

ОСОБЕННОСТИ СУБФРАКЦИОННОГО СПЕКТРА АПОЛИПОПРОТЕИН В-СОДЕРЖАЩИХ ЛИПОПРОТЕИНОВ У БОЛЬНЫХ С КАРОТИДНЫМ И/ИЛИ КОРОНАРНЫМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ

Гаврилова Н. Е., Метельская В. А., Озерова И. Н., Яровая Е. Б., Бойцов С. А.

Аполипопротеин (апо) В-содержащие липопротеины низкой плотности гетерогенны по своей природе и различаются по липидному и белковому составу, заряду, размеру частиц и функциональной активности. Высокое содержание в крови мелких плотных частиц липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) сопряжено с повышением риска коронарной болезни сердца в 3-5 раз независимо от уровня холестерина, входящего в их состав.

Цель. Выявить и охарактеризовать особенности распределения субфракционного спектра апо-В-содержащих липопротеинов у пациентов с поражением каротидного и/или коронарного бассейнов.

Материал и методы. В исследование включено 310 пациентов (62,5±9,3 лет), которым выполнены дуплексное сканирование каротидных артерий и коронароангиография (М/Ж 203/107). Субфракционный спектр липопротеинов определяли методом электрофореза с 3% полиакриламидным гелем (Липопринт-система, Quantimetrix Lipoprint LDL System, США). Степень выраженности коронарного атеросклероза определяли при помощи шкалы Gensini Score (GS).

Результаты. Оценка субфракционного распределения апо-В-содержащих липопротеинов в зависимости от данных дуплексного сканирования каротидных артерий показала, что в группе пациентов с увеличением толщины интима-медиа (ТИМ) >0,9 мм доля липопротеинов промежуточной плотности (ЛПП) С выше (11,0±3,6 против 9,1±2,8%, $p=0,002$), а доля липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) 1 ниже (16,7±4,1 против 18,1±3,7%, $p=0,047$) по сравнению с пациентами, имеющими нормальные значения ТИМ. Оценка распределения субфракций ЛПНП в зависимости от количества атеросклеротических бляшек (АСБ) в каротидных артериях показала, что среди пациентов, имеющих ≥3 АСБ и/или при поражении каротидных артерий >45%, снижена доля ЛПП С (9,9±3,2 против 11,4±3,7%, $p=0,003$), но увеличена доля липопротеинов промежуточной плотности А (ЛПА) (9,3±2,6 против 8,4±2,5%, $p=0,013$) и крупных частиц ЛПНП 1 (17,8±4,0 против 16,2±4,0%, $p=0,005$) и по сравнению с пациентами, имеющими <3 АСБ и/или при поражении ≤45%. С помощью балльной шкалы GS были сформированы группы пациентов с отсутствием (GS=0, $n=68$) и наличием коронарного атеросклероза (GS >0, $n=242$); пациентов с коронарным атеросклерозом разделили на подгруппы с минимальным или умеренным (GS <35, $n=81$) и выраженным поражением коронарных артерий (GS ≥35, $n=161$). В группе GS >0 доля липопротеинов очень низкой плотности (ЛОНП) (21,0±4,1 против 19,3±4,1%, $p=0,004$) и ЛПП С (11,4±3,4 против 10,5±3,3%, $p=0,047$) была выше, а доля ЛПП А (8,4±2,5 против 9,4±2,6%, $p=0,006$) и крупных частиц ЛПНП 1 (16,8±4,2 против 18,2±4,2%, $p=0,013$) ниже по сравнению с группой GS=0. В группе с GS ≥35 доля частиц ЛПП С оказалась достоверно выше по сравнению с лицами из подгруппы GS <35 (11,8±3,7 против 10,8±3,0%, $p=0,008$). Согласно результатам многофакторной логистиче-

ской регрессии риск коронарного атеросклероза (GS >0) сопряжен с более высокой долей ЛОНП (ОШ =1,1, 95% ДИ 1,0-1,2, $p=0,039$), мелких плотных частиц ЛПНП 3-7 (ОШ =1,3, 95% ДИ 1,0-1,6, $p=0,049$), а повышенная доля ЛПНП 2 ассоциирована с риском выраженного коронарного атеросклероза по шкале GS на 10% (ОШ =0,9, 95% ДИ 0,8-1,0, $p=0,014$).

Заключение. Сочетанное поражение каротидных и коронарных артерий сопряжено с изменениями субфракционного спектра липопротеинов (сниженная доля ЛПП А и крупных частиц ЛПНП 1 и повышенная доля ЛОНП), характерными для изолированного поражения коронарных артерий независимо от его выраженности, которые, вероятно, могут рассматриваться как дополнительный маркер атерогенности липидного профиля при начальном каротидном и любом коронарном атеросклерозе.

Российский кардиологический журнал 2016, 10 (138): 64–70
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-10-64-70>

Ключевые слова: каротидный атеросклероз, коронарный атеросклероз, апо-В-содержащие липопротеины, субфракционное распределение липопротеинов.

ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России, Москва, Россия.

Гаврилова Н. Е.* — к.м.н., с.н.с. отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики, Метельская В. А. — д.б.н., профессор, ученый секретарь, Озерова И. Н. — к.б.н., в.н.с. отдела изучения биохимических маркеров ХНИЗ, Яровая Е. Б. — д.физ.-мат.н., с.н.с. лаборатории биостатистики, Бойцов С. А. — д.м.н., профессор, директор.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): NGavrilova@gnicpm.ru

АСБ — атеросклеротическая бляшка, БСК — болезни системы кровообращения, ВСА — внутренняя сонная артерия, КА — коронарные артерии, КАГ — коронароангиография, КБС — коронарная болезнь сердца, ЛПНП — липопротеины низкой плотности, НСА — наружная сонная артерия, ОСА — общая сонная артерия, ОХС — общий холестерин, ТГ — триглицериды, ТИМ — толщина интима-медиа.

