/L, $p<0.05$. The Lp(a) and CRP concentration, or the presence of diabetes mellitus in patients, regardless of other risk factors, were associated with severe stenosing AS in young and middle age.

Conclusion. An elevated concentration of Lp(a) (≥ 30 mg/dL) determines the presence of both isolated and multifocal stenosing AS in the examined patients. A simultaneous increase in the concentration of both Lp(a) and CRP, as well as the presence of diabetes mellitus, are associated with the premature development of stenosing atherosclerotic lesions in several vascular regions at once. Measurement of these predictors in young and middle-aged patients makes it possible to use them as biochemical markers to assess the likelihood of multifocal lesions of the vascular pool.

Keywords: atherosclerosis, lipoprotein (a), C-reactive protein, multifocal atherosclerosis, systemic inflammation, neutrophil to lymphocyte ratio
For citation: Klesareva EA, Afanasieva OI, Sherstyuk EE, Tmoyan NA, Razova OA, Tyurina AV, Afanasieva MI, Ezhov MV, Pokrovsky SN. The relationship between the level of Lp(a) and the prevalence of atherosclerosis among young patients. *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2022;94(4):479–484. DOI: 10.26442/00403660.2022.04.201454

Введение

Атеросклероз (АС) представляет собой распространенное системное хроническое заболевание с элементами воспаления артерий крупного и среднего калибра, вызванное нарушением липидного обмена, приводящее к отложению липидов в стенке сосудов с формированием атеросклеротических бляшек. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) атеросклеротического генеза и связанные с ними осложнения занимают лидирующие позиции среди причин смертности, несмотря на усилия научного сообщества. Многочисленные исследования последних лет демонстрируют сложность и многофакторность данного заболевания. По распространенности поражения атеросклеротическую болезнь можно подразделить на изолированный, затрагивающий только коронарные (ишемическая болезнь сердца – ИБС), только сонные артерии (цереброваскулярная болезнь) или только артерии нижних конечностей (перемежающаяся хромота), и мультифокальный АС с поражением двух или всех трех указанных сосудистых бассейнов (СБ). Пациенты, перенесшие одно острое ишемическое событие (инфаркт миокарда, ишемический инсульт, ишемию нижних конечностей), находятся в группе риска развития повторного события не только в исходной локализации, но и в других бассейнах [1]. Течение АС у молодых пациентов протекает более агрессивно, чем у пожилых, с необходимос-

тью более частых хирургических вмешательств и летальными исходами, а также более частой ИБС [2].

Хроническое воспаление является неотъемлемой частью патогенеза АС, и согласно ряду исследований [3, 4] различные биомаркеры воспаления могут предсказать возникновение будущих сердечно-сосудистых событий не только у пациентов с ССЗ, но и у практически здоровых людей. С-реактивный белок (СРБ) – это маркер, повышенный уровень которого, как и наличие хронического воспаления в целом, часто приводит к развитию более тяжелых сердечно-сосудистых событий [5]. Лейкоциты являются основными клетками, вовлеченными в хроническое воспаление при АС. Более высокое значение отношения количества нейтрофилов к лимфоцитам наблюдалось у больных с повышенной скоростью прогрессии, а также распространенностью АС по данным коронароангиографии [6].

Повышенная концентрация в крови липопротеида (а) – ЛП(а) – независимый генетический фактор риска возникновения и развития ССЗ атеросклеротического генеза. Этот ЛП состоит из ЛПНП-подобной частицы, имеющей в своем составе молекулу апоБелка В100 (апоВ100), которая ковалентно связана с другой белковой молекулой – апоБелком (а) [7]. ЛП(а) принадлежит к семейству атерогенных апоВ100-содержащих ЛП, при этом он также обладает тромбогенными свойствами. Каждый 6-й европеец имеет

Ежов Марат Владиславович – д-р мед. наук, гл. науч. сотр., и. о. рук. лаб. нарушений липидного обмена Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова. ORCID: 0000-0002-1518-6552

Покровский Сергей Николаевич – д-р биол. наук, проф., гл. науч. сотр., и. о. рук. лаб. проблем атеросклероза Института экспериментальной кардиологии. ORCID: 0000-0001-5944-6427

Marat V. Ezhov. ORCID: 0000-0002-1518-6552

Sergei N. Pokrovsky. ORCID: 0000-0001-5944-6427

Таблица 1. Характеристика групп включенных в исследование пациентов**Table 1. Characteristics of patient's group included in the study**

