# ПОВЫШЕННЫЙ УРОВЕНЬ ЛИПОПРОТЕИДА(А) КАК ПРЕДИКТОР СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ АРТЕРИЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

Тмоян Н. А., Афанасьева О. И., Зотиков А. Е., Клесарева Е. А., Абдулгамидов М. М., Ежов М. В., Покровский А. В., Покровский С. Н.

**Цель.** Липопротеид(а) (Лп(а)) является генетически обусловленным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза. О роли Лп(а) в возникновении сердечно-сосудистых осложнений (ССО) после реваскуляризации артерий нижних конечностей имеющиеся данные недостаточны. Целью нашего исследования явилось изучение связи Лп(а) с возникновением ССО после реваскуляризации артерий нижних конечностей в течение 1 гола наблюдения

Материал и методы. В исследование были включены 111 пациентов (97 мужчин и 14 женщин, средний возраст 66±9 лет), которым проводилась реваскуляризация артерий нижних конечностей по поводу стенозирующего атеросклероза. ССО в течение 1 года после реваскуляризации считали возобновление перемежающей хромоты, ампутация нижней конечности, ишемический инсульт, транзиторная ишемическая атака, нефатальный инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, повторная реваскуляризация и сердечно-сосудистая смерть. Всем больным в сыворотке крови выполнено определение уровня липидов и Лп(а).

Результаты. В течение одного года после реваскуляризации артерий нижних конечностей зарегистрировано 45 (41%) ССО. В группе с повышенным уровнем Лп(а) (≥30 мг/дл) зарегистрировано больше ССО по сравнению с группой с концентрацией Лп(а) <30 мг/дл: 31 (28%) против 14 (13%), р=0,004. Группы были сопоставимы по основным клинико-лабораторным показателям. Повышенная концентрация Лп(а) была ассоциирована с увеличением вероятности ССО после реваскуляризации артерий нижних конечностей в течение 1 года с относительным риском 2,1 (95% ДИ, 1,3-3,5, р=0,004). Таким образом, повышенный уровень Лп(а) являлся независимым предиктором ССО после реваскуляризации артерий нижних конечностей.

Заключение. При проспективном наблюдении в течение 1 года после реваскуляризации артерий нижних конечностей уровень Лп(а) ≥30 мг/дл ассоциировался с двукратным увеличением риска развития ССО.

Российский кардиологический журнал. 2018;23(8):7–12 http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-8-7-12

**Ключевые слова:** липопротеид(а), апобелок(а), периферический атеросклероз, атеросклероз артерий нижних конечностей, сердечно-сосудистые осложности

Конфликт интересов: не заявлен.

<sup>1</sup>ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии Минздрава России, Москва; <sup>2</sup>ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского Минздрава России, Москва; <sup>3</sup>ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России. Москва. Россия.

Тмоян Н.А.\* — аспирант отдела проблем атеросклероза института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ORCID: 0000-0002-3617-9343, Афанасьева О.И. — д.м.н., в.н.с. лаборатории проблем атеросклероза института экспериментальной кардиологии, ORCID: 0000-0001-8909-8662, Зотиков А.Е. — д.м.н., профессор, ORCID: 0000-0002-1688-7756, Клесарева Е.А. — к.т.н., н.с. лаборатории проблем атеросклероза института экспериментальной кардиологии, ORCID: 0000-0002-0682-8699, Абдулгамидов М.М. — аспирант кафедры ангиологии, сосудистой и рентгенэндоваскулярной хирургии, ORCID: 0000-0002-2634-3533, Ежов М.В. — д.м.н., в.н.с. отдела проблем атеросклероза института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ORCID: 0000-0002-1518-6552, Покровский А.В. — академик РАН, профессор, ОRCID: 0000-0001-7755-4317, Покровский С.Н. — д.б.н., профессор, руководитель лаборатории проблем атеросклероза института экспериментальной кардиологии, ORCID: 0000-0001-5944-6427.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): ntmoyan@gmail.com

ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ИБС — ишемическая болезнь сердца, Лп(а) — липопротеид(а), ОХС — общий холестерин, ТГ — триглицериды, ХС ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС ЛНП $_{\text{корр}}$  — холестерин липопротеидов низкой плотности, корригированный по уровню холестерина липопротеида(а), ДИ — доверительный интервал, ОР — относительный риск.

