

МАРКЕРЫ ВОСПАЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА СО СТЕНОЗОМ АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА

Афанасьева О. И., Тмоян Н. А., Клесарева Е. А., Разова О. А., Афанасьева М. И., Бурдейная А. Л., Саидова М. А., Ежов М. В., Покровский С. Н.

Повышенный уровень липопротеида(а) (Лп(а)) является независимым фактором риска развития ишемической болезни сердца (ИБС), а также моногенным предиктором (отмечено увеличение риска развития) стеноза аортального клапана (АоС) при увеличении уровня Лп(а) в популяции. Лизофосфатидная кислота, вырабатываемая ферментом с активностью фосфолипазы D — аутоксина (autotaxin) (АТХ) — является медиатором воспаления. Участие факторов гуморального иммунитета в процессах воспаления в коронарных артериях и аортальном клапане могут отражаться наличием циркулирующих аутоантител (аутоАт) и сдвигами в клеточных показателях иммунитета.

Цель. Изучить связь между Лп(а), АТХ и иммунными показателями с наличием АоС у больных хронической ИБС.

Материал и методы. В одномоментное исследование было включено 210 пациентов с хронической ИБС. Больные были разделены на две группы в зависимости от наличия (основная группа, n=47) или отсутствия (контрольная группа, n=163) дегенеративного АоС по данным эхокардиографии. Больные получали терапию стандартную по поводу ИБС. Всем пациентам проводили общий анализ крови, определение концентрации липидов, Лп(а), АТХ, С-реактивного белка, аутоантител к апоВ-100 содержащим липопротеидам и их Cu²⁺-окисленным модификациям. Фенотипы апобелка(а) (апо(а)) были определены для 168 больных.

Результаты. Больные ИБС с наличием дегенеративного АоС были несколько старше (74,2±7,8 против 67,6±9,4 лет, p=0,0007), но не различались по клиническим и основным биохимическим характеристикам, уровню Лп(а) и высокочувствительному С-реактивному белку (вчСРБ). Концентрация АТХ в плазме была достоверно выше (554±95 и 497±105 нг/мл, p=0,001), тогда как уровень IgM аутоантител против окисленного липопротеида(а) (окЛп(а)) — достоверно ниже (10,8 [7,9;15,1] и 13,4 [11,4;16,7] отн.лаб.ед., p<0,001) в основной, чем в контрольной группе. Нейтрофильно-лимфоцитарный индекс также значимо различался у больных с АоС и без (2,04 [1,56;3,14] и 1,72 [1,39;2,14]). По результатам логистического анализа возраст, уровень АТХ, титр аутоАт к окЛп(а) и нейтрофильно-лимфоцитарный индекс были достоверными независимыми предикторами наличия дегенеративного АоС.

Заключение. У пациентов с хроническим течением ИБС, находящихся на терапии статинами, уровень АТХ, аутоАт IgM против окисленных Лп(а) и соотношения нейтрофилов к лимфоцитам, но не концентрация Лп(а) и низкомолекулярный фенотип апо(а), были связаны с наличием АоС.

Российский кардиологический журнал. 2018;23(9):17–22
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-9-17-22>

Ключевые слова: липопроteid(а), апобелок(а), стеноз аортального клапана, аутоксина, аутоантитела, соотношение нейтрофилов к лимфоцитам.

Конфликт интересов: не заявлен.

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии Минздрава России, Москва, Россия.

Афанасьева О. И.* — д.б.н., в.н.с. лаборатории проблем атеросклероза института экспериментальной кардиологии, ORCID: 0000-0001-8909-8662, Тмоян Н. А. — аспирант отдела атеросклероза института клинической кардиологии, ORCID: 0000-0002-3617-9343, Клесарева Е. А. — к.т.н., н.с. лаборатории проблем атеросклероза института экспериментальной кардиологии, ORCID: 0000-0002-0682-8699, Разова О. А. — н.с. лаборатории проблем атеросклероза института экспериментальной кардиологии, ORCID: 0000-0002-1132-2529, Афанасьева М. И. — н.с. лаборатории проблем атеросклероза института экспериментальной кардиологии, ORCID: 0000-0002-5725-3805, Бурдейная А. Л. — аспирант отдела атеросклероза института клинической кардиологии, ORCID: 0000-0003-0517-7828, Саидова М. А. — профессор, д.м.н., руководитель отдела, зав. отделением института клинической кардиологии, ORCID: 0000-0002-3233-1862, Ежов М. В. — д.м.н., в.н.с. отдела атеросклероза института клинической кардиологии, ORCID: 0000-0002-1518-6552, Покровский С. Н. — профессор, д.б.н., и.о. руководителя лаборатории проблем атеросклероза института экспериментальной кардиологии, ORCID: 0000-0001-5944-6427.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
 afanasieva.cardio@yandex.ru

АКШ — аортокоронарное шунтирование, АоС — аортальный стеноз, апо(а) — апобелок(а), АТХ — аутоксина, аутоАт — аутоантитела, вчСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИФА — иммуноферментный анализ, Лп(а) — липопроteid(а), окЛп(а) — окисленный липопроteid(а), ОХС — общий холестерин, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, ТГ — триглицериды, ХС ЛВП — холестерин липопроteidов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопроteidов низкой плотности, IgG — иммуноглобулины класса G, IgM — иммуноглобулины класса M, ROC-анализ — анализ кривых операционных характеристик.