Рукопись получена 13.04.2015

Рецензия получена 14.04.2015

Принята к публикации 21.04.2015

SPECIFICS OF SUBFRACTIONAL SPECTRUM OF APOLIPOPROTEIN B RELATED LIPOPROTEINES IN CAROTID OR CORONARY ATHEROSCLEROSIS PATIENTS

Gavrilova N. E., Metelskaya V. A., Ozerova I. N., Yarovaia E. B., Boytsov S. A.

Apolipoprotein (apo)B-containing lipoproteines of low density are heterogeneous by their nature, and differ by their lipid and protein contents, charge, particle size and functional activity. High blood level of small dense particles of low-density lipoproteines (LDL) is related to higher risk of coronary heart disease 3-5 times irrelevant to cholesterol level they contain.

Aim. To evaluate and describe the specifics of subfraction spectrum of apo-B-containing lipoproteines in patients with lesions in carotid and/or coronary circulation.

Material and methods. Totally, 310 patients included (62,5±9,3 year old), underwent duplex scanning of carotid arteries and coronary arteriography (M/F 203/107). Sub fraction spectrum of lipoproteines was assessed with electrophoresis on 3% polyacrylamide gel (Lipoprint system, Quantimetrix Lipoprint LDL System,

USA). The level of severity of coronary atherosclerosis lesion was assessed with the Gensini Score (GS).

Results. Evaluation of subfractional spread of lipoproteines according to the results of duplex scan showed that in the group of patients with intima-media thickness (IMT) >0,9 mm part of intermediate density lipoproteides (IDL) C is higher (11,0±3,6 vs 9,1±2,8%, $p=0,002$), and the part of low density lipoproteides (LDL) 1 is lower (16,7±4,1 vs 18,1±3,7%, $p=0,047$) comparing to the patients with normal IMT. Assessment of the spread of LDL subfractions according to the number of atherosclerotic plaques (AP) and/or lesion of carotid arteries showed that among the patients with ≥3 AP and/or involved carotid arteries for >45%, the part of LDL C decreased (9,9±3,2 vs 11,4±3,7%, $p=0,003$), but there is increase of intermediate density lipoproteides A (IDL A) (9,3±2,6 vs 8,4±2,5%, $p=0,013$) and large particles

of IDL 1 ($17,8 \pm 4,0$ vs $16,2 \pm 4,0\%$, $p=0,005$) and comparing to those having <3 AP and/or in lesion $\leq 45\%$. With the grading score GS the groups of patients were selected with absence of coronary atherosclerosis (GS =0, n =68) and presence of coronary atherosclerosis (GS >0, n=242). Coronary patients were selected to subgroups with minimal or mild (GS <35, n =81) and severe lesion of coronary arteries (GS ≥ 35 , n=161). In the group of GS >0 part of very low density lipoproteines (VLDL) ($21,0 \pm 4,1$ vs $19,3 \pm 4,1\%$, $p=0,004$) and IDL ($11,4 \pm 3,4$ vs $10,5 \pm 3,3\%$, $p=0,047$) were higher, and part of IDL A ($8,4 \pm 2,5$ vs $9,4 \pm 2,6\%$, $p=0,006$) and large particles IDL 1 ($16,8 \pm 4,2$ vs $18,2 \pm 4,2\%$, $p=0,013$) lower than group GS =0. In the group GS ≥ 35 the part of IDL C was significantly higher comparing to those from GS <35 ($11,8 \pm 3,7$ vs $10,8 \pm 3,0\%$, $p=0,008$). According to multifactor regression, the risk of coronary atherosclerosis is related to higher part of VLDL (OR =1,1, 95% CI 1,0-1,2, $p=0,039$), small dense particles of LDL 3-6 (OR=1,3, 95% CI 1,0-1,6, $p=0,049$), and higher part of LDL 2 is associated with the risk of coronary atherosclerosis by 10% GS score (OR =0,9, 95% CI 0,8-1,0, $p=0,014$).

Conclusion. Combination of carotid and coronary arteries is related to the changes of subfractional lipoproteins spectrum (lower part of IDL A and large particles of LDL 1 and higher part of VLDL), characteristic for isolated lesion of coronary arteries regardless its prominence, which probably might be regarded as additional markers of atherogeneity of lipid profile in earlier stage carotid and any coronary atherosclerosis.

Russ J Cardiol 2016, 10 (138): 64–70

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-10-64-70>

Key words: carotid atherosclerosis, coronary atherosclerosis, apo-B-containing lipoproteins, subfractional spread of lipoproteins.

National Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health, Moscow, Russia.

Во второй половине XX века на первый план среди основных причин смерти вышли хронические неинфекционные заболевания, к которым относятся болезни системы кровообращения (БСК), онкологические заболевания, а также сахарный диабет. Среди них лидирующее положение занимают БСК, от которых ежегодно в мире умирают около 17 млн человек. В Российской Федерации структура смертности не отличается от мировой. Так, БСК являются причиной 75% всех смертей взрослого населения, а на их долю приходится около 57% в структуре общей смертности [1, 2].

