

ПОВЫШЕННЫЙ ТИТР IgM АУТОАНТИТЕЛ К ЛИПОПРОТЕИДУ(А) КАК АНТИАТЕРОГЕННЫЙ ФАКТОР У ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛОЙ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИЕЙ

Клесарева Е. А., Афанасьева О. И., Кононова Е. В., Уткина Е. А., Ежов М. В., Балахоннова Т. В., Афанасьева М. И., Покровский С. Н.

Цель. Изучить связь Лп(а), подфракций атерогенных липопротеидов и титров специфических аутоантител (аутоАт) с наличием и тяжестью поражения сонных артерий (СА) у статин-наивных пациентов с тяжелой гиперхолестеринемией.

Материал и методы. В исследование были включены 133 статин-наивных пациента в возрасте от 18 до 75 лет с отсутствием клинических признаков ИБС на фоне впервые выявленной тяжелой гиперхолестеринемии (общий холестерин выше 7,5 ммоль/л и/или холестерин липопротеидов низкой плотности более 4,9 ммоль/л) с результатами ультразвукового дуплексного сканирования СА. Всем пациентам измеряли концентрацию Лп(а), липидного спектра, субфракционный состав apoB-100-содержащих липопротеидов и титр аутоАт против них.

Результаты. В соответствии с результатами дуплексного сканирования СА больные были разделены на две группы: контрольная группа (n=76) без атеросклероза СА, пациенты со стенозом СА 20% и выше (n=57) составили основную группу. Больные с атеросклерозом СА были старше, чем пациенты контрольной группы, по другим клиническим характеристикам и показателям липидного спектра отличий не было. Титр аутоАт класса IgM, специфичных к Лп(а) и его окисленным модификациям, был достоверно ниже в группе пациентов с атеросклерозом СА по сравнению с контрольной группой. Степень стенозирования СА у пациентов с тяжелой гиперхолестеринемией была положительно связана с возрастом ($r=0,24$, $p=0,005$) и обратно — с титром аутоАт класса IgM к apoB-100-содержащим липопротеидам ($r=-0,28$ и $r=-0,26$, $p<0,005$). Также была выявлена прямая взаимосвязь степени стенозирования СА с подфракциями липопротеидов промежуточной плотности среднего размера (ЛПП-В) ($r=0,21$, $p=0,032$). Титр аутоАт против Лп(а) был независимым предиктором степени поражения СА вне зависимости от возраста и традиционных факторов риска по данным многофакторного регрессионного анализа. По данным ROC-анализа с наибольшей диагностической ценностью (площадь под кривой AUC = 0,68) уровень аутоАт класса IgM к Лп(а) менее 0,083 л.е.д. с чувствительностью 40% и специфичностью 88% был связан с поражением общих СА.

Заключение. У пациентов с тяжелой гиперхолестеринемией Лп(а) является аутоантигеном и IgM аутоантитела к Лп(а) играют антиатерогенную роль.

Российский кардиологический журнал. 2018;23(8):13–20
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-8-13-20>

Ключевые слова: атеросклероз, липопротеид(а), аутоантитела, иммуноглобулины М, стеноз СА.

Конфликт интересов: работа выполнена при поддержке "ООО Амджен", "Санофи", "АстраЗенека" и IAS/Pfizer Independent Grant.

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

Клесарева Е. А.* — к.т.н., н.с. лаборатории проблем атеросклероза института экспериментальной кардиологии, ORCID: 0000-0002-0682-8699, Афанасьева О. И. — д.б.н., в.н.с. лаборатории проблем атеросклероза института экспериментальной кардиологии, ORCID: 0000-0001-8909-8662, Кононова Е. В. — клинический ординатор института клинической кардиологии, ORCID: 0000-0002-3970-7498, Уткина Е. А. — к.х.н., с.н.с. лаборатории проблем атеросклероза института экспериментальной кардиологии, ORCID: 0000-0001-6742-5976, Ежов М. В. — д.м.н., н.с. отдела проблем атеросклероза института клинической кардиологии, ORCID: 0000-0002-1518-6552, Балахоннова Т. В. — д.м.н., профессор, г.н.с. отдела ультразвуковых методов исследования, ORCID: 0000-0002-7273-6979, Афанасьева М. И. — н.с. лаборатории проблем атеросклероза института экспериментальной кардиологии, ORCID: 0000-0002-5725-3805, Покровский С. Н. — профессор, д.б.н., г.н.с., и.о. руководителя лаборатории проблем атеросклероза, ORCID: 0000-0001-5944-6427.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
hea@mail.ru