Рукопись получена 20.06.2018

Рецензия получена 22.06.2018

Принята к публикации 29.06.2018

INFLAMMATION MARKERS IN CORONARY HEART DISEASE PATIENTS WITH AORTIC VALVE STENOSIS

Afanasieva O. I., Tmojan N. A., Klesareva E. A., Razova O. A., Afanasieva M. I., Burdeynaya A. L., Saidova M. A., Ezhov M. V., Pokrovsky S. N.

Raised level of lipoproteid (a) (Lpa) is an independent risk factor of coronary heart disease (CHD) and is also a monogenic predictor (there is growth of prevalence) of aortic stenosis (AS) with the increase of Lpa in population. Lysophosphatide acid, secreted by an enzyme with phospholipase D activity — autotaxin (ATX) is an inflammatory mediator. Humoral immunity involvement in inflammatory processes in coronary arteries and aortic valve might present with the presence of circulating autoantibodies and shifts in the values of cellular immunity.

Aim. To assess the relation of Lpa, ATX and immunity with the presence of AS in chronic CHD patients.

Material and methods. To a single moment study, 210 patients were included, with chronic CHD. Patients were selected to two groups by the presence (main group,

n=47) or absence (controls, n=163) of degenerative AS by echocardiography. Patients were taking standard CHD therapy. All patients underwent clinical blood count, lipids concentration and Lpa. ATX, C-reactive protein, autoantibodies to ApoB-100 lipoproteides and their Cu²⁺-oxidated modifications. Phenotypes of apoprotein (a) were assessed in 168 patients.

Results. CHD patients with degenerative AS were older (74,2±7,8 versus 67,6±9,4 y., p=0,0007), but did not differ by the clinical and biochemical characteristics, level of Lpa and high sensitive C-reactive protein (hsCRP). Concentration of ATX in plasma was significantly higher (554±95 and 497±105 ng/mL, p=0,001), but the level of IgM autoantibodies against the oxidated lipoproteid (a) (oxLpa) — significantly lower (10,8 [7,9;15,1] and 13,4 [11,4;16,7] relative units, p<0,001) in the main group

comparing to control. Neutrophilic-lymphocytal index also differed significantly in the AS group and non-AS (2,04 [1,56;3,14] and 1,72 [1,39;2,14]). By the results of logistic analysis, the age, level of ATX, titer of autoantibodies to oxLp_a and neutrophilic-lymphocytal index were significant independent predictors of the degenerative AS.

Conclusion. In the patients with chronic CHD, undergoing statin therapy, the levels of ATX, autoantibodies IgM against the oxLp_a and relation of neutrophils to lymphocytes, but not the concentration of Lp_a and low molecular phenotype of apo(a), were related to AS presence.

Russ J Cardiol. 2018;23(9):17–22

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-9-17-22>

Key words: lipoproteide (a), apoprotein (a), aortic valve stenosis, autotaxin, autoantibodies, neutrophilic-lymphocytal relation.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

National Medical Research Center of Cardiology of the Ministry of Health, Moscow, Russia.

Afansieva O.I. ORCID: 0000-0001-8909-8662, Tmojan N.A. ORCID: 0000-0002-3617-9343, Klesareva E.A. ORCID: 0000-0002-0682-8699, Razova O.A. ORCID: 0000-0002-1132-2529, Afanasieva M.I. ORCID: 0000-0002-5725-3805, Burdeynaya A.L. ORCID: 0000-0003-0517-7828, Saidova M.A. ORCID: 0000-0002-3233-1862, Ezhov M.V. ORCID: 0000-0002-1518-6552, Pokrovsky S.N. ORCID: 0000-0001-5944-6427.

Дегенеративный стеноз аортального клапана становится актуальной проблемой современной медицины, учитывая увеличивающуюся продолжительность жизни и старение населения в XXI веке. Согласно прогнозам, гемодинамически значимый стеноз аортального клапана обнаруживается более чем у 1 млн пациентов в США, к 2020г в мире будет зафиксировано около 2,5 млн случаев заболевания, а к 2030г — 4,5 млн [1]. Все больше данных свидетельствует о том, что липопротеид(а) (Лп(а)) является независимым генетическим фактором риска наличия и прогрессирования стеноза аортального клапана [2–4].