В многочисленных исследованиях показано, что повышенный уровень в крови общего холестерина (ОХС), в основном за счет ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и триглицеридов (ТГ), наряду с низкой концентрацией ХС липопротеинов высокой плотности увеличивает риск развития коронарной болезни сердца (КБС), связанной с атеросклерозом [3].

Липопротеины плазмы крови представляют собой гетерогенный спектр частиц, различающихся по плотности, размеру, электрическому заряду, химическому составу [4–6]. Среди аполипопротеин (апо) В-содержащих ЛПНП по размеру и плотности выделяют подфракции ЛПНП: основные подфракции — крупные (ЛПНП 1) и средние (ЛПНП 2) частицы, минорные подфракции — более плотные и мелкие частицы (наиболее часто из них встречаются частицы ЛПНП 3, реже — еще более мелкие и плотные (ЛПНП 4–7)). Мелкие плотные частицы ЛПНП более атерогенны благодаря их высокой способности проникать сквозь эндотелиальный слой, сниженному средству к ЛПНП — рецепторам тканей и печени, что приводит к пролонгированному присутствию их в крови, повышенной способности к окислению [3]. По характеру распределения субфракций ЛПНП выделяют два фенотипа: фенотип А с преобладанием крупных частиц ЛПНП 1 и фенотип В — мелких плотных частиц ЛПНП 3–7 [7].

Установлено, что повышенный риск КБС, связанной с атеросклерозом, сопряжен с наличием в крови субфракций мелких плотных частиц ЛПНП 3–7 [6, 8–10]; концентрация мелких плотных частиц ЛПНП 3–7 коррелирует с развитием КБС [11], инфаркта миокарда [12], инсульта и других БСК [13, 14]. Также в ряде исследований последних лет показана независимая связь субфракций ЛПНП не только с КБС, но и с цереброваскулярными заболеваниями [7]. В работе Calvet D, et al. [15], как и в работе отечественных авторов [16], показана высокая частота развития коронарного атеросклероза у пациентов с клиникой цереброваскулярных заболеваний. По данным проспективных и рандомизированных исследований, корреляция между содержанием мелких плотных частиц ЛПНП и риском КБС носит более выраженный характер, чем связь между заболеванием и уровнем ХС ЛПНП и крупных частиц ЛПНП 1 [10, 17–19].

Примечательно, что увеличение концентрации мелких плотных частиц ЛПНП может иметь место даже при нормальном уровне ХС ЛПНП в крови, что рассматривается как фактор, способствующий ускоренному развитию КБС. Такое состояние называют атерогенной нормолипидемией [20, 21].

Известно, что атеросклероз может одновременно затрагивать несколько сосудистых бассейнов, однако формирование атеросклеротических поражений протекает неравномерно [22, 23]. Установлено, что наиболее выраженные изменения в виде АСБ наблюдаются в области бифуркации аорты или других сосудов, по российским данным международного многоцентрового исследования AGATHA (A Global ATherothrombosis Assessment), во врачебной практике выраженное атеросклеротическое поражение сосудов более чем в одной области (учитывались поражения коронарных, каротидных и периферических сосудов) зарегистрировано у 35,7% больных. При этом авторы отмечают, что сочетанный атеросклероз различных сосудистых бассейнов в российской популяции рас-

пространен чаще, чем в индустриально развитых странах Европы и Северной Америки [24].

Определение субфракционного спектра апо-В-содержащих липопротеинов может иметь потенциальную ценность для клинической оценки и ведения пациентов с высоким риском КБС, включая пациентов с некоронарогенными формами атеросклероза: заболевания каротидных артерий, заболевания периферических артерий, аневризмы брюшной аорты. Обнаружение в спектре мелких плотных ЛПНП у больных с данными клиническими формами атеросклероза может идентифицировать пациентов с более высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений. Определение содержания или доли мелких плотных частиц ЛПНП рекомендовано National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III в качестве нового сердечно-сосудистого фактора риска [25].

Целью настоящего исследования было выявить и изучить особенности распределения субфракционного спектра апо-В-содержащих липопротеинов в зависимости от локализации атеросклеротического поражения в каротидном и/или коронарном бассейне.

Материал и методы

В исследование последовательно включено 205 пациентов (М/Ж 136/69; средний возраст — $62,8 \pm 9,0$ лет), с подозрением на КБС, поступивших и обследованных в стационаре ГНИЦ ПМ Минздрава России в 2011–2013 гг. Всем пациентам была выполнена диагностическая коронароангиография (КАГ) и дуплексное сканирование каротидных артерий. Исследование одобрено независимым этическим комитетом ГНИЦ ПМ. Все пациенты подписали информированное согласие на проведение обследования и обработку полученных результатов.

В исследование не включали пациентов, менее 6 месяцев назад перенесших острое клиническое осложнение атеросклероза; имеющих любое острое воспалительное заболевание; страдающих хронической болезнью почек III и более стадии (скорость клубочковой фильтрации < 60 мл/мин/ $1,73$ м²); сахарным диабетом обоих типов в стадии декомпенсации (уровень гликированного гемоглобина $> 7,5\%$); с фракцией выброса левого желудочка $< 40\%$; имеющих онкологические заболевания; заболевания системы крови, в том числе тромбоцитопатии и коагулопатии; заболевания иммунной системы.