AUC — площадь под кривой, IgG — иммуноглобулины G, IgM — иммуноглобулины M, OP — относительный риск, ROC-анализ — анализ кривых операционных характеристик, аутоАт — аутоантитела, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, ИФА — иммуноферментный анализ, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, Лп(а) — липопротеид(а), ЛПП — липопротеиды промежуточной плотности, ЛПП-С, ЛПП-В, ЛПП-А — подфракции липопротеидов промежуточной плотности разного размера, ЛНП-1, ЛНП-2 — подфракции крупных липопротеидов низкой плотности, мЛНП — подфракции мелких плотных липопротеидов низкой плотности, МДА — малоновый диальдегид, МДА-ЛНП — липопротеиды низкой плотности модифицированные МДА, окЛНП — Cu^{2+} окисленные ЛНП, окЛп(а) — Cu^{2+} окисленные Лп(а), ОСА — общая сонная артерия, ОХС — общий холестерин, СА — сонные артерии, ТГ — триглицериды, ТИМ — толщина интима-медиа, ХС — холестерин, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС ЛНПкорр — холестерин ЛНП скорректированный на ХС-Лп(а), ХС-ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности.

Рукопись получена 20.06.2018

Рецензия получена 04.07.2018

Принята к публикации 11.07.2018

RAISED IgM AUTOANTIBODY TITER TO LIPOPROTEIDE(A) AS ANTIATHEROGENIC FACTOR IN SEVERE HYPERCHOLESTEROLEMIA PATIENTS

Klesareva E. A., Afanasieva O. I., Kononova E. V., Utkina E. A., Ezhov M. V., Balakhonova T. V., Afanasieva M. I., Pokrovsky S. N.

Aim. To investigate on the relation of lipoproteide(a) (Lpa), subfractions of atherogenic lipoproteides and titers of specific autoantibodies (autoAb) with the presence and severity of carotid arteries (CA) lesion in statin-naïve patients with severe hypercholesterolemia.

Material and methods. To the study, 133 statin-naïve patients included, age 18 to 75 y.o., with absent clinical signs of coronary heart disease, and with first time diagnosed severe hypercholesterolemia (total cholesterol >7,5 mM/L and/or low density lipoproteides cholesterol >4,9 mM/L) with ultrasound duplex scan data of CA. All patients underwent measurement of Lpa concentration, lipid profile, subfractional content of apoB-100-containing lipoproteides and autoAb titer against them.

Results. According to the data from duplex CA scan, patients were selected to 2 groups: control group (n=76) with no CA atherosclerosis; main group — patients with CA stenosis >20% (n=57). The participants of main group were older than controls, with no other clinical or lipid profile differences. Titre of autoAb IgM specific for Lpa and its oxidized modifications was significantly lower in CA atherosclerosis comparing to controls. The grade of CA stenosis in severe hypercholesterolemia patients positively correlated with age ($r=0,24$, $p=0,005$) and negatively — with autoAb IgM to apoB100-containing lipoproteides ($r=-0,28$ and $r=-0,26$, $p<0,005$). Also, a correlation found for CA stenosis grade with subfractions of intermediate density lipoproteides of moderate size ($r=0,21$, $p=0,032$). AutoAb

titre against Lpa was an independent predictor of CA lesion severity regardless the age and traditional risk factors by the data from multifactorial regression. By ROC-analysis with the highest diagnostic value (square under AUC =0,68) the level of autoAb IgM to Lpa lower than 0,083 lab. units, with sensitivity 40% and specificity 88% is related to the lesion of common CA.

Conclusion. In patients with severe hypercholesterolemia Lpa is an autoantigen, and IgM autoantibodies to Lpa play antiatherogenic role.