Рукопись получена 23.03.2018 Рецензия получена 26.03.2018 Принята к публикации 02.01.2018

# RAISED LEVEL OF LIPOPROTEIDE(A) AS A PREDICTOR OF CARDIOVASCULAR COMPLICATION POST REVASCULARIZATION OF THE LOWER EXTREMETIES ARTERIES

Tmojan N. A., Afanasieva O. I., Zotikov A. E., Klesareva E. A., Abdulgamidov M. M., Ezhov M. V., Pokrovsky A. V., Pokrovsky S. N.

**Aim.** Lipoproteide (a) (Lpa) is a pathogenetic risk factor of cardiovascular atherosclerotic disease. On the role of Lpa in the development of cardiovascular complications (CVC) after lower limbs arteries revascularization, there is lack of data. The aim of the study was assessment of Lpa relation to CVC occurrence after revascularization of lower extremities during 1 year follow-up.

**Material and methods.** In the study, 111 patients were included (97 males, 14 females, mean age 66±9 y.o.), who had undergone revascularization of lower libms arteries due to atherosclerosis. As CVC during 1 year follow-up, the following were taken: recurrent intermittent claudication, lower extremity amputation, ischemic stroke, transient cerebral ischemia, non-fatal myocardial infarction, unstable angina, repeat revascularization and cardiovascular death. In all patients, in the blood serum, there were measured lipids and Lpa.

**Results.** Within 1 year after revascularization there were 45 (41%) CVC. In the group with raised Lpa  $\geqslant$ 30 mg/dL there were more CVC than in Lpa <30 mg/dL: 31 (28%) vs 14 (13%), p=0,004. Groups were comparable by the main clinical and laboratory parameters. Increased concentration of Lpa was associated with the increase of probability of CVC after revascularization during 1 year with

relative risk 2,1 (95% CI 1,3-3,5; p=0,004). Hence the increased level of Lpa is an independent predictor of CVC after revascularization of lower extremities arteries

 $\label{eq:conclusion.} \mbox{ In prospective study, during 1 year after revascularization the level of Lpa $30 \ mg/dL is associated with double increase of the risk of CVC.}$ 

Russ J Cardiol. 2018;23(8):7-12

http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-8-7-12

**Key words:** lipoproteide (a), apoprotein (a), peripheral atherosclerosis, lower extremities atherosclerosis, cardiovascular complications.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

<sup>1</sup>National Medical Research Center of Cardiology, Moscow; <sup>2</sup>Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow; <sup>3</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia.

Tmojan N.A. ORCID: 0000-0002-3617-9343, Afanasieva O.I. ORCID: 0000-0001-8909-8662, Zotikov A.E. ORCID: 0000-0002-1688-7756, Klesareva E.A. ORCID: 0000-0002-0682-8699, Abdulgamidov M.M. ORCID: 0000-0002-2634-3533,

Ezhov M.V. ORCID: 0000-0002-1518-6552, Pokrovsky A.V. ORCID: 0000-0001-7755-4317, Pokrovsky S. N. ORCID: 0000-0001-5944-6427.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются основной причиной заболеваемости и смертности во всем мире [1, 2]. Несмотря на оптимальную медикаментозную терапию липидснижающими препаратами, лечение сахарного диабета и артериальной гипертонии, а также применение антиагрегантной терапии, риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО) остается довольно высоким. В исследовании IMPROVE-IT (IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) среди 18144 пациентов после острого коронарного синдрома частота первичных конечных точек (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, потребовавшая госпитализацию, коронарная реваскуляризация, нефатальный инсульт) составила 32,7% в группе симвастатин/эзетимиб, достигшей уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) 54 мг/дл (1,4 ммоль/л) против 34,7% в группе симвастатина с уровнем ХС ЛНП 70 мг/дл (1,8 ммоль/л) после медианы наблюдения 6 лет [3]. Возникает вопрос: почему треть пациентов, получивших оптимальную медикаментозную терапию, имели повторные ССО? Эти данные говорят о наличии дополнительных факторов риска ССО. Одним из нетрадиционных, но общепризнанным фактором риска ССЗ является липопротеид(а) (Лп(а)), концентрация которого определяется генетически геном *LPA* и не зависит от диеты и факторов среды, однако имеет этнические различия: выше у афроамериканцев по сравнению с другими этническими группами [4-6]. В общей популяции распространенность уровня Лп(а) ≥50 мг/дл составляет 20% [7]. В США при исследовании 531144 лиц выявлено, что распространенность Лп(а) более 30 мг/дл составляет 35%, а более 50 мг/дл — 24% [8].