	Без АС (контрольная группа; n=26)	АС	
		изолированный (1-я группа; n=29)	мультифокальный (2-я группа; n=21)
Курение, абс. (%)	17 (65)	23 (79)	19 (90)
Возраст, годы	47±9	49±4	51±7
Мужчины, абс. (%)	14 (54)	23 (79)**	18 (85)*
СД 2-го типа, абс. (%)	2 (8)	1 (3)	8 (38)*
АГ, абс. (%)	9 (34)	5 (17)	3 (14)
ОХС, ммоль/л	5,93±1,99	4,58±1,48**	5,48±3,19
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,16±0,30	1,05±0,32	0,92±0,19*
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,98±1,77	2,69±1,36**	3,43±3,22*
ХС ЛПНПкорр, ммоль/л	3,4 [3; 5]	1,9 [2; 3]**	2,2 [2; 3]*
ТГ, ммоль/л	1,79±0,93	1,87±1,02	2,49±1,92
ЛП(а), мг/дл	10 [4; 2]	20 [5; 7]	49 [4; 96]*
СРБ, мг/л	2,9 [1,2; 4,9]	2,5 [1,0; 4,7]	7,2 [4,0; 9,7]*

Примечание. Данные представлены как среднее ± стандартное отклонение или как *Me* [25; 75-й перцентиль]; * $p < 0,05$ при сравнении группы с мультифокальным АС с контрольной группой; ** $p < 0,05$ при сравнении группы с изолированным АС с контрольной группой; АГ – артериальная гипертензия.

генотип ЛП(а), который повышает риск возникновения и развития ИБС в 2 раза; повышенный уровень ЛП(а) также увеличивает риск ишемического инсульта и болезни периферических артерий [1].

Цель исследования – анализ взаимосвязи между повышенной концентрацией ЛП(а), биохимическими и гематологическими маркерами воспаления с ранним развитием стенозирующего АС в нескольких СБ.

Материалы и методы

В ретроспективное исследование, проведенное в одном центре, отобраны 76 пациентов: мужчины в возрасте от 18 до 55 лет и женщины от 18 до 60 лет с результатами инструментального обследования трех СБ. В соответствии с принципами Хельсинкской декларации все пациенты согласились на участие в исследовании и подписали информированное согласие. Наличие атеросклеротической бляшки, вызывающей сужение просвета сосуда на 50% и более, по результатам коронароангиографии или ультразвукового исследования в любом из СБ расценивалось как стенозирующий АС.

В зависимости от количества СБ, имеющих гемодинамически значимые стенозы, все включенные пациенты разделены на 3 группы: больные АС только одного СБ (1-я группа, $n=29$); с поражением двух или трех СБ (2-я группа, $n=21$); в контрольную группу ($n=26$) вошли пациенты без ИБС и АС.

В план биохимического исследования входило определение следующих липидных показателей: концентрации общего холестерина (ОХС), ХС ЛП высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов – ТГ (Віосон, Германия); рассчитывали ХС ЛП низкой плотности (ЛПНП) и скорректированный ХС ЛПНП – ХС ЛПНПкорр с поправкой на ХС ЛП(а) [8].

Методом твердофазного иммуоферментного анализа в сыворотке крови определяли концентрации ЛП(а) [9] и СРБ («Вектор-Бест», Россия). Нейтрофильно-лимфоцитарный (НЛИ), лимфоцитарно-моноцитарный (ЛМИ) и тромбоцитарно-лимфоцитарный (ТЛИ) индексы вычисляли

как отношение абсолютного содержания соответствующих показателей общеклинического анализа крови.

Для статистической обработки данных использовали пакет MedCalc 19.5.3. Критерий t Стьюдента применяли для сравнения показателей, имеющих нормальное распределение, а для показателей, не имевших нормального распределения, – непараметрический критерий U Манна–Уитни.

Критерий χ^2 Пирсона использовали для сравнения качественных признаков в разных группах, для изучения связи между исследуемыми параметрами – корреляционный анализ по методу Спирмена (для ранговых переменных) или Пирсона (для непрерывных переменных). Многофакторный анализ выполняли методом логистической регрессии. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В группах с АС (1 и 2-я группы относительно контрольной группы) больше мужчин (79 и 85% против 54% соответственно), однако возрастных различий между группами не обнаружено. Сахарный диабет (СД) 2-го типа встречался достоверно чаще только у больных мультифокальным АС. Все больные, страдающие стенозирующим АС (1 и 2-я группы), и большинство (65%) лиц из контрольной группы принимали статины (**табл. 1**). Концентрация ЛП(а) (*Me* [25%; 75%]) выше в группах с АС и максимальна у больных с мультифокальным поражением (2-я группа), пятикратно превышая аналогичный показатель в контрольной группе (49 [4; 96] мг/дл и 10 [4; 21] мг/дл, $p=0,02$); **рис. 1**.