Недавно было показано, что аутоаксин (АТХ), белок с активностью фосфолипазы D, превращающий лизофосфатидилхолин в лизофосфатидную кислоту — мощный медиатор воспаления, также связан со стенозом аортального клапана и может образовывать комплекс с Лп(а) [5, 6].

Таким образом, можно предположить тесную связь между активным воспалением и развитием стеноза аортального клапана [7]. В литературе имеются противоречивые данные о связи вЧСРБ как маркера системного воспаления, с развитием аортального стеноза [8, 9].

В настоящий момент не существует эффективных подходов для предотвращения развития или прогрессирования стеноза аортального клапана, так же как и маркеров, позволяющих оценить развитие данного заболевания на ранних этапах. Прием гиполипидемических препаратов и, в частности, статинов, не позволяет предотвратить прогрессирование аортального стеноза, по данным рандомизированных исследований [10–12].

Цель данного исследования — изучить связь Лп(а), аутоантител к Лп(а), иммунных показателей и маркеров воспаления с наличием дегенеративного стеноза аортального клапана у пациентов с хронической ИБС, находящихся на терапии статинами.

Материал и методы

В одномоментное исследование было включено 210 пациентов с хронической ИБС, верифицированной данными ангиографии. Дегенеративный стеноз аортального клапана был диагностирован на основании доплер-эхокардиографического исследования в сочетании с двухмерной эхокардиографией, согласно рекомендациям по эхокардиографической диагностике аортального стеноза [13]. Больные были разделены на две группы в зависимости от наличия (основная группа, n=47) или отсутствия (контрольная группа, n=163) дегенеративного стеноза аортального клапана. Все пациенты получали стандартную терапию по поводу ИБС, включая статины в 100% случаев.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Всем пациентам делали общий анализ крови, взятой из локтевой вены натощак. Также всем больным были измерены уровни общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) ферментативным колориметрическим методом с использованием коммерческих наборов (“Bioson”, Германия). Уровень холестерина низкой плотности (ХС ЛНП) рассчитывали по формуле Фридвальда:

$$\text{ХС ЛНП} = \text{ОХС} - \text{ХС ЛВП} - \text{ТГ}/2,2 \text{ (ммоль/л)}.$$

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

$$\text{ХС ЛНП}_{\text{корр}} = \text{ХС ЛНП} - 0,3 \times \text{Лп(а)}/38,7,$$

где Лп(а) — концентрация Лп(а) в мг/дл [14]. Концентрацию Лп(а) измеряли разработанным нами методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием моноспецифических поликлональных антител к Лп(а), валидированного относительно

коммерческих наборов [15]. Титр аутоантител к апоВ-100-содержащим липопротеидам и их Cu^{2+} окисленным модификациям также измеряли методом ИФА с использованием планшетов, содержащих в качестве первого слоя очищенные препараты липопротеидов или их окисленных в присутствии Cu^{2+} модификаций.

Уровень АТХ и вчСРБ в сыворотке крови определяли с использованием коммерческих наборов для ИФА (“Human ENPP-2/Autotaxin”, “R&D”, США и “Вектор-Бест”, Россия, соответственно). Фенотипы апобелка(а) [апо(а)] были определены для 168 больных методом электрофореза с последующим иммуноблотингом и классифицированы, как описано нами ранее [16].

Нейтрофильно-лимфоцитарный индекс рассчитывали, как отношение абсолютного количества нейтрофилов к абсолютному количеству лимфоцитов, согласно описанному ранее [17].

Ввиду небольшого количества пациентов в основной группе при всех статистических расчетах применяли методы непараметрической статистики. Данные представлены как медиана и интерквартильный интервал. Для сравнения частотных показателей между группами использовали точный критерий Фишера. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Пороговые значения различных биохимических маркеров рассчитывали методом анализа кривых операционных характеристик (ROC-анализ). Для оценки связи различных факторов с наличием АоС использовали методы логистической регрессии.

Результаты

Все больные имели хроническую ИБС и находились на терапии статинами, 119 (57%) больных ранее перенесли инфаркт миокарда, 60 (29%) — операцию аортокоронарного шунтирования (АКШ) и 141 (67%) — чрескожное коронарное вмешательство.