Russ J Cardiol. 2018;23(8):13–20

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-8-13-20>

Key words: atherosclerosis, lipoproteide (a), autoantibodies, immunoglobulines M, stenosis of carotid arteries.

Conflicts of Interest: supported by “LLC Amgen”, “Sanofi”, “AstraZeneca” and IAS/ Pfizer Independent Grant.

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

Klesareva E. A. ORCID: 0000-0002-0682-8699, Afanasieva O. I. ORCID: 0000-0001-8909-8662, Kononova E. V. ORCID: 0000-0002-3970-7498, Utkina E. A. ORCID: 0000-0001-6742-5976, Ezhov M. V. ORCID: 0000-0002-1518-6552, Balakhonova T. V. ORCID: 0000-0002-7273-6979, Afanasieva M. I. ORCID: 0000-0002-5725-3805, Pokrovsky S. N. ORCID: 0000-0001-5944-6427.

Согласно липидной гипотезе патогенеза атеросклероза, ключевым фактором атерогенеза является накопление липидов в эндотелии. В последнее время все больше данных свидетельствует о связи атеросклероза с хроническим воспалительным процессом [1], причем как гуморальные, так и клеточные звенья иммунитета играют важную роль в формировании и дальнейшем развитии атеросклеротических бляшек [2, 3] Модификация нативных частиц липопротеидов низкой плотности (ЛНП) также важна для инициализации процесса атерогенеза [4]. Семейство атерогенных апоВ100-содержащих ЛНП является гетерогенным по своим физико-химическим свойствам: по размеру, плотности, соотношению белок/липид [5]. Показано, что модифицированные формы ЛНП, также, как и мелкие плотные подфракции ЛНП (мпЛНП) являются наиболее атерогенными [5]. Захват модифицированных липопротеидов, и, в частности, окисленных ЛНП (окЛНП) макрофагами

через скэвенджер-рецепторы является одним из ключевых факторов образования “пенистых клеток” [6], что в конечном итоге приводит к прогрессированию атеросклеротических поражений. Синтез антител различной специфичности представляет собой один из наиболее эффективных созданных природой инструментов борьбы с патогенами. Благодаря связыванию с конкретными эпитопами на вирусах и бактериях они могут нейтрализовать токсины, активировать комплемент и усиливать фагоцитарный клиренс. Несмотря на то, что связь аутоантител (аутоАт), продуцируемых различными типами В-клеток, с атеросклерозом активно изучается, их роль до конца не выяснена. Согласно различным источникам, аутоАт к различным аутоантигенам могут оказывать прямо противоположные эффекты: проатерогенный и антиатерогенный [2].

По данным клинических, генетических и эпидемиологических исследований, повышенная концент-