Концентрация ЛП(а) связана с количеством пораженных стенозирующим АС СБ ($r=0,33$; $p=0,004$ по результатам корреляционного анализа по методу Спирмена).

Кроме того, результаты анализа кривых операционных характеристик (РОС-анализа), пороговый уровень ЛП(а) ≥ 30 мг/дл показали высокую чувствительность (71%), специфичность (72%) относительно наличия у обследованных пациентов СА в двух и более СБ (прогностическая модель обладала хорошим качеством, площадь под

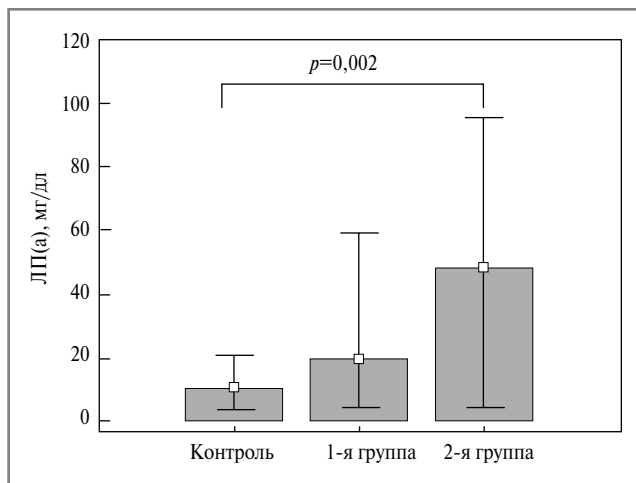


Рис. 1. Концентрация ЛП(а) у обследованных пациентов.

Примечание. Данные представлены как Me [25–75-й перцентиль].

Fig. 1. Lipoprotein (a) concentration in the examined patients.

кривой $AUC=0,71$, $p=0,001$). Тот же пороговый уровень 30 мг/дл и выше со специфичностью 84%, но с меньшей диагностической чувствительностью (53%) связан с наличием стенозирующего АС ($AUC=0,68$, $p<0,01$).

Концентрация СРБ достоверно выше в группе с мультифокальным АС (7,2 мг/л) относительно группы с изолированным поражением (2,5 мг/л, $p=0,01$) и контрольной группы (2,9 мг/л, $p=0,02$); см. табл. 1, и коррелировала с тяжестью атеросклеротического поражения ($r=0,30$, $p=0,02$). Концентрация $СРБ \geq 3,4$ мг/л в сыворотке крови обследованных пациентов с чувствительностью (87%) и специфичностью (68%) ассоциировалась с наличием мультифокального АС у обследованных пациентов ($AUC 0,75$, $p=0,001$). Сочетание гиперлиппротеидемии (а) – гиперЛП(а) (концентрация ЛП(а) ≥ 30 мг/дл) и $СРБ \geq 3,4$ мг/л выявлено у 60% пациентов во 2-й группе (рис. 2) и согласно результатам ROC-анализа позволяло оценить наличие мультифокального АС у обследованных пациентов с чувствительностью 60% и специфичностью 89% ($AUC 0,77$, $p<0,001$).

Абсолютное количество иммунных клеток (моноцитов, лейкоцитов и нейтрофилов) выше у больных стенозирующим АС относительно пациентов из контрольной группы. Анализ гематологических индексов выявил статистически значимые различия между больными АС и без для таких показателей, как НЛИ и ЛМИ (табл. 2), однако корреляционный анализ, проведенный в общей когорте пациентов, выявил только слабую взаимосвязь между наличием у пациентов АС и соотношением нейтрофилов к лимфоцитам ($r=0,23$, $p=0,05$).