Атеросклероз артерий нижних конечностей (периферический атеросклероз) является распространенным заболеванием и более 200 млн лиц во всем мире страдают им [9]. По данным регистра REACH (REduction of Atherothrombosis for Continued Health) частота сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда, инсульта и госпитализации по поводу атеротромботических осложнений в течение 1 года у пациентов с атеросклерозом артерий нижних конечностей была выше, чем у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) или цереброваскулярной болезнью: 21,14%, 15,20% и 14,53%, соответственно [10, 11]. В крупном исследовании FOURIER (Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in subjects with Elevated Risk) среди 27564 пациентов очень высокого риска показана более высокая частота ССО у пациентов с симптомным атеросклерозом артерий нижних конечностей, чем у пациентов с перенесенным в прошлом инфарктом миокарда и ишемическим инсультом, но без периферического атеросклероза, в течение 2,5 лет наблюдения: 17% и 12%, соответственно [12]. Целью нашего исследования явилось изучение связи уровня Лп(а) с возникновением ССО после реваскуляризации артерий нижних конечностей в течение 1 гола наблюления.

#### Материал и методы

В исследование были включены 111 пациентов (97 мужчин и 14 женщин, средний возраст 66±9 лет), которым проводилась реваскуляризация артерий нижних конечностей по поводу стенозирующего атеросклероза.

У всех пациентов в сыворотке крови определяли уровни общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) ферментативным колориметрическим методом коммерческими наборами "Віосоп" (Германия). Уровень ХС ЛНП рассчитывали по формуле Фридвальда:

 $XC ЛН\Pi = OXC - XC ЛВ\Pi - T\Gamma/2,2$  (ммоль/л).

Кроме того, рассчитывали уровень корригированного ХС ЛНП, учитывающего холестерин, входящий в состав Лп(а):

 $XC \ ЛH\Pi_{\text{корр}} = XC \ ЛH\Pi - 0,3×Лп(a)/38,7,$  где  $\ Лп(a)$  — концентрация  $\ Лn(a)$  в мг/дл [13]. Концентрацию  $\ Лn(a)$  измеряли при помощи иммуноферментного анализа с использованием поликлональных антител к  $\ Лn(a)$  [14]. Метод был валидирован относительно коммерческих наборов (Immunozym Lp(a) и TintElizeTM Lp(a)) и контрольного препарата  $\ Лn(a)$  (Technoclone), одобренного Международной Федера-

Исследование было выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской Декларации. До включения в исследование у всех пациентов было получено письменное информированное согласие.

цией клинической химии.

Проводились следующие виды реваскуляризаций: баллонная ангиопластика, стентирование, шунтирование, протезирование артерий нижних конечностей и эндартерэктомия из артерий нижних конечностей (рис. 1). ССО в течение 1 года после реваскуляризации считали следующее: возобновление перемежающейся хромоты, ампутация нижней конечности, ишемический инсульт, транзиторная ишемическая атака, нефатальный инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, повторная реваскуляризация и сердечно-сосудистая смерть.

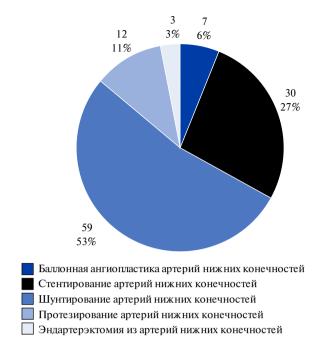


Рис. 1. Виды проведенных оперативных вмешательств в исследованной группе. Примечание: данные представлены как абсолютное число больных (%).

Описательная статистика непрерывных количественных переменных после анализа нормальности распределения представлена в виде среднего значения и стандартного отклонения при нормальном распределении данных или в виде медианы и значений 25-го и 75-го процентилей при распределении, отличном от нормального. Для определения нормальности распределения применяли тест Колмогорова-Смирнова. Для сравнения частотных показателей между группами использовали точный критерий Фишера. Различия считали статистически значимыми при p<0,05. Пороговое значение Лп(а), определение его чувствительности и специфичности получено при построении кривых операционных характеристик (ROC-анализ). Анализ выживаемости выполнен с использованием метода Каплана-Мейера с расчетом относительного риска (ОР) ССО и с вычислением доверительных 95%-х интервалов (95% ДИ).