КАГ проводили по методике Judkins (1967 г) [26] посредством, как правило, трансфеморального доступа в условиях рентгенооперационной с использованием ангиографической установки “Philips Integris Allura” или “General Electric Innova 4100”. Для количественной оценки стенозов применяли компьютерную программу установки “General Electric Innova 4100”. В настоящем исследовании для оценки

наличия и выраженности коронарного атеросклероза использовали одну из наиболее распространенных балльных шкал, разработанную G. Gensini. Данная шкала учитывает степень стенозирования коронарных артерий от 25 до 100%, совокупность их множественного поражения и локализацию их поражения (15 сегментов). Сужению просвета коронарных артерий присваиваются баллы от 1 до 32, полученное значение умножается на коэффициент от 0,5 до 5 в зависимости от локализации стеноза. Полученные значения суммируются [27].

Ранее нами была обнаружена прямая корреляционная связь между баллами по шкале Gensini Score (GS) и данными других рутинных методов оценки степени коронарного поражения [28]. На основании полученных данных в настоящем исследовании были сформированы группы пациентов с отсутствием (GS = 0, n=38) и наличием коронарного атеросклероза (GS > 0, n=151); затем пациентов с коронарным атеросклерозом разделили на подгруппы с минимальным или умеренным (GS = 1–34, n=69) и выраженным поражением КА (GS ≥ 35 , n=82).

Наличие каротидного атеросклероза диагностировали при помощи метода дуплексного сканирования каротидных артерий с измерением ТИМ и определением наличия АСБ в каротидных артериях. Ультразвуковое дуплексное сканирование каротидных артерий было выполнено в В-режиме с цветовым доплеровским картированием потоков линейным датчиком частотой 3–9 МГц ультразвуковой системы “PHILIPS iU22” в положении пациента лежа на спине. Визуализировались общая сонная артерия (ОСА), область бифуркации ОСА, внутренняя и наружная сонные артерии (ВСА, НСА) с обеих сторон. ТИМ измеряли на расстоянии 1 см проксимальнее бифуркации ОСА. Измерения ТИМ с каждой стороны производили трижды, а затем вычисляли ее среднее арифметическое значение. Средняя ТИМ была вычислена как среднеарифметическое значение величин ТИМ с обеих сторон. Наличие АСБ оценивали в названных артериях. Бляшкой считали локальное или пролонгированное увеличение ТИМ более 1,3 мм, стенозирующее просвет сосудов 20% и более. В качестве нормы, предложенной экспертами Европейского общества по гипертонии и Европейского общества кардиологов в 2007 г, выбраны значения ТИМ $< 0,9$ мм. За увеличение ТИМ приняты значения от 0,9 до $< 1,3$ мм, а критерием АСБ обозначена ТИМ $> 1,3$ мм, или локальное увеличение ТИМ на 0,5 мм (или на 50%) по сравнению с величиной ТИМ близлежащих участков сосудистой стенки [29].

Кровь брали натощак из локтевой вены после 12-часового периода голодания. Сыворотку получали путем центрифугирования при 1000g в течение 15 мин при 4° С, затем ее разделяли на аликвоты и хранили при -26° С. В сыворотке определяли стандарт-

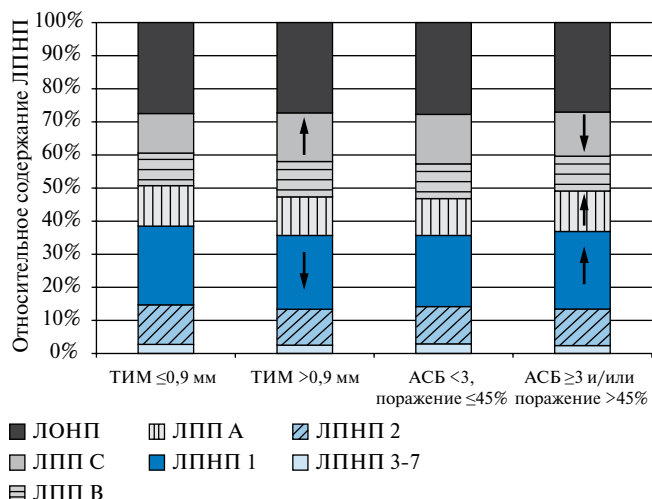


Рис. 1. Субфракционное распределение липопротеинов при поражении каротидных артерий.

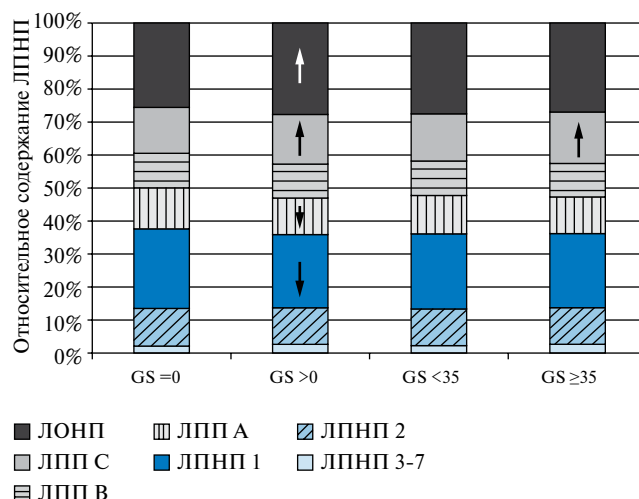


Рис. 2. Субфракционное распределение липопротеинов при поражении коронарных артерий.

ные, т.е. включенные в широкую лабораторную практику, биохимические параметры: липидный профиль, уровень основных апо белков апо-АI, апо-В, глюкозы — на биохимическом анализаторе “Сапфир-400” (Япония) с помощью диагностических наборов “DiaSys” (Германия).