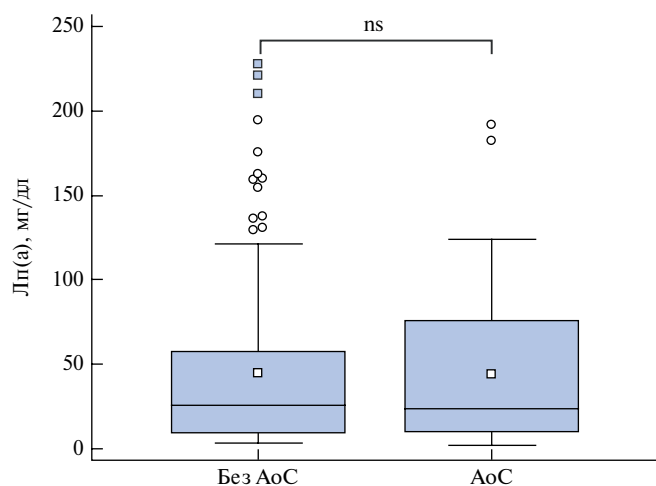


Рис. 1. Концентрация Лп(а) и аутоаксина в сыворотке пациентов основной и контрольной групп.

Примечание: данные представлены как диаграмма Box-and-Whisker plot.

Сахарный диабет был у 68 (32%) обследованных больных, хроническая сердечная недостаточность — у 41 (19%) человека.

Больные ИБС с наличием дегенеративного стеноза аортального клапана были несколько старше (74 и 67 лет), среди них было меньше курильщиков. По остальным клиническим и биохимическим характеристикам группы практически не различались (табл. 1).

Таблица 1

Общая характеристика групп в зависимости от наличия или отсутствия стеноза аортального клапана

	Основная АоС n=47	Контрольная без АоС n=163
Мужской пол, n (%)	30 (64%)	132 (80%)
Возраст, годы	74,0 [68,5-79,7]	67,0 [62,0-75,0]**
Артериальная гипертония, n (%)	43 (91%)	151 (93%)
Дислипидемия, n (%)	45 (96%)	152 (93%)
Курение, n (%)	20 (43%)	101 (62%)*
Инфаркт миокарда, n (%)	24 (51%)	95 (58%)
Диабет 2 типа, n (%)	20 (42%)	48 (29%)
Сердечная недостаточность, n (%)	16 (34%)	25 (15%)*
АКШ, n (%)	14 (30%)	46 (28%)
Ангиопластика, n (%)	37 (79%)	104 (64%)
Статины, n (%)	46 (98%)	159 (97%)
ОХС, ммоль/л	4,47 [3,91-4,98]	4,11 [3,70-4,79]
ТГ, ммоль/л	1,22 [0,85-1,81]	1,44 [1,12-1,80]
ХС-ЛНП, ммоль/л	2,44 [2,07-3,29]	2,35 [2,01-2,89]
ХС-ЛНП _{корр} , ммоль/л	2,17 [1,64-2,87]	2,09 [1,63-2,59]
ХС-ЛВП, ммоль/л	1,11 [1,01-1,32]	1,05 [0,90-1,26]
СРБ, мг/л	3,6 [2,4-8,7]	6,2 [2,7-11,3]

Примечания: данные представлены как медиана [интерквартильный интервал] или абсолютное число больных (%). * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,0001$.

Сокращения: ОХС — общий холестерин, ТГ — триглицериды, ХС ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС ЛНП_{корр} — холестерин липопротеидов низкой плотности, скорректированный по уровню холестерина Лп(а), Лп(а) — липопротеид(а), СРБ — С-реактивный белок.

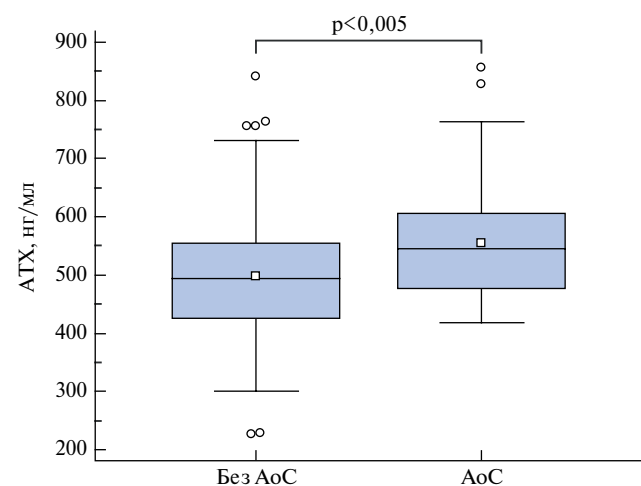


Таблица 2

Показатели клеток крови, титр аутоАт против апоВ-содержащих липопротеидов и ЦИК у пациентов ИБС в зависимости от отсутствия или наличия АоС