## Результаты

Общая характеристика обследованных больных представлена в таблице 1. У 74 (67%) пациентов имелась ИБС, 32 (29%) пациента перенесли инфаркт миокарда. У 66 (59%) больных диагностирован стенозирующий атеросклероз сонных артерий. У 35 (32%) пациентов в анамнезе имелось чрескожное коронарное вмешательство, у 19 (17%) — аортокоронарное шунтирование и у 32 (29%) — операции по реваскуляризации сонных артерий.

Антиагрегантная терапия проводилась у 110 (99%) пациентов, а терапия статинами — у 99 (89%) пациен-

Таблица 1 Общая характеристика обследованных пациентов

Показатель	Значение
Возраст, годы	66±9
Мужчины	98 (88%)
Артериальная гипертония	93 (84%)
Ожирение	21 (19%)
Сахарный диабет 2 типа	19 (17%)
Курение	61 (55%)
Ишемическая болезнь сердца	74 (67%)
Перенесенный инфаркт миокарда	32 (29%)
Перенесенный ишемический инсульт	12 (11%)
Стенозирующий атеросклероз сонных артерий	66 (59%)

**Примечание:** данные представлены как среднее арифметическое  $\pm$  стандартное отклонение или абсолютное число больных (%).

Таблица 2 Липидный спектр обследованных больных

Показатель	Значение
ОХС, ммоль/л	4,7±1,1
ТГ, ммоль/л	1,7±0,8
ХС ЛВП, ммоль/л	1,3±0,4
ХС ЛНП, ммоль/л	2,6±0,8
XC ЛНП $_{\text{корр}}$ , ммоль/л	2,3±0,8
Лп(а), мг/дл	31 [15; 59]

**Примечание:** данные представлены как среднее арифметическое ± стандартное отклонение, для Лп(а) — медиана [интерквартильный интервал].

**Сокращения:** ОХС — общий холестерин, ТГ — триглицериды, ХС ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС ЛНП  $_{\text{корр}}$  — холестерин липопротеидов низкой плотности, корригированный по уровню холестерина Лп(a), Лп(a) — липопротеид(a).

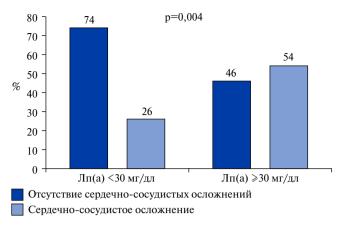
Таблица 3 Общая характеристика больных в зависимости от уровня Лп(a)

Показатель	Лп(a) <30 мг/дл, n=54	Лп(a) ≽30 мг/дл, n=57
Возраст, годы	66±10	67±9
Мужчины	48 (89%)	49 (86%)
Артериальная гипертония	48 (89%)	45 (79%)
Ожирение	8 (15%)	13 (23%)
Сахарный диабет 2 типа	8 (15%)	11 (19%)
Курение	29 (54%)	32 (56%)
ОХС, ммоль/л	4,6±1,1	4,8±1,0
ТГ, ммоль/л	1,7±0,9	1,7±0,7
ХС ЛВП, ммоль/л	1,2±0,4	1,3±0,3
ХС ЛНП, ммоль/л	2,5±0,7	2,7±0,9
XC ЛНП $_{\text{корр}}$ , ммоль/л	2,4±0,7	2,2±0,8

Примечание: обозначения как в таблицах 1 и 2.

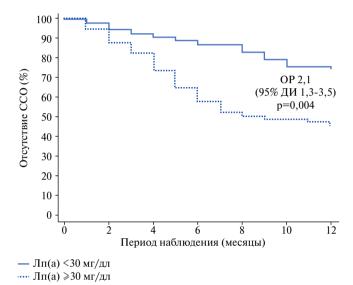
тов. Липидный спектр обследованных больных представлен в таблице 2.

Пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от уровня Лп(а): первую группу составили 54 пациента с концентрацией Лп(а) менее 30 мг/дл, вто-



**Рис. 2.** Частота сердечно-сосудистых осложнений в зависимости от уровня Лп(a).

Примечание: р — уровень значимости.