Для анализа субфракционного спектра апо-В-содержащих липопротеинов использовали Липопринт ЛПНП систему (Quantimetrix, США). С помощью компьютерной программы для каждой липопротеиновой субфракции определяли соответствующую ей площадь под кривой и на основании концентрации ХС в исследуемом образце крови рассчитывали относительное содержание каждой субфракции липопротеинов низких плотностей (в %), а именно — липопротеинов очень низкой плотности (ЛОНП), крупных частиц ЛПНП 1, средних ЛПНП 2 и суммы мелких плотных частиц ЛПНП 3-7.

Результаты

В настоящем исследовании при анализе данных дуплексного сканирования каротидных артерий выявлено, что в группе пациентов с увеличением ТИМ > 0,9 мм доля ЛПП С выше (11,0±3,6 против 9,1±2,8%, $p=0,002$), а доля ЛПНП 1 ниже (16,7±4,1 против 18,1±3,7%, $p=0,047$) по сравнению с пациентами, имеющими нормальные значения ТИМ (рис. 1).

Оценка распределения субфракций ЛПНП в зависимости от количества АСБ и/или при поражении каротидных артерий >45% показала, что среди пациентов, имеющих ≥3 АСБ и/или поражении >45%, снижена доля ЛПП С (9,9±3,2% против 11,4±3,7%, $p=0,003$), но увеличена доля крупных частиц ЛПНП 1 (17,8±4,0% против 16,2±4,0%, $p=0,005$) и доля липопротеинов промежуточной плотности А (ЛПП А) (9,3±2,6% против 8,4±2,5%, $p=0,013$), по сравнению

Таблица 1
Маркеры наличия коронарного атеросклероза и его выраженности

Доля липопротеинов, %	GS > 0		GS ≥ 35	
	ОШ, 95% ДИ	p	ОШ, 95% ДИ	p
ЛОНП	1,1 (1,0-1,2)	0,039	0,97 (0,9-1,0)	0,381
ЛПП С	1,0 (0,9-1,2)	0,566	1,1 (1,0-1,2)	0,031
ЛПП В	1,1 (0,9-1,4)	0,316	0,9 (0,8-1,1)	0,467
ЛПП А	0,8 (0,7-1,0)	0,068	0,9 (0,8-1,1)	0,464
ЛПНП 1	1,0 (1,0-1,2)	0,158	1,0 (0,95-1,2)	0,322
ЛПНП 2	0,9 (0,8-1,0)	0,014	0,9 (0,8-1,0)	0,183
ЛПНП 3-7	1,3 (1,0-1,6)	0,049	1,2 (0,97-1,4)	0,102

с пациентами, имеющими <3 АСБ и/или при степени поражения каротидных артерий ≤45% (рис. 1).

Анализ взаимосвязей между поражением коронарного русла или его выраженностью, с одной стороны, и субфракционным спектром ЛПНП, с другой, выявил, что в группе GS > 0 доля ЛОНП (21,0±4,1 против 19,3±4,1%, $p=0,004$) и ЛПП С (11,4±3,4 против 10,5±3,3%, $p=0,047$) была выше, а доля ЛПП А (8,4±2,5 против 9,4±2,6%, $p=0,006$) и крупных частиц ЛПНП 1 (16,8±4,2 против 18,2±4,2%, $p=0,013$) ниже по сравнению с группой GS=0 (рис. 2). В группе с GS ≥35 доля частиц ЛПП С оказалась достоверно выше по сравнению с лицами из подгруппы GS <35 (11,8±3,7 против 10,8±3,0%, $p=0,008$) (рис. 2).

Результаты анализа данных методом многофакторной логистической регрессии показали, что риск наличия коронарного атеросклероза (GS > 0) сопряжен с увеличением доли ЛОНП (ОШ = 1,1, 95% ДИ 1,0-1,2, $p=0,039$), мелких плотных частиц ЛПНП 3-7 (ОШ = 1,3, 95% ДИ 1,0-1,6, $p=0,049$), а повышение доли ЛПНП 2 снижает риск наличия выраженного коронарного атеросклероза по шкале GS на 10%

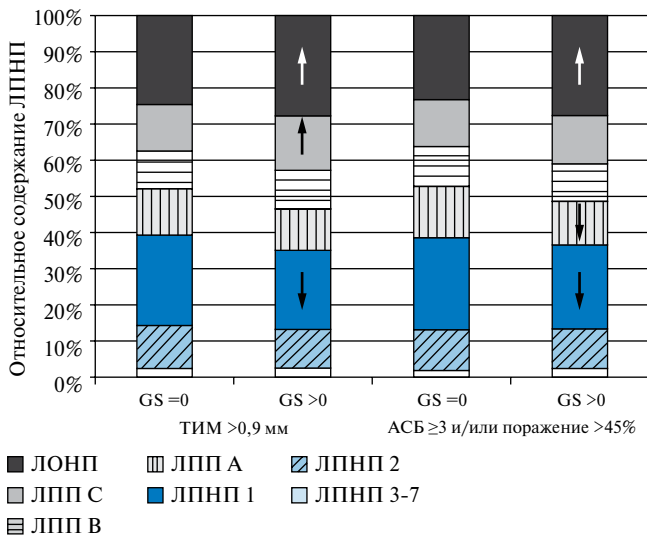


Рис. 3. Субфракционное распределение липопротеинов при поражении каротидных и коронарных артерий.

