

РОЛЬ ЛИПОПРОТЕИДА(А) И АПОЛИПОПРОТЕИНА В-100 В РАЗВИТИИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Телбюев К.И., Арабидзе Г.Г., Полякова О.В., Афанасьева О.И., Афанасьева М.И., Скрыбина Е.О.

Московский государственный медико-стоматологический университет, кафедра госпитальной терапии №2; НИИ экспериментальной кардиологии Российского кардиологического научно – производственного комплекса МЗ и СР РФ, Москва.

Резюме

Целью исследования было изучение показателей липидного профиля, липопротеида (а) (Лп(а)) и аполипопротеина В-100 (апоВ) у больных с ишемической болезнью сердца. Обследовано 575 больных в возрасте $66,56 \pm 12,51$ лет (302 мужчины в возрасте $65,21 \pm 2,1$ и 273 женщины в возрасте $67,57 \pm 10,85$) с документально подтвержденной ИБС, по данным анамнеза, жалоб, объективного и инструментального исследования, а также 86 человек в возрасте $55,47 \pm 1,47$ лет (46 мужчин в возрасте $54,41 \pm 1,26$ и 40 женщин в возрасте $56,53 \pm 12,04$) без сердечно-сосудистых заболеваний – контрольная группа. Уровни апоВ мг/дл и Лп(а) мг/дл были достоверно выше у больных с ИБС, а показатель липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) ммоль/л, достоверно ниже. Выявлены достоверные прямые корреляции между показателями липидного спектра у больных ИБС, с прямой корреляцией между холестерином (ХЛ) и Лп(а), ХЛ и апоВ, ХЛ и триглицеридами (ТГ), ТГ и апоВ, липопротеидами низкой плотности (ЛПНП) и апоВ, ЛПНП и Лп(а). Доказана высокая значимость уровней Лп(а) мг/дл выше 27 мг/дл и апоВ мг/дл выше 128 мг/дл, как факторов риска в развитии ИБС.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, липидный спектр, липопротеид(а) и аполипопротеин В-100, высокие уровни, факторы риска.

В течение многих лет проводятся исследования, оценивающие относительную значимость и независимость риск-факторов в предсказании развития атеросклероза и его проявлений, поиск новых маркеров атеросклероза. Известно, что нарушения обмена липопротеидов играют большую роль в развитии атеросклероза. Кроме известных факторов риска – общего холестерина (ХЛ), триглицеридов (ТГ), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), в последнее время большое внимание уделяется липопротеиду(а) (Лп(а)) [1, 2], а так же аполипопротеину В100(апоВ). [3, 4]. Лп(а) обладает сходной с ЛПНП липидной структурой, физико-химическими и иммунологическими свойствами, отличаясь, однако, как было показано, во многом от ЛПНП. Так, выявлено более высокое содержание гексозы, сиаловой кислоты, чем в ЛПНП. Лп(а) представляют собой мицеллы диаметром 236-255 А (диаметр частиц ЛПНП составляет 200-225 А) и обладают большей гидратированной плотностью при флотации. Частицы Лп(а) в крови формируют так называемую “плавающую” фракцию ЛП – пре-бета1. Лп(а) содержит 27-35% белка, около 20% фосфолипидов, до 45% холестерина (ХС), 4-8% глицеридов. Доля ХЛ, содержащегося в Лп(а), составляет менее 15% общего пула ХЛ плазмы крови. Гидратированная плотность Лп(а) равна в среднем 1,08 (1,05 – 1,12) г/мл, молекулярная масса – $5,5 \times 10^6$. Белковая часть Лп(а) состоит из аполипопротеина В (апоВ-100), соединенного дисульфидной связью со специфическим белком – аполипопротеином (а) (апо(а)). Молеку-

лярное соотношение апоВ/апо(а) составляет 2:1, молекулярная масса апо(а) колеблется от 280 до 850 кД. [5]. Целью исследования было изучение показателей липидного профиля, Лп(а) и апоВ у больных с ишемической болезнью сердца для выявления достоверных факторов риска данной патологии.

Материалы и методы

Обследовано 575 больных в возрасте (М+σ) $66,56 \pm 12,51$ лет (302 мужчины в возрасте $65,21 \pm 12,1$ и 273 женщины в возрасте $67,57 \pm 10,85$) с документально подтвержденной ИБС, по данным анамнеза, жалоб, объективного и инструментального исследования, а так же 86 человек в возрасте (М+σ) $55,47 \pm 11,47$ лет (46 мужчин в возрасте $54,41 \pm 11,26$ и 40 женщин в возрасте $56,53 \pm 12,04$) без сердечно-сосудистых заболеваний – контрольная группа. У всех обследованных проводилось изучение показателей липидного спектра сыворотки крови – ХЛ, ТГ, ЛПНП, липопротеида очень низкой плотности (ЛПОНП), ЛПВП, Лп(а) и апоВ.