**Рис. 3.** Кривые выживаемости без ССО в течение 12 месяцев после реваскуляризации артерий нижних конечностей в зависимости от уровня Лп(а).

Примечание: р — уровень значимости.

Сокращения: ОР — относительный риск, ДИ — доверительный интервал.

рую группу — 57 пациентов с концентрацией  $Лп(a) \ge 30$  мг/дл. Группы были сопоставимы по основным клинико-лабораторным показателям (табл. 3).

В течение одного года после реваскуляризации артерий нижних конечностей среди 111 пациентов зарегистрировано 45 (41%) ССО. В группе с уровнем  $\mathrm{Л}\pi(a) \geqslant 30~\mathrm{мг/дл}$  зарегистрировано больше осложнений по сравнению с группой с концентрацией  $\mathrm{Л}\pi(a) < 30~\mathrm{мг/дл}$ : 31 (28%) против 14 (13%), p=0,004 (рис. 2).

При проведении анализа Каплана-Мейера кривые выживаемости разошлись значимо в зависимости от уровня Лп(а) через 1 год наблюдения (рис. 3). Концентрация Лп(а)  $\geqslant$ 30 мг/дл связана с увеличением риска ССО после реваскуляризации артерий нижних конечностей в течение 1 года: относительный риск 2,1 (95% ДИ от 1,3 до 3,5, p=0,004).

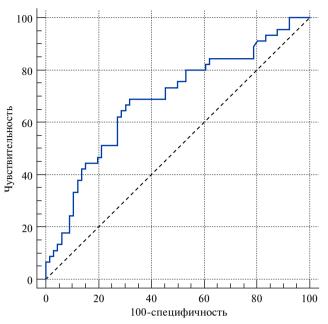


Рис. 4. Кривые операционных характеристик концентрации Лп(а) для риска развития ССО после реваскуляризации артерий нижних конечностей при 12-месячном наблюдении.

**Примечание:** площадь под кривой 0,69; 95% ДИ 0,59-0,77; p<0,001.

Сокращение: ДИ — доверительный интервал.

При построении кривых операционных характеристик концентрация Лп(а) более 32 мг/дл была связана с ССО у пациентов с периферическим атеросклерозом после реваскуляризации артерий нижних конечностей с чувствительностью 72% и специфичностью 69% (рис. 4). Больные с ССО и без после реваскуляризации артерий нижних конечностей не отличались по возрасту, полу, уровню ОХС, ТГ, ХС ЛВП, ХС ЛНП, частоте артериальной гипертонии, ожирения, сахарного диабета 2 типа, курения. Единственным отличительным параметром являлся уровень Лп(а). Таким образом, концентрация Лп(а) являлась независимым предиктором ССО после реваскуляризации артерий нижних конечностей.

## Обсуждение

Распространенность периферического атеросклероза в США по данным National Health and Nutritional Examination Survey (n=2174) среди взрослых старше 40 лет составила 4,3%: 0,9% среди пациентов в возрасте 40-49 лет, 2,5% — в возрасте 50-59 лет, 4,7% — в возрасте 60-69 лет и 14,5% у лиц старше 69 лет [15]. По данным популяционного исследования, проводившегося в Швеции (n=5080), распространенность периферического атеросклероза у лиц в возрасте 60-90 лет составила 18% [16]. В Германии при общенациональном анализе отмечен рост случаев периферического атеросклероза с 2005 по 2009гг на 20,7% с 400928 до 483961 [17]. Периферический атеросклероз является одним из основных факторов риска

ССО. По данным исследования FOURIER (Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in subjects with Elevated Risk) у пациентов с симптомным периферическим атеросклерозом риск ССО был выше, чем у пациентов с перенесенным в прошлом инфарктом миокарда и ишемическим инсультом, но без периферического атеросклероза [12]. Из 27564 пациентов 3642 (13%) имели периферический атеросклероз. Несмотря на то, что у 99% пациентов проводилась терапия статинами высокой и умеренной интенсивности в течение 2,5 лет, частота таких ССО, как сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда, инсульт, нестабильная стенокардия, потребовавшая госпитализации, коронарная реваскуляризация у пациентов с периферическим атеросклерозом была выше, чем без него: 17% против 12%, р<0,001. Даже в группе пациентов с периферическим атеросклерозом, получивших дополнительную гиполипидемическую терапию эволокумабом, с медианой уровня ХС ЛНП 31 мг/дл (0,8 ммоль/л) частота ССО составила 13% в течение 2,5 лет [12]. Таким образом, периферический атеросклероз представляет собой серьезную проблему в медицине и необходимы новые стратегии для профилактики и оптимального лечения данного процесса. Поиск нового биомаркера, позволяющего прогнозировать риск развития ССО, представляет большой клинический интерес.