Результаты многофакторного регрессионного анализа с включением в модель возраста и классических факторов риска показали, что концентрация ЛП(а) ($r=0,44$, $p=0,01$) и СРБ ($r=0,29$, $p=0,04$) наряду с полом ($r=-0,32$, $p=0,02$), СД 2-го типа ($r=0,46$, $p=0,0007$) и курением ($r=0,31$, $p=0,024$) независимо связаны с увеличением количества пораженных АС сосудов. Увеличение на одну единицу как концентрации ЛП(а) (отношение шансов – ОШ 1,03; 95% доверительный интервал – ДИ 1,01–1,05), так и СРБ (ОШ 1,14; 95% ДИ 1,02–1,28), так же как и наличие СД 2-го типа (ОШ 8,97; 95% ДИ 2,17–32,92; $p<0,05$ для всех показателей), независимо от пола, возраста, курения и ожирения ассоциировалось с преждевременным развитием мультифокального

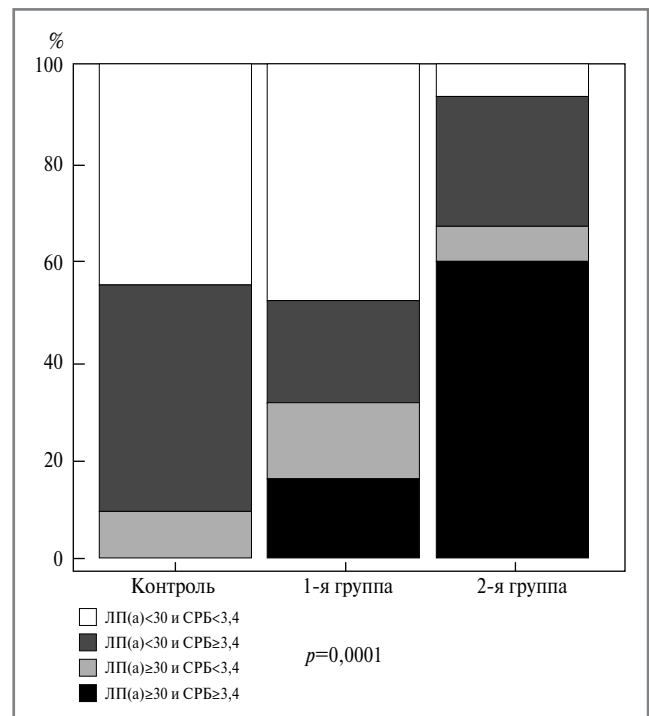


Рис. 2. Повышенная концентрация ЛП(а) и СРБ у пациентов с различной степенью атеросклеротического поражения сосудистого русла.

Fig. 2. Elevated concentrations of Lp(a) and C-reactive protein in patients with varying degrees of atherosclerotic vascular lesions.

АС (прогностическое качество логистической регрессионной модели можно оценить как отличное – площадь под кривой составила 0,93, $p<0,0001$). При наличии у пациента концентрации ЛП(а), превышающей 30 мг/дл, ОШ развития мультифокального АС увеличивается до 9,22 (95% ДИ 1,20–70,88), $p=0,03$.

Обсуждение

Результаты научных исследований последних лет все больше свидетельствуют о том, что нарушение метаболизма липидов, факторы врожденного и приобретенного иммунитета так же, как и хроническое воспаление, играют решающую роль в возникновении и дальнейшем прогрессировании АС [10]. Следует отметить, что ранее нами показано увеличение риска атеросклеротического поражения как изолированного, так и мультифокального при наличии гиперЛП(а) у женщин (средний возраст обследованных составлял 70 лет) [11], что подтвердилось и в данной работе для значительно более молодых пациентов. В британском популяционном исследовании European Prospective Investigation into Cancer (EPIC)-Norfolk у 18 720 пациентов (средний возраст 59 лет, 45% мужчин) также показана связь концентрации ЛП(а) с ИБС и стенозом артерий нижних конечностей [12]. Н. Сисек и соавт. [13] при сравнении мужчин старше и моложе 65 лет (средний возраст 53±9 лет) и М.В. Ежов и соавт. [14] при исследовании мужчин в возрасте 28–45 лет показали, что гиперЛП(а) – концентрация ЛП(а) ≥ 30 мг/дл – положительно коррелировала с наличием ИБС в более молодом возрасте. Согласно Women's Health Study (средний возраст 54,2 года) риск возникновения сердечно-сосудистых событий в 1,5 раза выше при концентрации ЛП(а) в крови женщин свыше 44 мг/дл [15]. В послед-

Таблица 2. Показатели клеточного состава крови у пациентов в зависимости от наличия и распространенности атеросклеротического поражения

Table 2. Indicators of blood cell composition in patients depending on the presence and prevalence of atherosclerotic lesions