Кровь для исследования брали из локтевой вены утром через 12 ч после последнего приема пищи. Концентрацию ХЛ ммоль/л, ТГ ммоль/л, ЛПВП ммоль/л определяли энзиматическим колориметрическим методом, используя наборы фирмы «Boehringer Mannheim», Германия. Содержание ЛПНП вычисляли по формуле Фридвальда (1972): ЛПНП = ХЛ – ЛПВП – ТГ/2,2 (ммоль/л). Показатель ЛПОНП ммоль/л получали расчетным путем по формуле ТГ/2,2 (ммоль/л). Концентрацию апоВ

Таблица 1

Данные в группе больных ИБС (575 человек)

Показатель	М (среднее)	σ	Медиана	Нижняя квартиль	Верхняя квартиль
Лп(а) мг/дл	27,6*	34,6	13,9	5,5	37,2
Холестерин ммоль/л	5,3	1,32	5,2	4,4	6,1
АпоВ мг/дл	128,2*	47,4	122,9	95,4	151,4
ЛПНП ммоль/л	3,5	0,9	3,5	2,9	4,1
ЛПВП ммоль/л	1,1*	0,1	1,2	1,1	1,2
ЛПОНП ммоль/л	0,6	0,3	0,5	0,4	0,8
Триглицериды ммоль/л	1,5	1,0	1,2	0,9	1,8

Примечание: * $p < 0,001$ при сравнении с группой лиц без сердечно-сосудистых заболеваний

мг/дл измеряли методом турбодиметрии с использованием моноспецифических поликлональных антител козла к ЛНП человека, разработанным в группе «Афинные сорбенты для медицинских целей» НИИ экспериментальной кардиологии Российского кардиологического научно-производственного комплекса (Москва) [2]. Определение концентрации Лп(а) мг/дл сыворотки крови проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием моноспецифических поликлональных антител барана против Лп(а) человека [2]. Статистическая обработка результатов проводилась на персональном компьютере с использованием программ статистического анализа STATISTICA 6,0. При сравнении групп обследованных по основным показателям использовался t - критерий Стьюдента для переменных с правильным типом распределения. При сравнении величин с негауссовским распределением применяли критерий U Манна-Уитни. Уровень достоверности был принят при $p < 0,05$. Непрерывные величины представлены в виде M (среднее) и u (стандартное отклонение), медианы, нижней и верхней квартилей, а также $M \pm \sigma$. При сопоставлении различных факторов риска ИБС и анализе взаимосвязи переменных применяли корреляционный анализ по Пирсону и Спирману.

Результаты исследования

При анализе показателей в группе лиц без сердечно-сосудистых заболеваний и группе больных с ИБС выявлена достоверность различий между группами по t - тесту : уровни апоВ мг/дл (с медианой распре-

деления 122,9 мг/дл) – t Стьюдента = 5,523, $p < 0,00001$ и Лп(а) мг/дл (с медианной распределения 14 мг/дл) по тесту Манн-Уитни - $p < 0,01$ были достоверно выше у больных с ИБС, а уровень ЛПВП ммоль/л – t Стьюдента = 4,143, $p < 0,05$, достоверно ниже у больных с ИБС. Остальные показатели не различались (данные представлены в табл. 1 и 2). При корреляционном анализе были выявлены корреляции между показателями липидного спектра в контрольной группе, с прямой корреляцией между холестерином и апоВ при анализе по Пирсону и по Спирману ($r = 0,8414$, $p < 0,001$; R -Спирмана = 0,809, $p < 0,001$), холестерином и триглицеридами ($r = 0,4626$, $p < 0,003$), триглицеридами и апоВ ($r = 0,6672$, $p < 0,001$; R -Спирмана = 0,672, $p < 0,002$), холестерином и ЛПОНП ($r = 0,381$, $p < 0,001$), ЛПОНП и апоВ ($r = 0,522$, $p < 0,001$). Выявлена корреляция между Лп(а) и апоВ при анализе по Спирману (R -Спирмана = 0,264, $p < 0,0165$). Были выявлены корреляции между показателями липидного спектра у больных ИБС, с прямой корреляцией между холестерином и Лп(а) ($r = 0,1282$, $p < 0,002$), холестерином и апоВ ($r = 0,639$, $p < 0,001$), холестерином и триглицеридами ($r = 0,3714$, $p < 0,001$), триглицеридами и апоВ ($r = 0,5127$, $p < 0,001$), холестерином и ЛПОНП ($r = 0,37$, $p < 0,001$), ЛПОНП и апоВ ($r = 0,52$, $p < 0,001$). Выявлена корреляция при анализе по Спирману между Лп(а) и апоВ (R -Спирмана = 0,1057, $p < 0,012$) и между холестерином и Лп(а) (R -Спирмана = 0,134, $p < 0,013$), между ЛПНП и Лп(а) (R -Спирмана = 0,146, $p < 0,007$) и между ЛПНП и апоВ (R -Спирмана = 0,426, $p < 0,001$).