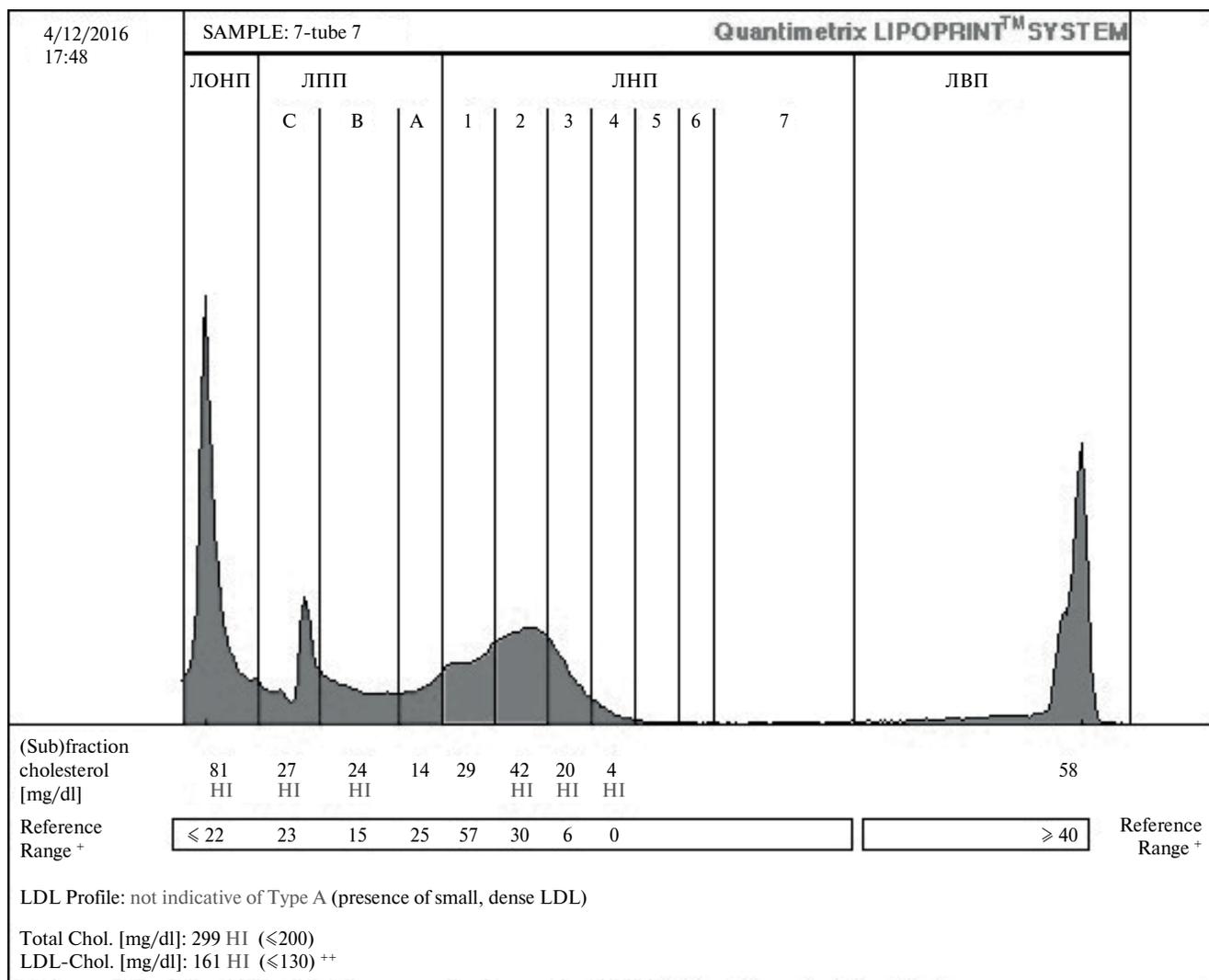
Таблица 1

Характеристика исследуемых групп

Параметр	Все пациенты n=133	Без поражения СА n=76	Пораженные СА n=57
Возраст, годы	52,4±10,7	50,5±11,0	54,8±9,9*
ИМТ, кг/м ²	26,3±4,2	25,9±4,2	26,8±4,1
Мужчины, n (%)	42 (32%)	24 (32%)	18 (32%)
Курение, n (%)	47 (35%)	30 (40%)	17 (30%)
АГ, n (%)	61 (46%)	31 (41%)	30 (53%)
Сахарный диабет, n (%)	10 (8%)	4 (5%)	6 (11%)
ТГ, ммоль/л	1,6±0,6	1,6±0,7	1,6±0,5
ОХС, ммоль/л	8,5±1,3	8,4±1,4	8,5±1,0
ХС ЛВП, ммоль/л	1,5±0,4	1,6±0,5	1,4±0,4*
ХС ЛНП, ммоль/л	6,1±1,3	6,0±1,5	6,3±1,0
ХС ЛНП корр, ммоль/л	5,9±1,3	5,7±1,5	6,1±0,9
ЛНП-1, мг/дл	46,0 (43,0-49,0)	47,0 (42,0-51,0)	44,5 (40,5-49,0)
ЛНП-2, мг/дл	14,0 (11,0-18,02)	13,0 (10,0-19,20)	14,5 (10,67-22,6)
Лп(а), мг/дл	15,9 (6,1-44,2)	16,1 (6,9-45,5)	15,6 (5,7-33,9)

Примечания: * — p<0,05 (достоверное различие между группами с атеросклерозом СА и контрольной группой). Данные представлены как среднее ± стандартное отклонение; для показателей, не имеющих нормального распределения, приведены медиана и интерквартильный разброс (25%; 75%).