	Без АоС (контрольная группа)	С АоС (основная группа)
Гематокрит, %	44,10 [41,20-47,05]	40,50 [34,20-42,55]****
Гемоглобин, г/л	14,20 [13,32-15,17]	13,13 [11,27-14,32]***
Эритроциты, 10 ⁹ /л	4,89 [4,58-5,16]	4,47 [3,99-4,81]****
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	6,90 [5,97-8,60]	7,60 [6,13-8,50]**
Нейтрофилы, 10 ⁹ /л	3,90 [3,20-4,77]	4,40 [3,60-5,37]*
Нейтрофилов, %	55,40 [50,72-60,33]	58,20 [52,50-67,25]*
Эозинофилы, 10 ⁹ /л	0,14 [0,07-0,25]	0,15 [0,06-0,31]
Эозинофилов, %	2,13 [1,11-3,44]	1,78 [0,81-4,23]
Базофилы, 10 ⁹ /л	0,06 [0,05-0,08]	0,07 [0,05-0,09]
Базофилов, %	0,91 [0,74-1,10]	0,90 [0,64-1,12]
Лимфоциты, 10 ⁹ /л	2,30 [1,90-2,70]	1,90 [1,40-2,47]
Лимфоцитов, %	32,40 [28,47-36,42]	28,90 [21,40-34,00]***
Моноциты, 10 ⁹ /л	0,58 [0,48-0,71]	0,59 [0,47-0,85]
Моноцитов, %	8,34 [7,09-9,59]	8,34 [6,96-10,84]
СОЭ, мм/ч	11,00 [6,00-20,00]	20,50 [10,00-47,0]**
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	220,00 [188,50-262,00]	201,00 [181,00-267,00]
титр аутоантител, отн.лаб.ед.		
IgG против		
ЛНП	42,3 [29,5-54,8]	41,9 [28,7-59,4]
Лп(а)	21,3 [15,6-29,9]	20,6 [17,4-33,0]
окЛНП	53,6 [39,1-75,7]	49,2 [35,5-69,6]
окЛп(а)	39,9 [27,3-60,1]	26,6 [20,6-44,9]*
IgM против		
ЛНП	13,9 [11,1-16,5]	13,2 [9,6-16,5]
Лп(а)	9,5 [7,4-11,8]	8,8 [7,2-11,8]
окЛНП	15,8 [12,9-20,3]	15,2 [11,7-18,1]
окЛп(а)	13,4 [11,4-16,7]	10,8 [7,9-15,1]***
гЦИК (3% ПЭГ), отн. ед.	22,3 [16,7-33,8]	22,4 [16,1-29,2]
кЦИК (4% ПЭГ), отн. ед.	75,0 [57,2-99,0]	58,7 [47,5-85,7]
мЦИК (6% ПЭГ), отн. ед.	276,4 [236,4-325,6]	267,1 [173,3-313,1]

Примечание: * — p < 0,05, ** — p < 0,005, *** — p < 0,001, **** — p < 0,0001.

Сокращения: IgG — иммуноглобулины класса G, IgM — иммуноглобулины класса M, Лп(а) — липопротеид(а), окЛп(а) — окисленный липопротеид(а), ЛНП — липопротеиды низкой плотности, окЛНП — окисленные липопротеиды низкой плотности, гЦИК — гигантские циркулирующие иммунные комплексы, кЦИК — крупные циркулирующие иммунные комплексы, мЦИК — мелкие циркулирующие иммунные комплексы.

Концентрация Лп(а) в группе больных с хронической ИБС со стенозом аортального клапана достоверно не отличалась от контрольной группы (рис. 1а), в отличие от уровня АТХ, который был значимо выше у пациентов с поражением клапана (рис. 1б). При этом доля больных с повышенной концентрацией Лп(а) (30 мг/дл и более) составила 45% и 47% в основной и контрольной группе, соответственно.

Частота больных, имеющих низкомолекулярный фенотип апо(а), также достоверно не отличалась у больных ИБС с наличием или отсутствием поражения аортального клапана. Не было обнаружено различий в уровне С-реактивного белка в сыворотке крови между больными основной и контрольной групп (3,6 (2,4-8,7) мг/л и 6,2 (2,7-11,3) мг/л, p=0,124). Однако, титр аутоантител, специфичных к окЛп(а),

как IgM, так и IgG, значимо отличался в зависимости от наличия или отсутствия АоС (табл. 2). Исследование клеточных параметров иммунитета также показало значимое различие между двумя группами. Нейтрофильно-лимфоцитарный индекс, как показатель длительного хронического воспаления, был достоверно выше у больных ИБС с наличием стенозирующего поражения аортального клапана (рис. 2).