Таблица 2

Данные в группе лиц без сердечно-сосудистых заболеваний- контрольная группа (86 человек)

Показатель	М (среднее)	σ	Медиана	Нижняя квартиль	Верхняя квартиль
Лп(а) мг/дл	19,6	25,1	7,5	4,3	22,6
Холестерин ммоль/л	5,3	1,2	5,1	4,6	6,4
АпоВ мг/дл	97,4	48,5	88,9	63,6	124,0
ЛПНП ммоль/л	3,4	1,0	3,5	2,9	4,2
ЛПВП ммоль/л	1,5	0,1	1,3	1,2	1,5
ЛПОНП ммоль/л	0,6	0,3	0,5	0,3	0,7
Триглицериды ммоль/л	1,3	0,7	1,1	0,8	1,5

Обсуждение

При сравнительном анализе результатов у всех больных ИБС и группы без сердечно-сосудистых заболеваний показатели апоВ и Лп(а) достоверно выявляются как факторы риска развития ИБС, несмотря на отсутствие достоверной разницы в показателях холестерина, ЛПНП, ЛПОНП и триглицеридов в обеих группах. Показатели ХЛ ммоль/л, ЛПНП ммоль/л, ЛПОНП ммоль/л, триглицеридов ммоль/л у всех больных с ИБС (М среднее) были или незначительно выше оптимальных значений липидных параметров плазмы крови (ХЛ – 5,3 ммоль/л, ЛПНП – 3,5 ммоль/л), или не отличались от данных оптимальных значений (ЛПОНП– 0,6 ммоль/л, ТГ-1,5 ммоль/л) [13]. Несмотря на данное обстоятельство отмечается достоверная прямая корреляционная связь как у лиц без сердечно-сосудистых заболеваний, так и у больных с ИБС, между ХЛ и апоВ, ТГ и апоВ, ЛПОНП и апоВ, ЛПНП и апоВ, ХЛ и ТГ, причем связи показателя апоВ с ХЛ, ЛПНП и апоВ, ЛПОНП и ТГ выражены в обеих группах. Только в группе больных с ИБС отмечается достоверная корреляционная связь между ХЛ и Лп(а), ЛПНП и Лп(а). Полученные результаты выявляют роль Лп(а) и апоВ как атерогенных факторов риска у больных ИБС при увеличении доли холестерина [11] и его сложных эфиров в составе Лп(а) [9]. Имеет место опосредованный взаимодействием с апоВ/апоЕ-рецепторами захват Лп(а) клетками фибробластов т.е. связывание, эндоцитоз и деградация Лп(а) [7]. Аполипопротеин (а) входящий в состав Лп(а) изменяется в артериальной стенке под действием протеолитических ферментов, особенно металлопротеаз [9]. Фрагменты апо(а) присутствуют в атеросклеротической бляшке и их потенциальная биоактивность была доказана *in vitro*, а также при исследовании клеточных культур. Следовательно Лп(а) приобретает атерогенность при поступлении в артериальную стенку, только под влиянием модификации, произведен-

ной факторами работающими в воспалительной среде пораженного атероматозом сосуда, но не в нормальной артериальной стенке. Этот механизм предполагает, что транспорт Лп(а) в стенку сосуда требует изначально дисфункционального эндотелия [9]. Наши данные согласуются с данными различных проспективных исследований. Было показано, что раннее начало атеросклероза ассоциировалось с повышением в плазме уровней Лп(а) [12]. По данным одного из исследований [6] повышение Лп(а) у мужчин в возрасте до 60 лет достоверно ассоциировалось с риском развития ИБС и его осложнений (относительный риск 3,8). В другом исследовании [10] авторы продемонстрировали, что апоВ является лучшим маркером развития ИБС по сравнению с другими липидными фракциями, причем они анализировали жителей Индии с нормальным уровнем холестерина. В работе, основанной на исследовании липидных показателей у 130 пациентов, показателем апоВ (мг/дл), при котором отсутствует риск развития ИБС, был принят уровень апоВ < 105 мг/дл, пограничным – уровень 105-124 мг/дл, уровнем высокого риска 125-139 мг/дл, очень высокого риска > 140 мг/дл [13]. Эти данные подтверждаются результатами нашего исследования, где средний уровень показателя апоВ у здоровых лиц составлял 97,4 мг/дл, у больных ИБС – 128,2 мг/дл. Также в проспективном финском исследовании у больных с высоким уровнем холестерина и выраженной коронарной патологией изучались уровни апоВ и было показано, что уровни апоВ коррелировали с заболеванием коронарным атеросклерозом и были более прогностичными, чем уровни общего холестерина [8].