Одним из малоизученных факторов риска ССЗ является Лп(а). Лп(а) состоит из ЛНП-подобной частицы, в которой апобелок В100 с помощью одной дисульфидной связи ковалентно связан с апобелком(а) [18]. Некоторые исследования показали, что Лп(а) является независимым предиктором ССЗ атеросклеротического генеза [19-22].

В настоящем исследовании нами было показано, что уровень Лп(а) более 30 мг/дл связан с двукратным увеличением вероятности ССО после реваскуляризации артерий нижних конечностей в течение 1 года. Согласно рекомендациям ESC/EAS по ведению пациентов с дислипидемией, рекомендуется определение концентрации Лп(а) у лиц с ранним развитием ССЗ, семейной гиперхолестеринемией, отягощенным наследственным анамнезом и/или повышенным уровнем Лп(а), повторными ССО, несмотря на оптимальную липидснижающую терапию и у лиц с риском развития фатального ССО в течение ближайших 10 лет по Score ≥5% [23]. В настоящее время принятым пороговым уровнем Лп(а), выше которого значимо повышен риск ССЗ, является 50 мг/дл [7, 23]. В данном исследовании при построении кривых операционных характеристик (ROC-анализ) показано, что концентрация Лп(а) более 32 мг/дл связана с ССО после реваскуляризации артерий нижних конечностей. Результаты отечественных и зарубежных исследований свидетельствуют, что риск ССЗ увеличивается уже при уровне Лп(а) более 30 мг/дл [13, 22], в связи с чем в нашем исследовании пороговым уровнем Лп(а) считали 30 мг/дл. Также в рекомендациях Канадского сердечно-сосудистого общества по ведению пациентов с дислипидемией для профилактики ССЗ у взрослых отмечено, что пороговым уровнем Лп(а) следует считать 30 мг/дл [24].

Наши данные сопоставимы с результатами исследования, проведенного в Японии с участием 189 пациентов (средний возраст 72 года, 160 мужчин) с периферическим атеросклерозом, перенесших эндоваскулярные вмешательства на артериях аорто-подвздошного сегмента [25]. В течение времени наблюдения, медиана которого составила 33 месяца, ССО были зарегистрированы у 44 (23%) пациентов. ССО в группе пациентов с уровнем Лп(а) >40 мг/дл отмечены чаще, чем в группе с Лп(а)  $\leq$ 40 мг/дл: 45% и 15% соответственно, р $\leq$ 0,001. Независимыми предикторами ССО являлись повышенный уровень Лп(а) (ОР 2,8, 95% ДИ 1,4-5,5, р=0,003) и проведение программного гемодиализа (ОР 2,23, 95% ДИ 1,04-4,78, р=0,04).

Недавние исследования подтверждают, что Лп(а) является фактором риска ССО, даже у пациентов с уровнем ХС ЛНП <70 мг/дл (1,8 ммоль/л). Так, поданнымисследования AIM-HIGH (Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome with Low HDL/ High Triglyceride and Impact on Global Health Outcomes) у пациентов, достигших уровня ХС ЛНП 65,2 мг/дл (1,7 ммоль/л), и Лп(а) ≥50 мг/дл риск ССО (смерть, инфаркт миокарда, операции реваскуляризации) был на 89% выше по сравнению с пациентами аналогичным уровнем XC ЛНП и Лп(a) <50 мг/дл [26]. В исследовании JUPITER (Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) пациенты, достигшие ХС ЛНП 55 мг/дл (1,4 ммоль/л), и с концентрацией Лп(а) ≥21 мг/дл имели риск ССО на 71% выше по сравнению с пациентами с Лп(а) <21 мг/дл [27]. Исследование LIPID (Long-Term)</p> Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease) показало, что у пациентов с уровнем ХС ЛНП 112 мг/дл (2,9 ммоль/л) и Лп(а) ≥74 мг/дл риск ССО выше на 23% по сравнению с пациентами с Лп(а) <74 мг/дл и аналогичным уровнем ХС ЛНП [28]. Эти данные говорят о роли Лп(а) как независимого предиктора ССО. По данным исследования, проведенного в Национальном медицинском исследовательском центре кардиологии, с участием 356 пациентов, перенесших аорто-коронарное шунтирование по поводу хронической ИБС, Лп(а) ≥30 мг/дл и низкомолекулярный фенотип апо(а) были ассоциированы с трехкратным увеличением риска ССО в течение 15 лет после аорто-коронарного шунтирования [29].