Корреляционный анализ выявил связь стеноза аортального клапана с возрастом (r=0,29, p<0,0001), концентрацией АТХ (r=0,23, p=0,0007), титрами аутоантител к окисленным Лп(а) (IgG r=-0,18, p=0,011 и IgM r=-0,23 p=0,0007), процентным (r=-0,24, p=0,0006) и абсолютным (r=-0,20, p=0,004) содержанием лимфоцитов, процентным (r=0,18, p=0,009) и абсолютным (r=0,15, p=0,03) содержанием нейтро-

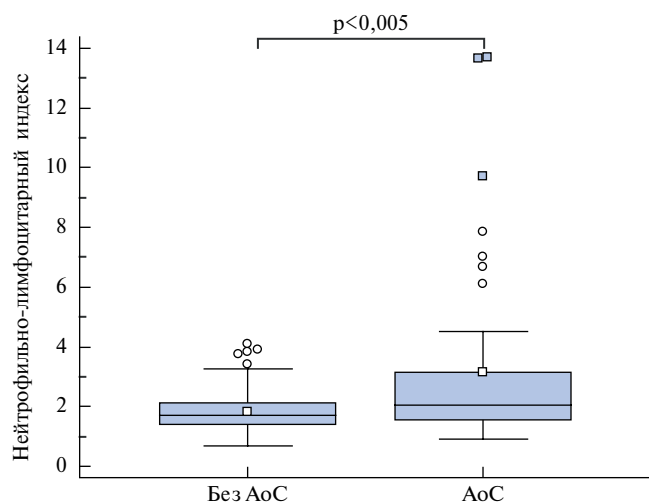


Рис. 2. Нейтрофильно-лимфоцитарный индекс больных ИБС в зависимости от отсутствия и наличия поражений аортального клапана.

Примечание: данные представлены как диаграмма Box-and-Whisker plot.

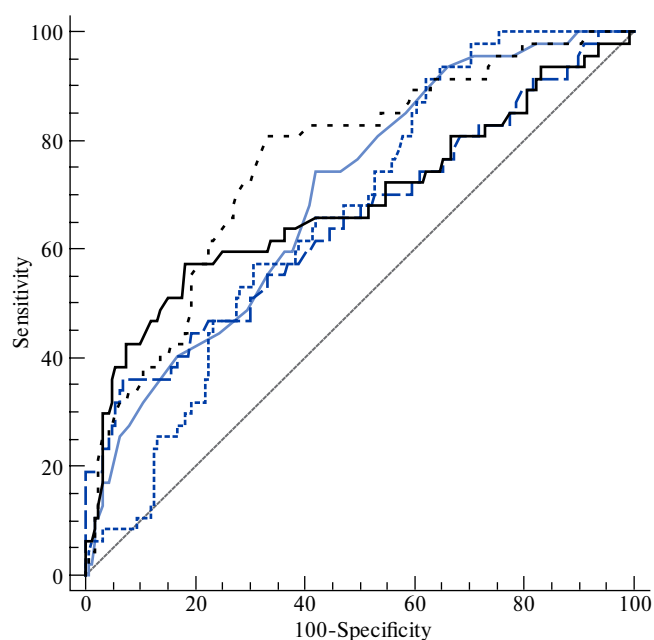
филов, нейтрофильно-лимфоцитарным индексом ($r=0,22$, $p=0,0014$), а также гематокритом ($r=-0,37$, $p<0,0001$), гемоглобином ($r=-0,26$, $p=0,0002$), количеством эритроцитов ($r=-0,32$, $p<0,0001$) и СОЭ ($r=0,21$, $p=0,004$). Других достоверных статистически значимых корреляций обнаружено не было. В то же время выявлена слабая взаимосвязь нейтрофильно-лимфоцитарного индекса с креатинином ($r=0,16$, $p=0,02$), общим количеством лейкоцитов ($r=0,24$, $p=0,0006$) и СРБ ($r=0,21$, $p=0,006$).

ROC-анализ показал, что такие показатели как возраст, концентрация аутоаксина, титр аутоАт против оКЛп(а), нейтрофильно-лимфоцитарный индекс и гематокрит способны достоверно, но с различной степенью чувствительности и специфичности определять наличие дегенеративного стеноза аортального клапана (рис. 3).

Согласно данным логистического регрессионного анализа, независимыми предикторами дегенеративного стеноза аортального клапана были возраст (отношение шансов =1,06 (95% доверительный интервал 1,01-1,11)), уровень АТХ (1,01 (1,00-1,01)), нейтрофильно-лимфоцитарный индекс (2,08 (1,32-3,30)), титр аутоантител к оКЛп(а) (0,88 (0,81-0,97)) и гематокрит (0,89 (0,82-0,97)), $p<0,05$ для всех. Такая математическая модель обладала достаточно высокой предсказательной способностью (площадь под кривой AUC =0,87) и позволяла верно классифицировать 83% обследованных пациентов.