	Без АС (контроль- ная группа; n=26)	АС	
		изолиро- ванный (1-я группа; n=29)	мультифо- кальный (2-я группа; n=21)
Моноциты, тыс./мкл	0,50±0,19	0,59±0,19 ²	0,63±0,22 ¹
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	6,62±2,24	7,80±2,67 ²	8,5±2,72 ¹
Лимфоциты, тыс./мкл	2,44±0,74	2,41±0,54	2,75±0,73
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	214,08±51,17	240,31±46,45	268,62±74,78
Нейтрофилы, тыс./мкл	3,43±1,74	4,45±2,12 ²	4,88±2,22 ¹
Эозинофилы, тыс./мкл	0,19±0,11	0,22±0,15	0,18±0,13
Эритроциты, 10 ¹² /л	4,92±0,47	4,94±0,43	4,98±0,59
СОЭ, мм/ч	9,29±8,66	11,04±8,16	15,16±15,52
<i>Гематологические индексы</i>			
ЛМИ	5,09±1,37	4,38±1,26 ²	4,62±1,37
НЛИ	1,46±0,72	1,87±0,80 ²	1,81±0,71 ¹
ТЛИ	91,62±24,4	104,3±30,4	105,8±39,3

Примечание. СОЭ – скорость оседания эритроцитов. Данные приведены как среднее ± стандартное отклонение; ¹p<0,05 при сравнении группы с мультифокальным АС с контрольной группой; ²p<0,05 при сравнении группы с изолированным АС с контрольной группой.

ние годы стало практически очевидным, что гиперЛП(а) является распространенным наследственным нарушением и независимым фактором риска развития ССЗ, что требует разработки подходов для коррекции повышенной концентрации ЛП(а) у таких пациентов [16]. Уровень ЛП(а) должен учитываться при ведении больных АС, прежде всего молодого и среднего возраста. «Рекомендации Европейского общества кардиологов и Европейского общества атеросклероза» от 2019 г. включают измерение концентрации ЛП(а) у каждого взрослого пациента в перечень необходимых параметров для оценки жизненного риска [17].

О том, что хроническое воспаление способствует возникновению и развитию АС, опубликовано множество исследований, согласно которым различные биомаркеры воспаления могут использоваться для предсказания будущих сердечно-сосудистых событий не только у пациентов с ССЗ, но и у практически здоровых людей [5]. В нашей работе мы показали, что гиперЛП(а) и повышенный уровень

СРБ являются маркерами АС в нескольких СБ у пациентов молодого и среднего возраста. Проспективное наблюдение за 32 826 женщинами в исследовании Nurses' Health Study показало, что комбинация высоких уровней ЛП(а) и СРБ в 3 раза увеличивает риск развития ИБС относительно женщин с низкими уровнями данных показателей [18]. В нашем ретроспективном наблюдательном исследовании мы также продемонстрировали, что одновременное присутствие у пациента гиперЛП(а) и СРБ значительно повышает шансы существования стенозирующего АС, особенно в двух и трех СБ в молодом и среднем возрасте. НЛИ является независимым показателем, свидетельствующим о наличии тяжелого АС наряду с глюкозой, возрастом и ЛПВП [19]. В нашем исследовании мы показали, что НЛИ коррелирует с наличием АС и он достоверно выше у пациентов с изолированным или мультифокальным АС.

Заключение

Повышенная концентрация ЛП(а) – ≥30 мг/дл – определяет наличие как изолированного, так и мультифокального стенозирующего АС у обследованных пациентов. Одновременное повышение концентрации как ЛП(а), так и СРБ, а также наличие СД 2-го типа связаны с преждевременным развитием стенозирующего АС сразу в нескольких СБ. Измерение этих показателей у пациентов молодого и среднего возраста позволяет использовать их в качестве биохимических маркеров для оценки вероятности мультифокального поражения сосудистого русла.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Пациент подписал форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Список сокращений

АС – атеросклероз
 ГиперЛП(а) – гиперлипопротеидемия (а)
 ДИ – доверительный интервал
 ИБС – ишемическая болезнь сердца
 ЛМИ – лимфоцитарно-моноцитарный индекс
 ЛП(а) – липопротеид (а)
 ЛПВП – липопротеиды высокой плотности
 ЛПНП – липопротеиды низкой плотности
 НЛИ – нейтрофильно-лимфоцитарный индекс