(ОШ = 0,9, 95% ДИ 0,8-1,0, $p=0,014$). Риск наличия выраженного атеросклероза $GS \geq 35$, как оказалось, ассоциирован с увеличением доли ЛПП С (ОШ = 1,1, 95% ДИ 1,0-1,2, $p=0,031$) (табл. 1).

При сочетании увеличения ТИМ $>0,9$ мм и наличия коронарного атеросклероза ($GS >0$) доля ЛОНП ($20,8 \pm 3,9$ против $18,4 \pm 4,4\%$, $p=0,02$) и ЛПП С ($11,3 \pm 3,5$ против $9,6 \pm 3,7\%$, $p=0,045$) выше, а доля ЛПП 1 ниже ($16,4 \pm 4,0$ против $18,7 \pm 4,3\%$, $p=0,02$) по сравнению с пациентами с ТИМ $>0,9$ мм при непораженных коронарных артериях. Однако комбинация ТИМ $>0,9$ мм и выраженного поражения коронарных артерий ($GS \geq 35$) не сопровождается различиями в распределении спектра липопротеинов (рис. 3).

Рисунок 3 также демонстрирует, что у пациентов с комбинированным поражением, т.е. с сочетанным поражением каротидных и коронарных артерий ($GS >0$), доля ЛОНП выше, а доля ЛПП А и крупных ЛПП 1 ниже, однако при сочетании каротидного атеросклероза с выраженным поражением коронарных артерий ($GS \geq 35$) различий в относительном содержании субфракций липопротеинов не выявлено.

Обсуждение

Общепризнано, что атеросклероз — это системный процесс, поэтому полагают, что оценка заболевания в нескольких, а не в одном сосудистом бассейне позволит получить более полное представление об общем повреждении и наличии риска развития заболевания при субклиническом поражении. Кроме того, клиническая значимость выявления субклинической стадии заболевания зависит от улучшения прогнозирования риска развития БСК с помощью дополнительных биомаркеров по сравнению с оценкой, основанной на традиционных факторах риска.

Более того, рутинно (традиционно) измеряемые биомаркеры, которые используются для прогнозирования развития сердечно-сосудистых осложнений или наличия асимптомного атеросклеротического процесса имеют ряд ограничений. Действительно, несмотря на системность атеросклеротического процесса, в ряде случаев заболевание может прогрессировать с разной скоростью в разных артериальных бассейнах. Таким образом, актуальным остается поиск дополнительных биомаркеров, которые должны быть достаточно точными и указывать на прогрессирование заболевания даже при его развитии в относительно малой области артериального русла.

В настоящем исследовании проведен сравнительный анализ субфракционного спектра апо В-содержащих липопротеинов у пациентов с каротидным и коронарным атеросклерозом, а также с их сочетанием с целью выяснить, имеются ли особенности субфракционного распределения частиц ЛПНП в зависимости от локализации атеросклеротического поражения.

Согласно имеющимся в литературе данным, при исследовании каротидного бассейна в качестве одного из суррогатных маркеров БСК может быть использована ТИМ [22, 30]. Так, по данным Alabakovska SB, et al., ТИМ отрицательно коррелировала с размером ЛПНП [31], а в исследовании Shen H, et al. была показана положительная корреляция между ТИМ и долей мелких плотных частиц ЛПНП [32].

Следует отметить, что результаты исследований, изучающих связь ТИМ каротидных артерий с концентрацией и/или размером ЛПНП весьма противоречивы. Так, по данным двух крупных исследований, корреляции ТИМ с размером ЛПНП выявлено не было [33, 34], тогда как в исследовании Liu ML была выявлена достоверная ассоциация между размером частиц ЛПНП и значением ТИМ у асимптомных пациентов с комбинированной семейной гиперлипидемией [35]. Еще в одном исследовании обнаружена достоверная ассоциация между крупными и мелкими ЛПНП с ТИМ [36]. При этом оказалось, что связь между ТИМ и долей мелких плотных частиц ЛПНП выражена в большей степени, тогда как ЛОНП и крупные ЛПНП в значительной мере ассоциированы с наличием АСБ, еще одним маркером каротидного атеросклероза. Verneis K, et al. при проведении многофакторного анализа показали, что мелкие плотные частицы ЛПНП являются наиболее значимым предиктором наличия КБС ($p=0,002$) и ассоциированы с увеличением ТИМ $>1,0$ мм ($p=0,03$) [5].

В работах, посвященных изучению субфракционного спектра апо-В-содержащих липопротеинов у больных с КБС, показана более выраженная гетерогенность ЛПНП по размеру частиц и значительное преобладание мелких плотных субфракций ЛПНП в сравнении со здоровыми лицами [37].

Аналогично исследованию японских ученых, в котором показано, что мелкие плотные частицы ЛПНП более сильно ассоциированы с КБС, по сравнению с уровнем ХС ЛПНП [10], в нашей работе также было обнаружено, что риск коронарного атеросклероза ассоциирован с увеличением доли ЛОНП и мелких плотных частиц ЛПНП 3-7.

Заключение

Таким образом, проведенный в настоящей работе сравнительный анализ позволил выявить некоторые особенности субфракционного распределения апо-В-содержащих липопротеинов, связанных с локализацией атеросклеротического поражения. Накопление ТГ-богатых ЛПП С и ЛПП В наряду со снижением доли ЛПП А и крупных физиологически активных частиц ЛПНП 1 ассоциируется с начальными признаками каротидного атеросклероза, проявляющимися в виде увеличения ТИМ. В то же время, наличие выраженного каротидного атеросклероза, характеристикой которого является наличие трех и более АСБ и/или степень поражения каротидных артерий более 45%, не сопряжено с атерогенными

изменениями субфракционного спектра апо-В-содержащих липопротеинов.