Сокращения: ИМТ — индекс массы тела, АГ — артериальная гипертония, ТГ — триглицериды, ОХС — общий холестерин, ХС-ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС ЛНП корр — холестерин липопротеидов низкой плотности скорректированный на содержание ХС в составе Лп(а), ЛНП-1, ЛНП-2 — крупные подфракции ЛНП, Лп(а) — липопротеид(а).



+Reference ranges derived from 125 serum samples that met the NCEP ATPIII guidelines for desirable lipid status

**LDL-C is comprised of the sum of cholesterol in Mid bands C through A as all the subfraction

Рис. 1. Профиль субфракционного состава apoB100-содержащих липопротеидов пациента N согласно классификации в системе Липопринт.

Сокращения: ЛОНП — липопротеиды очень низкой плотности, ЛПП — липопротеиды промежуточной плотности, ЛПП-С — подфракция крупных ЛПП, ЛПП-В — подфракция средних ЛПП, ЛПП-А — подфракция мелких липопротеидов промежуточной плотности, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, ЛНП-1 и ЛНП-2 — подфракции крупных рыхлых ЛНП, ЛНП-3-7 подфракции мелких плотных ЛНП, ЛВП — липопротеиды высокой плотности.

рация липопротеида(а) [Лп(а)] является независимым фактором риска ишемической болезни сердца (ИБС) и сердечно-сосудистых осложнений, однако механизмы патогенности Лп(а) до сих пор до конца не понятны [7]. Связь титров IgG аутоантител против Лп(а) с тяжестью коронарного атеросклероза у пациентов, получающих оптимальную гиполипидемическую терапию, была показана нами ранее [8]. Способность статинов оказывать влияние как на содержание подфракций липопротеидов [5], так и на уровень аутоантител [9], делает актуальным изучение роли Лп(а) как возможного аутоантигена у пациентов, не получающих гиполипидемическую терапию. Цель исследования — изучить связь Лп(а), подфракций атерогенных липопротеидов и титров

специфических аутоАт с наличием и тяжестью поражения сонных артерий (СА) у статин-наивных пациентов с тяжелой гиперхолестеринемией.

Материал и методы

В исследование были включены 133 статин-наивных пациента обоих полов в возрасте от 18 до 75 лет с отсутствием клинических признаков ИБС на фоне впервые выявленной тяжелой гиперхолестеринемии с уровнем общего холестерина (ОХС) выше 7,5 ммоль/л и/или холестерина ЛНП (ХС ЛНП) — выше 4,9 ммоль/л. У всех оценивали наличие классических факторов риска атеросклероза: возраст, пол, гипертония, диабет, курение (табл. 1). Всем пациентам было проведено ультразвуковое дуплексное ска-