ОШ – отношение шансов
 СБ – сосудистый бассейн
 СД – сахарный диабет
 СРБ – С-реактивный белок
 ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
 ТГ – триглицериды
 ТЛИ – тромбоцитарно-лимфоцитарный индекс
 ХС – холестерин

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Herrington W, Lacey B, Sherliker P, et al. Epidemiology of Atherosclerosis and the Potential to Reduce the Global Burden of Atherothrombotic Disease. *Circ Res.* 2016;118(4):535-46. DOI:10.1161/circresaha.115.307611
- Berard AM, Bedel A, Le Trequesser R, et al. Novel Risk Factors for Premature Peripheral Arterial Occlusive Disease in Non-Diabetic Patients: A Case-Control Study. *Plos One.* 2013;8(3). DOI:10.1371/journal.pone.0037882
- Avan A, Sany SBT, Ghayour-Mobarhan M, et al. Serum C-reactive protein in the prediction of cardiovascular diseases: Overview of the latest clinical studies and public health practice. *J Cell Physiol.* 2018;233(11):8508-25. DOI:10.1002/jcp.26791
- Ridker P. A Test in Context High-Sensitivity C-Reactive Protein. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67(6):712. DOI:10.1016/j.jacc.2015.11.037
- Van Wijk DE, Boekholdt SM, Wareham NJ, et al. C-Reactive Protein, Fatal and Nonfatal Coronary Artery Disease, Stroke, and Peripheral Artery Disease in the Prospective EPIC-Norfolk Cohort Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2013;33(12):2888-94. DOI:10.1161/atvbaha.113.301736
- Kalay N, Dogdu O, Koc F, et al. Hematologic Parameters and Angiographic Progression of Coronary Atherosclerosis. *Angiology.* 2012;63(3):213-7. DOI:10.1177/0003319711412763
- Nordestgaard BG, Langsted A. Lipoprotein (a) as a cause of cardiovascular disease: insights from epidemiology, genetics, and biology. *J Lipid Res.* 2016;57(11):1953-75. DOI:10.1194/jlr.R071233
- Dahlen GH. Incidence of Lp(a) among populations. *Lipoprotein (a)*. Ed. AM Scanu. New York: Academic Press, 1990; p. 151-73.
- 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). *Biulleten' eksperimental'noi biologii i meditsiny.* 1995;120(10):398-401 (in Russian)]. DOI:10.1007/bf02444976
- Libby P, Loscalzo J, Ridker PM, et al. Inflammation, Immunity, and Infection in Atherothrombosis JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(17):2071-81. DOI:10.1016/j.jacc.2018.08.1043
- 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 [Afanasyeva 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 Russian)]. DOI:10.18087/cardio.2019.10.n520
- Gurdasani D, Sjouke B, Tsimikas S, et al. 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. DOI:10.1161/atvbaha.112.255521
- Cicek H, Bayil S, Zer Y, et al. Comparison of lipoprotein (a) levels between elderly and middle-aged men with coronary artery disease. *Ann N Y Acad Sci.* 2007;1100:179-84. DOI:10.1196/annals.1395.016
- Ежов М.В., Афанасьева О.И., Камбегова А.А., и др. Роль факторов риска атеросклероза в развитии ишемической болезни у мужчин молодого возраста. *Терапевтический архив.* 2009;81(5):50-3 [Ezhov MV, Afanasyeva OI, Kambegova AA, et al. The role of atherosclerosis risk factors in development of coronary artery disease in young men. *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2009;81(5):50-4 (in Russian)].
- Danik JS, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. Lipoprotein (a), measured with an assay independent of apolipoprotein (a) isoform size, and risk of future cardiovascular events among initially healthy women. *JAMA.* 2006;296(11):1363-70. DOI: 10.1001/jama.296.11.1363
- Borrelli MJ, Youssef A, Boffa MB, Koschinsky M. New Frontiers in Lp(a)-Targeted Therapies. *Trends Pharmacol Sci.* 2019;40(3):212-25. DOI:10.1016/j.tips.2019.01.004
- Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020;41(1):111-88. DOI:10.1093/eurheartj/ehz455
- 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. DOI:10.1093/eurheartj/ehi222
- Varastehravan H, Naghedi A, Razavi-Ratki SK, et al. Correlation between neutrophil to lymphocyte ratio and coronary calcium score in CT angiography. NLR and coronary calcification. *Medicina Balear.* 2020;35(2):41-6. DOI:10.3306/medicinabalear.35.02.41

Статья поступила в редакцию / The article received: 23.10.2020