Обсуждение

По результатам более чем десяти эпидемиологических исследований в североамериканской, европейской и азиатской популяциях, концентрация Лп(а) свыше 30-50 мг/дл была связана с риском развития стеноза аортального клапана [18]. При этом гипопо-



— Возраст (AUC=0,70)
 - - - АТХ (AUC=0,66)
 ···· NLR (AUC=0,65)
 - · - · Гематокрит (AUC=0,76)
 — IgM аутоАт к оКЛп(а) (AUC=0,68)

Рис. 3. ROC-анализ связи поражения аортального клапана с уровнем аутоаксина, клиническими и иммунологическими показателями.

Примечание: предсказательные величины: гематокрит $\leq 42,7\%$ с чувствительностью 80,9% и специфичностью 65,8%; возраст >69 лет с чувствительностью 74,5% и специфичностью 58,0%; уровень аутоаксина >454 нг/мл с чувствительностью 91,5% и специфичностью 37,7%, титр IgM аутоантител к оКЛп(а) $\leq 10,8$ с чувствительностью 57,5% и специфичностью 80,9%, нейтрофильно-лимфоцитарный индекс $>2,8$ с чувствительностью 36,2% и специфичностью 93,1%.

пидемическая терапия статинами, повышающими уровень Лп(а) и окисленных фосфолипидов в плазме, как это было продемонстрировано в исследовании ASTRONOMER, не оказывает существенного влияния на течение данного заболевания [2, 19].

Присутствие Лп(а) в плазме и пораженных створках аортальных клапанов у больных с аортальным стенозом, равно как и наличие в плазме таких пациентов циркулирующего комплекса Лп(а) и АТХ было недавно продемонстрировано в работе Torzewski M, et al. [20]. При этом апо(а), окисленные фосфолипиды, МДА-модифицированные лизиновые эпитопы и АТХ, который генерирует лизофосфатидную кислоту, согласно гистохимическим исследованиям, обнаруживались при наиболее выраженном поражении клапанов [20].

В нашем исследовании не было выявлено значимых различий уровня Лп(а) между группами с наличием или отсутствием аортального стеноза, что, видимо, связано с присутствием у всех больных верифицированной ИБС — заболевания, для которого повышенный уровень Лп(а) также является генетически-определенным независимым фактором

риска. В то же время более высокий уровень АТХ в группе с дегенеративным стенозом аортального клапана и достоверные различия в титре аутоантител к окисленным Лп(а) свидетельствуют об участии Лп(а) в процессе хронического воспаления в створках клапана. Более выраженный воспалительный процесс в группе больных со стенозом аортального клапана отражался увеличением СОЭ, а также сдвигом в иммунологических клеточных показателях. Так, отношение нейтрофилов к лимфоцитам (нейтрофильно-лимфоцитарный индекс), является не только простым маркером воспаления и возможным предиктором риска сердечно-сосудистых заболеваний [21], но также может быть использовано для оценки связи стеноза аортального клапана с воспалением [22]. Недавний мета-анализ показывает, что нейтрофильно-лимфоцитарный индекс является предиктором смертности от любых причин и сердечно-сосудистых событий у пациентов, перенесших коронароангиографию и операции реваску-

ляризации [23], а также может служить независимым фактором, связанным с оценкой коронарного кальция [24].

Заключение

Таким образом, можно предположить, что наличие повышенной концентрации Лп(а) в сочетании с более высоким уровнем аутоактина и наличием в плазме окисленного Лп(а) приводит к развитию хронического воспаления и возникновению стеноза аортального клапана у больных ИБС, находящихся на гиполипидемической терапии. Уровень аутоактина, нейтрофильно-лимфоцитарный индекс, гематокрит и титр аутоантител к окЛп(а) независимо связаны с дегенеративным стенозом аортального клапана у такой категории больных.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература

1. Yutzey KE, Demer LL, Body SC et al. Calcific aortic valve disease: a consensus summary from the alliance of investigators on calcific aortic valve disease. *arterioscler. Thromb Vasc Biol.* 2014;34:2387-93. doi:10.1161/ATVBAHA.114.302523.
2. Capoulade R, Chan KL, Yeang C, et al. Oxidized phospholipids, lipoprotein(a), and progression of calcific aortic valve stenosis. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66:1236-46. doi:10.1016/j.jacc.2015.07.020.
3. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Elevated lipoprotein(a) and risk of aortic valve stenosis in the general population. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:470-7. doi:10.1016/j.jacc.2013.09.038.
4. Thanassoulis G, Campbell CY, Owens DS, et al. Genetic associations with valvular calcification and aortic stenosis. *N Engl J Med.* 2013;368:503-12. doi:10.1056/NEJMoa1109034.
5. Bouchareb R, Mahmut A, Nsaibia MJ, et al. Autotaxin derived from lipoprotein(a) and valve interstitial cells promotes inflammation and mineralization of the aortic valve. *Circulation.* 2015;132:677-90. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016757.
6. Nsaibia MJ, Mahmut A, Boulanger MC, et al. Autotaxin interacts with lipoprotein(a) and oxidized phospholipids in predicting the risk of calcific aortic valve stenosis in patients with coronary artery disease. *J Intern Med.* 2016;280:509-17. doi:10.1111/joim.12519.
7. Cote N, Mahmut A, Bosse Y, et al. Inflammation is associated with the remodeling of calcific aortic valve disease. *Inflammation* 2013;36:573-81. doi:10.1007/s10753-012-9579-6.
8. Jeevanantham V, Singh N, Izuora K, et al. Correlation of high sensitivity C-reactive protein and calcific aortic valve disease. *Mayo Clin Proc.* 2007;82:171-4. doi:10.4065/82.2.171.
9. Novaro GM, Katz R, Aviles RJ, et al. Clinical factors, but not C-reactive protein, predict progression of calcific aortic-valve disease: The Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol.* 2007;13:50:1992-8. doi:10.1016/j.jacc.2007.07.064.
10. Rossebo AB, Pedersen TR, Boman K, et al. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis *Engl J Med.* 2008;359:1343-56. doi:10.1056/NEJMoa0804602.
11. Chan KL, Teo K, Dumesnil JG, et al. Effect of lipid lowering with rosuvastatin on progression of aortic stenosis: results of the aortic stenosis progression observation: measuring effects of rosuvastatin (ASTRONOMER) trial. *Circulation.* 2010;121(2):306-14. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.900027.
12. Teo KK, Corsi DJ, Tam JW, et al. Lipid lowering on progression of mild to moderate aortic stenosis: meta-analysis of the randomized placebo-controlled clinical trials on 2344 patients. *Can J Cardiol.* 2011;27(6):800-8. doi:10.1016/j.cjca.2011.03.012.
13. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, et al. Recommendations on the echocardiographic assessment of aortic valve stenosis: a focused update from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2017;18(3):254-75. doi:10.1093/ehjci/jew335.
14. Dahlen GH. Incidence of Lp(a) lipoprotein among populations in "Lipoprotein(a)" ed. Scanu A. M. 1990. 151-75. ISBN 9780323159449.
15. Afanasieva OI, Adamova IY, Benevolenskaya GF, et al. Immuno-enzyme assay for lipoprotein(a) measurement. *Bull Experim Biol Med. (Rus)* 1995;4:398-401.
16. Ezhov MV, Safarova MS, Afanasieva OI, et al. Lipoprotein(a) level and apolipoprotein(a) phenotype 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.
17. Cho KI, Cho SH, Her AY, et al. Prognostic utility of neutrophil-to-lymphocyte ratio on adverse clinical outcomes in patients with severe calcific aortic stenosis. *PLoS One.* 2016;Aug22;11(8). doi:10.1371/journal.pone.0161530.
18. Yeang C, Wilkinson MJ, Tsimikas S. Lipoprotein(a) and oxidized phospholipids in calcific aortic valve stenosis. *Curr Opin Cardiol.* 2016;31(4):440-50. doi:10.1097/HCO.0000000000000300.
19. Yeang C, Hung MY, Byun YS, et al. Effect of therapeutic interventions on oxidized phospholipids on apolipoprotein B100 and lipoprotein(a). *J Clin Lipidol.* 2016;10:594-603. doi:10.1016/j.jacl.2016.01.005.
20. Torzewski M, Ravandi A, Yeang C, et al. Lipoprotein(a) associated molecules are prominent components in plasma and valve leaflets in calcific aortic valve stenosis. *JACC Basic Transl Sci.* 2017;2(3):229-40. doi:10.1016/j.jacbt.2017.02.004.
21. Azab B, Zaher M, Weiserbs KF, et al. Usefulness of neutrophil to lymphocyte ratio in predicting short- and long-term mortality after non-ST-elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2010;106:470-6. doi:10.1016/j.amjcard.2010.03.062.
22. Cho KI, Ann SH, Singh GB, et al. Combined usefulness of the platelet-to-lymphocyte ratio and the neutrophil-to-lymphocyte ratio in predicting the long-term adverse events in patients who have undergone percutaneous coronary intervention with a drug-eluting stent. *PLoS One.* 2015;24:10(7):10. doi:10.1371/journal.pone.0133934.
23. Wang X, Zhang G, Jiang X, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio in relation to risk of all-cause mortality and cardiovascular events among patients undergoing angiography or cardiac revascularization: a meta-analysis of observational studies. *Atherosclerosis.* 2014;234(1):206-13. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2014.03.003.
24. Park BJ, Shim JY, Lee HR, et al. Relationship of neutrophil-lymphocyte ratio with arterial stiffness and coronary calcium score. *Clin Chim Acta* 2011;412:925-9. doi:10.1016/j.cca.2011.01.021.