Интересно, что атерогенные сдвиги в спектре липопротеинов низких плотностей, выявляемые при коронарном атеросклерозе любой степени выраженности ($GS > 0$), в определенной степени аналогичны тем, которые обнаруживаются у пациентов с ТИМ $> 0,9$ мм — это повышенная доля ЛПП С и сниженная доля ЛПП А и ЛПНП 1. Специфичным маркером коронарного атеросклероза независимо от его выраженности оказалась более высокая доля ЛОНП. При выраженном атеросклеротическом поражении коронарных артерий ($GS \geq 35$) отмечается увеличение только доли ЛПП С. Сочетанное поражение каротидных и коронарных артерий сопряжено с изменениями субфракционного спектра липопротеинов (сниженная доля ЛПП А и крупных частиц ЛПНП 1 и повышенная доля ЛОНП), характерными для изолированного поражения коронарных артерий независимо от его выраженности, которые, вероятно, могут рассматриваться как дополнительный маркер атерогенности липидного профиля при начальном каротидном и любом коронарном атеросклерозе.

Литература

- Nichols M, Townsend N, Scarborough P, et al. Cardiovascular disease in Europe 2014: epidemiological update. *Eur Heart*, 2014; 35: 2950-9.
- Oganov RG. Prevention of cardiovascular diseases: manual. Oganov RG, Shalnova SA, Kalinina AM. М.: GEOTAR-Media, 2009. 216p. Russian (Оганов Р.Г. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний: руководство. Р.Г. Оганов, С.А. Шальнова, А.М. Калинина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 216 с).
- Sachdeva A, Cannon CP, Deedwania PC, et al. Lipid levels in patients hospitalized with coronary artery disease: an analysis of 136.905 hospitalizations in Get With The Guidelines. *Am Heart J* 2009; 157: 111-7.
- Carmena R, Duriez P, Fruchart JC. Atherogenic lipoprotein particles in atherosclerosis *Circulation* 2004; 109: 2-7.
- Berneis KK, Krauss RM. Metabolic origins and clinical significance of LDL heterogeneity. *J Lipid Res* 2002; 43: 1363-79.
- Kwiterovich PO. Clinical relevance of the biochemical, metabolic, and genetic factors that influence low-density lipoprotein heterogeneity. *Am J Cardiol*. 2002; 90(8A): 30i-47i.
- Krauss RM. Lipoprotein subfractions and cardiovascular disease risk. *Curr Opin Lipidol* 2010; 21(4): 305-11.
- Kathiresan S, Orvos JD, Sullivan LM, et al. Increased small low density lipoprotein particle number: a prominent feature of the metabolic syndrome in the Framingham Heart Study. *Circulation* 2005; 113: 20-9.
- Toft-Petersen AP, Tilsted HH, Aaroe J, et al. Small dense LDL particles — a predictor of coronary artery disease evaluated by invasive and CT-based techniques: a case — control study. *Lipids Health Dis* 2011; 10: 21-7.
- Koba S, Yokota Y, Hirano T, et al. Small LDL-cholesterol is superior to LDL-cholesterol for determining severe coronary atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb* 2008; 15(5): 250-60.
- El Harchaoui K, van der Steeg WA, Stroes ES, et al. Value of low-density lipoprotein particle number and size as predictors of coronary artery disease in apparently healthy men and women: the EPIC-Norfolk Prospective Population Study. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 547-53.
- Kamigaki AS, Siscovick DS, Schwartz SM, et al. Low density lipoprotein particle size and risk of early-onset myocardial infarction in women. *Am J Epidemiol* 2001; 153: 939-45.
- Zeljko A, Vekic J, Spasojevic-Kalimanovska V, et al. LDL and HDL subclasses in acute ischemic stroke: prediction of risk and short-term mortality. *Atherosclerosis* 2010; 210: 548-54.
- Ragino Yul. Small dense lipoproteins and atherogenesis. *Russ J Cardiol* 2004; 4(48): 84-90. Russian (Рагино Ю.И. Мелкие плотные субфракции липопротеинов низкой плотности и атерогенез. Российский кардиологический журнал 2004; 4(48): 84-90).
- Calvet D, Touze E, Varenne O, et al. Prevalence of Asymptomatic Coronary Artery Disease in Ischemic Stroke Patients: The PRECORIS Study *Circulation* 2010; 121: 1623-9.
- Balachonova TV, Kozlov SG, Mamudova ChA. Ultrasound evaluation of carotid atherosclerosis and endothelial function in young and middle age men with coronary heart disease. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2009; 8:11-5. Russian (Балахонова Т.В., Козлов С.Г., Махмудова Х.А. Ультразвуковая оценка атеросклероза сонных артерий и функции эндотелия у мужчин молодого и среднего возраста с ишемической болезнью сердца Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2009; 8: 11-5).
- Blake GJ, Olivos JD, Rifai N, et al. Low-density lipoprotein particle concentration and size as determined by nuclear magnetic resonance spectroscopy as predictors of cardiovascular disease in women. *Circulation* 2002; 106: 1930-7.
- Hirano T, Ito Y, Koba S, et al. Clinical significance of small dense low-density lipoprotein cholesterol levels determined by the simple precipitation method. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 558-63.
- Ai M, Otokoza S, Asztalos BF, et al. Small dense LDL cholesterol and coronary heart disease: results from the Framingham Offspring Study. *Clin Chem*. 2010; 56: 967-76.
- Oravec S, Dukat A, Gavnornik P, et al. Atherogenic normolipidemia — a new phenomenon in the lipoprotein profile of clinically healthy subjects. *Neuro Endocrinol Lett* 2011; 32(3): 317-21.
- Van J, Pan J, Charles MA, et al. Atherogenic lipid phenotype in a general group of subjects. *Arch Pathol Lab Med* 2007; 131(11): 1679-85.
- O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. *Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. N Engl J Med* 1999; 340(1): 14-22.
- Dormandy J, Mahir M, Ascady G, et al. Fate of the patient with chronic leg ischemia. *J Cardiovasc Surg* 1989; 30(1): 50-7.
- Komarov AL, Panchenko EP. The frequency of lesions of different vascular beds and medical treatment of patients with high risk of atherothrombotic complications. Results of Russian AGATHA study. *Cardiology* 2004; 11: 39-44. Russian (Комаров А.Л., Панченко Е.П. Частота поражений различных сосудистых бассейнов и медикаментозное лечение больных с высоким риском атеротромботических осложнений. Российские результаты международного исследования AGATHA. Кардиология 2004; 11: 39-44).
- Rizzo M, Berneis K, Corrado E, et al. The significance of low-density-lipoproteins size in vascular diseases. *Int Angiol* 2006; 25(1): 4-9.
- Merculov EV, Mironov VM, Samko AN. Coronary angiography, ventriculography, bypass angiography in graphics and diagrams. М.: Медиа Медика 2011; 100p. Russian (Меркулов Е.В., Миронов В.М., Самко А.Н. Коронароангиография, вентрикулография, шунтография в иллюстрациях и схемах. М.: Медиа Медика, 2011; 100 с).
- Gensini G. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary artery disease. *Am J Cardiol*, 1983; 51: 606.