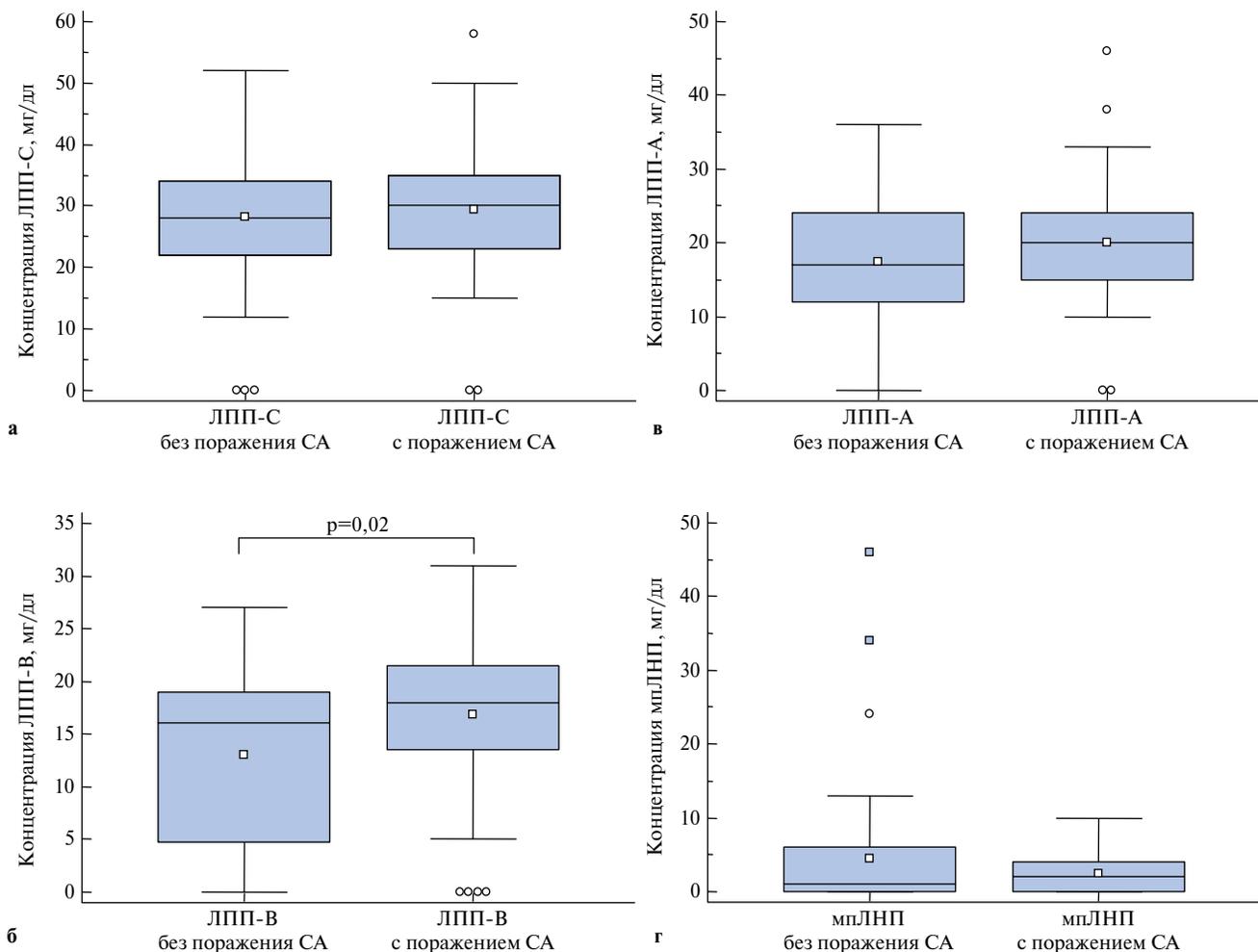


Рис. 2 (а, б, в, г). Уровни подфракций ЛПП (а) ЛПП-С, (б) ЛПП-В, (в) ЛПП-А и (г) мПЛНП у больных с атеросклеротическим поражением СА и без.
Примечание: данные представлены как медиана (линия), среднее (точка), интерквартильный разброс (прямоугольник), наблюдаемые минимум и максимум (усы) и выбросы ЛПП-С, ЛПП-В, ЛПП-А — подфракции ЛПП; мПЛНП — мелкие плотные подфракции ЛНП.

нирование СА. Степень стенозирования сонных артерий выражали как суммарный процент стеноза дистальной трети общей СА слева и справа.

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

Концентрацию Лп(а) определяли разработанным нами ранее методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием моноспецифических поликлональных антител барана против Лп(а) человека [10]. Субфракционный состав апоВ100-содержащих липопротеидов определяли с помощью системы Липопринт® (“Quantimetrix”, США), как это было описано ранее [11]. Концентрацию ХС ЛНП с поправкой на холестерин, входящий в состав Лп(а), рассчитывали по формуле Фридвальда в модификации Dahlen: $ХС\ ЛНП_{корр} = ХС\ ЛНП - 0,33 \times Лп(а)$, мг/дл [12]. Препараты окисленного Лп(а) (окЛп(а)) получали Cu^{2+} — индуцированным свободно-радикальным окислением при 37° С в течение

3 часов [13]. Титр аутоАт к Лп(а), к ЛНП и их окисленным модификациям был измерен оригинальным методом ИФА как описано нами ранее [8]. Статистическую обработку данных осуществляли с помощью пакета прикладных статистических программ MedCalc. При сравнении показателей между группами использовали критерий *t* Стьюдента или непараметрический критерий *U* Манна-Уитни. Для сравнения частот данных в группах применяли точный критерий Фишера. Корреляционный анализ по Спирмену и Пирсону, а также множественный регрессионный анализ использовали при изучении связи между исследуемыми параметрами. Оценку порогового уровня и диагностической ценности измерения уровня аутоАт проводили методом кривых операционных характеристик (ROC-анализ).