Полученные данные говорят о важности определения концентрации Лп(а) у пациентов с периферическим атеросклерозом и необходимости дальнейших исследований по разработке лекарственных препаратов, снижающих его уровень.

CCO.

Ограничениями нашего исследования являются малый объем, высокая частота ССО за год, что связано с более расширенными конечными точками в виде возврата перемежающей хромоты, ампутации нижней конечности, транзиторной ишемической атаки, нестабильной стенокардии, плановой или экстренной реваскуляризации коронарных, сонных артерий или артерий нижних конечностей, помимо нефатального инфаркта миокарда, инсульта и сердечно-сосудистой смерти.

## Заключение

Повышенный уровень Лп(а) ассоциируется с двукратным увеличением риска ССО в проспективном наблюдении в течение 1 года после реваскуляриза**Конфликт интересов:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

ции артерий нижних конечностей. Рекомендуется

определять уровень Лп(а) у всех лиц с умеренным,

высоким и очень высоким риском развития ССЗ.

Значение Лп(а), как независимого фактора риска,

должно приниматься во внимание при разработке

алгоритмов по ведению пациентов с ССЗ атероскле-

ротического генеза, особенно, у пациентов с атеро-

склерозом артерий нижних конечностей. Разработка

новых лекарственных препаратов, эффективно сни-

жающих уровень Лп(а), позволит сократить риск

### Литература

- Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Heart disease and stroke statistics-2015 update: A report from the American Heart Association. Circulation. 2015;131(4):e29-322. doi:10.1161/cir.000000000000152.
- Kim AS, Johnston SC. Global variation in the relative burden of stroke and ischemic heart diseas. Circulation. 2011;124(3):314-23. doi:10.1161/circulationaha.111.018820.
- Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2015;372(25):2387-97. doi:10.1056/nejmoa1410489.
- Kronenberg F. Human genetics and the causal role of lipoprotein(a) for various diseases.
  Cardiovasc Drugs Ther. 2016;30(1):87-100. doi:10.1007/s10557-016-6648-3.
- Witztum JL, Ginsberg HN. Lipoprotein (a): Coming of age at last. J Lipid Res. 2016;57(3):336-9. doi:10.1194/ilr.e066985.
- Schmidt K, Noureen A, Kronenberg F, et al. Structure, function, and genetics of lipoprotein (a). J Lipid Res. 2016;57(8):1339-59. doi:10.1194/jlr.r067314.
- Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, et al. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. Eur Heart J. 2010;31(23):2844-53. doi:10.1093/eurhearti/ebg386.
- Varvel S, McConnell JP, Tsimikas S. Prevalence of Elevated Lp(a) Mass Levels and Patient Thresholds in 532359 Patients in the United States. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2016;36(11):2239-45. doi:10.1161/atvbaha.116.308011.
- Fowkes FG, Rudan D, Rudan I, et al. 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. doi:10.1016/s0140-6736(13)61249-0.
- Steg PG, Bhatt DL, Wilson PW, et al. One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis. JAMA. 2007;297(11):1197-206. doi:10.1001/jama.297.11.1197.
- Alberts MJ, Bhatt DL, Mas JL, et al. Three-year follow-up and event rates in the international Reduction of Atherothrombosis for Continued Health Registry Collaborators. Eur Heart J. 2009;30(19):2318-26. doi:10.1093/eurhearti/ehp355.
- Bonaca MP, Nault P, Giugliano RP, et al. Low-Density Lipoprotein Cholesterol Lowerin g 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. 2018;137(4):338-50. doi:10.1161/ circulationaba.117.032235.
- Dahlen G. H. Incidence of Lp(a) among populations. In: Scanu AM, editor. Lipoprotein(a). New York: Academic Press. 1990;151-73.
- Afanasieva OI, Adamova IYu, Benevolenskaya GF, et al. An immunoenzyme method for determining lipoprotein(a). Bull Exp Biol Med. 1995;120(10):398-401. (In Russ.) Афанасьева О.И., Адамова И.Ю., Беневоленская Г.Ф. и др. Иммуноферментный метод определения липопротеида(a). Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1995;120(10):398-401. doi:10.1007/bf02444976.
- 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. doi:10.1161/01.cir.0000137913.26087.f0.
- Sigvant B, Wiberg-Hedman K, Bergqvist D, et al. A population-based study of peripheral arterial disease prevalence with special focus on critical limb ischemia and sex differences. J Vasc Surg. 2007;45(6):1185-91. doi:10.1016/j.jvs.2007.02.004.