Заключение

Полученные данные доказывают высокую значимость уровней Лп(а) мг/дл выше 27 мг/дл и апоВ мг/дл выше 128 мг/дл, как факторов риска в развитии ИБС.

Литература

1. Курданов К. А. , Перова Н. В. , Полесский В. А. и др. Липиды и апопротеины А1 и В у больных ишемической болезнью сердца со стенозирующим атеросклерозом коронарных артерий и брюшного отдела аорты // Кардиология. 1984; №10: 84-87.
2. Лякишев А.А., Покровский С.Н., Ежов М.В. Липопротеид (а) как фактор риска развития атеросклероза // Обзор. Тер. архив. 2001; №9: 82-88.
3. Berg K. A new serum type system in men - the Lp(a) system.// Acta Path. Microbiol. Scand. 1963; 59:369-382.
4. Berg K, Dahlen G, Frick M. Et al. Lp(a) lipoprotein or pre-B1-lipoprotein in patient with coronary heart disease//Clin.Genet. 1974; Vol.6:230-235.
5. Dahlen G.H. Incidence of Lp(a) lipoprotein among populations.// In: Scanu A.M. (Ed.), Lipoprotein(a): 25 Years in Progress. Academic Press, Inc. 1990: 151-173.
6. Klausen I.C., Beusiegel U., Menzel H.-J. et al. Apo(a) phenotypes and Lp(a) concentration in offspring of men with and without myocardial infarction. The EARS Study// Arterioscler. Thromb. Vase. Biol. 1995; 15: 1001 - 1008.
7. Krempler F, Kostner G. M. , Bolzano K., Sandhofer F. Turnover of lipoprotein (a) in man // J. Clin. Invest. 1980; Vol.65: 1483-1490.
8. Salonen E-M. , Jauhiainen M. , Zardi R. et al. Lipoprotein (a) binds to fibronectin and has serine proteinase activity capable of cleaving it // EMBO J. 1989;8: 4035-4040.
9. Scanu A. M. Lp(a) Lipoprotein — Coping with Heterogeneity.// N. Engl. J. Med. 2003; 349:2089-2090.
10. Sewdarsen M, Desai RK, Vythilingum S, Shah N, Rajput MC. Serum lipoproteins and apolipoproteins in young normocholesterolaemic, non-diabetic Indian men with myocardial infarction//Postgrad. Med. J. 1991; 67:159-64. 154.
11. Utermann G., Menzel H.J., Kraft H.G. et al. Lp(a) glycoprotein phenotypes: inheritance and relations to Lp(a)-lipoprotein concentrations in plasma.// J. Clin. Invest. 1987; 80: 458-465.
12. Vallance D.T., Staunton H.A., Winder A.F. Limited discriminant value of lipoprotein AI, lipoprotein Lp(a) and other lipoprotein particles in patients with and without early onset ischaemic heart disease // J.Clin. Pathol. 1995; 48(1): 70-74.
13. Vega GL, Grundy SM. Does measurement of apolipoprotein B have a place in cholesterol management? // Arteriosclerosis. 1990; 10: 668–671.

Abstract

The aim of the study was to investigate lipid profile, lipoprotein(a) (Lp(a)), and apolipoprotein B-100 (apoB) levels in coronary heart disease (CHD) patients. In total, 575 patients aged $66,56 \pm 12,51$ years (302 males aged $65,21 \pm 2,1$ years and 273 females aged $67,57 \pm 10,85$ years) with CHD diagnosis, verified by anamnesis, complaints, physical and instrumental examination, as well as 86 individuals aged $55,47 \pm 1,47$ years (46 males aged $54,41 \pm 1,26$ years and 40 females aged $56,53 \pm 12,04$ years) without cardiovascular disease (control group), were examined. Apo(B) and Lp(a) (mg/dl) levels were substantially higher in CHD patients, and high-density Lp (HDL) levels – significantly lower in CHD patients, comparing to the control group. CHD patients demonstrated lipid profile inter-correlations: between cholesterol (CH) and Lp(a), CH and apoB, CH and triglycerides (TG), TG and apoB, low-density LP (LDL) and apoB, LDL and Lp(a). High predictive value of Lp(a) level over 27 mg/dl and apoB level over 128 mg/dl as CHD risk factors was demonstrated.

Keywords: coronary heart disease, lipid profile, high level of Lp(a), apoB, risk factors.

Поступила 21/04-2005