Результаты

Согласно поставленной нами цели, в настоящее исследование были включены пациенты с впервые выявленной тяжелой гиперхолестеринемией без кли-

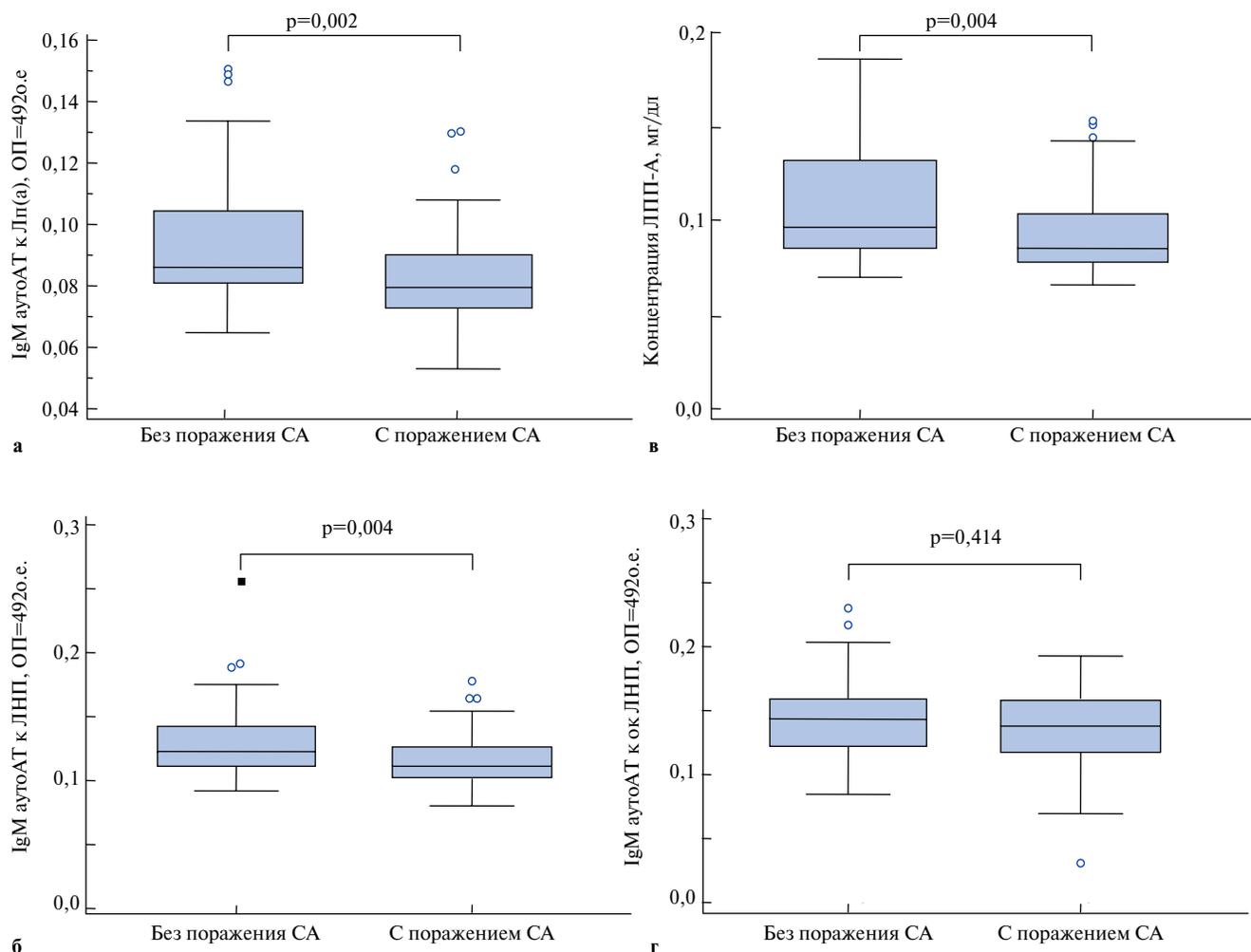


Рис. 3 (а, б, в, г). Титр аутоантител к апоВ100-содержащим липопротеидам у больных с интактными и пораженными сонными артериями: (а) IgM аутоАт к Лп(а), (б) IgM аутоАт к окЛп(а), (в) IgM аутоАт к ЛНП, (г) IgM аутоАт к окЛНП.

Примечание: данные представлены как медиана, интерквартильный разброс, наблюдаемые минимум/максимум и выбросы.

Сокращения: IgM аутоАт — аутоантитела класса М, специфичные к: Лп(а) — липопротеид(а), окЛп(а) — Cu^{2+} окисленный Лп(а), ЛНП — липопротеиды низкой плотности, окЛНП — Cu^{2+} окисленные ЛНП.

нических признаков ИБС и ранее не принимавшие статины. В соответствии с результатами проведенного дуплексного сканирования, СА участники были разделены на две группы — 76 (57%) пациентов не имели атеросклероза СА (контрольная группа), в основную группу вошли 57 (43%) со стенозом СА 20% и выше. Больных с гемодинамически значимыми стенозами (свыше 50%) выявлено не было. Больные в группе с пораженными СА были старше, чем участники группы без поражения СА, тогда как по другим клиническим характеристикам и показателям липидного спектра, за исключением ХС ЛВП, отличий не было (табл. 1).

В соответствии с классификацией, используемой в системе Липопринт, липопротеиды промежуточной плотности (ЛПП) подразделялись на три подфракции: крупные ЛПП-С, средние ЛПП-В и наиболее мелкие ЛПП-А (рис. 1).