28. Gavrilova NE, Metelskaya VA, Perova NV, et al. The choice of method of quantitative evaluation of coronary artery disease based on comparative analysis of angiographic scales. Russ J Cardiol 2014; 6(110): 24-9. Russian (Гаврилова Н. Е., Метельская В. А., Перова Н. В., и др. Выбор метода количественной оценки поражения коронарных артерий на основе сравнительного анализа ангиографических шкал. Российский кардиологический журнал 2014; 6 (110): 24-9).
29. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A. on behalf of researches. Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2007; 28: 1462-536.
30. Nishizawa Y, Shoji T, Maekawa K, et al. Intima-media thickness of carotid artery predicts cardiovascular mortality in hemodialysis patients. Am J Kidney Dis 2003; 41: S76-9.
31. Alabakovska SB, Tosheska KN, Spiroski MZ, et al. Low density lipoprotein size in relation to carotid intima-media thickness in coronary artery disease. Bratisl Lek Listy 2012; 113(2): 87-91.
32. Hao Shen, Li Xu, Jingfen Lu, et al. Correlation between small dense low-density lipoprotein cholesterol and carotid artery intima-media thickness in a healthy Chinese population. Lipids in Health and Disease (2015) 14: 137.
33. Hulthe J, Wiklund O, Bondjers G, et al. LDL particle size in relation to intima-media thickness and plaque occurrence in the carotid and femoral arteries in patients with hypercholesterolaemia. J Intern Med. 2000; 248: 42-52.
34. Tzou WS, Douglas PS, Srinivasan SR, et al. Advanced lipoprotein testing does not improve identification of subclinical atherosclerosis in young adults: the Bogalusa Heart Study. Ann Intern Med 2005; 142: 742-50.
35. Liu ML, Ylitalo K, Nuotio I, et al. Association between carotid intima-media thickness and low-density lipoprotein size and susceptibility of low-density lipoprotein to oxidation in asymptomatic members of familial combined hyperlipidemia families. Stroke. 2002; 33: 1255-60.
36. Mora S, Szklo M, Otvos JD, et al. LDL particle subclasses, LDL particle size, and carotid atherosclerosis in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) Atherosclerosis. 2007; 192: 211-7.
37. DeJager S, Turbin G. Low-density lipoproteins and atherosclerosis — A problem of quantity or quality? Press Medicale 1995; 24: 1772-6.

ВНИМАНИЕ!

**Открыта подписка на 2017 год на журналы.
Подписка на 2017г через сайт издательства***

Российский кардиологический журнал 2017

Электронная версия (зарегистрированному пользователю открывается доступ к номерам 2017г, формат PDF)	12 номеров (годовая подписка)	1200-00 руб
---	----------------------------------	-------------

Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2017

Электронная версия (зарегистрированному пользователю открывается доступ к номерам 2017г, формат PDF)	6 номеров (годовая подписка)	600-00 руб
---	---------------------------------	------------

* Стоимость подписки по прайсу издательства. Подписка осуществляется через сайт www.rosocardio.ru. Оплата подписки осуществляется наличными в отделении Сбербанка (платежное поручение распечатывается через сайт) или электронным платежом через ROBOKASSA (Visa, Mastercard, мобильным телефоном — МТС, Мегафон, Билайн, всеми электронными валютами, наличными через сеть терминалов, через интернет-банки и другими способами.

ЭЛЕКТРОННАЯ ПОДПИСКА ЭТО:

- Доступ к последнему номеру журнала до его выхода из печати
- Постатейный доступ к содержанию
- Скачивание в формате PDF, распечатка и копирование
- Возможность формировать ссылки для цитирования
- Мобильная версия сайта для планшетов и сотовых телефонов.