- Malyar N, Fürstenberg T, Wellmann J, et al. Recent trends in morbidity and in-hospital outcomes of in-patients with peripheral arterial disease: a nationwide population-based analysis. Eur Heart. J 2013;34(34):2706-14. doi:10.1093/eurheartj/eht288.
- Tsimikas S. A Test in Context: Lipoprotein(a): Diagnosis, Prognosis, Controversies, and Emerging Therapies. J Am Coll Cardiol. 2017;69(6):692-711. doi:10.1016/j. iacc.201611042
- Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Steffensen R, et al. Genetically elevated lipoprotein(a) and increased risk of myocardial infarction. JAMA. 2009;301(22):2331-9. doi:10.1001/ iama.2009.801
- Willeit P, Kiechl S, Kronenberg F. Discrimination and net reclassification of cardiovascular risk with lipoprotein(a): prospective 15-year outcomes in the Bruneck study. J Am Coll Cardiol. 2014;64(9):851-60. doi:10.1016/j.jacc.2014.03.061.
- 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.
- Ezhov MV, Afanas'eva OI, Benevolenskaia GF, et al. 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.) Ежов М.В., Афанасьева О.И., Беневоленская Г.Ф. и др. Связь липопротеида(а) и фенотипа апобелка(а) с атеросклерозом у мужчин с ишемической болезнью сердца. Терапевтический архив. 2000;72(1):28-32.
- Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. Eur Heart J. 2016;37(39):2999-3058. doi:10.1093/eurheartj/ehw272.
- Anderson TJ, Grégoire J, Pearson GJ, et al. 2016 Canadian Cardiovascular Society guidelines for the management of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in the adult. Can J Cardiol. 2016;32(11):1263-82. doi:10.1016/j.cjca.2016.07.510.
- Hishikari K, Hikita H, Nakamura S, et al. Usefulness of Lipoprotein(a) for Predicting Clinical Outcomes After Endovascular Therapy for Aortoiliac Atherosclerotic Lesions. J Endovasc Ther. 2017;24(6):793-9. doi:10.1177/1526602817728068.
- Albers JJ, Slee A, O'Brien KD, et al. Relationship of apolipoproteins A-1 and B, and lipoprotein(a) to cardiovascular outcomes: the AIM-HIGH trial (Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome with Low HDL/High Triglyceride and Impact on Global Health Outcomes). J Am Coll Cardiol. 2013;62(17):1575-9. doi:10.1016/j.jacc.2013.06.051.
- Khera AV, Everett BM, Caulfield MP, et al. Lipoprotein(a) concentrations, rosuvastatin therapy, and residual vascular risk: an analysis from the JUPITER Trial (Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin). Circulation. 2014;129(6):635-42. doi:10.1161/circulationaha.113.004406.
- Nestel PJ, Barnes EH, Tonkin AM, et al. Plasma lipoprotein(a) concentration predicts future coronary and cardiovascular events in patients with stable coronary heart disease.
   Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2013;33(12):2902-8. doi:10.1161/atvbaha.113.302479.
- Ezhov MV, Safarova MS, Afanasieva OI, et al. Lipoprotein(a) level and apolipoprotein(a) ph enotype as predictors of long-term cardiovascular outcomes after coronary artery bypass grafting. Atherosclerosis. 2014;235(2):477-82. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2014.05.944.