Концентрация подфракций липопротеидов промежуточной плотности среднего размера (ЛПП-В) была достоверно выше у пациентов с пораженными СА (рис. 2 б), а также коррелировала с тяжестью поражения СА ($r=0,21$, $p=0,03$). Другие подфракции ЛПП (рис. 1 а, в), а также наиболее атерогенные подфракции мелких плотных ЛНП (рис. 2 г) в группах с поражением СА и без достоверно не отличались.

Титр IgM аутоАт, специфичных к Лп(а), окЛп(а) и ЛНП, был достоверно ниже в группе пациентов с атеросклерозом СА по сравнению с группой без атеросклероза СА рисунок 3.

Корреляционный анализ не показал связи между концентрацией Лп(а), субфракционным составом апоВ100-содержащих липопротеидов, титрами аутоАт против ЛНП и Лп(а) и их окисленным модификациям с такими факторами риска как: пол, возраст, курение, диабет и гипертония.

Таблица 2

Связь степени стенозирования СА с клиническими и биохимическими показателями

Параметр	Коэффициент корреляции		
	Без поправок	С поправкой на	
Возраст	0,24**	Возраст	Пол и возраст
Пол	-0,04	0,06	
Сахарный диабет 2 типа	0,13	0,10	0,09
Статус курения	-0,07	-0,05	-0,08
ТГ	0,03	0,04	0,02
ОХС	-0,08	-0,04	-0,04
ХС-ЛВП	-0,16	-0,21*	-0,20*
ХС-ЛНП	0,11	0,14	0,14
ХС-ЛНПкорр	0,13	0,16	0,16
Лп(а)	-0,07	-0,09	-0,10*
Подфракции apoB ₁₀₀ -содержащих липопротеидов			
ЛПП-С	0,04	0,08	0,08
ЛПП-В	0,21*	0,20*	0,20*
ЛПП-А	0,10	0,07	0,07
ЛНП-1	-0,05	-0,01	-0,01
ЛНП-2	0,07	0,10	0,09
млЛНП	-0,13	-0,08	-0,10
IgG аутоАт против:			
ЛНП	-0,25*	-0,23*	-0,23*
Лп(а)	-0,12	-0,13	-0,12
окЛНП	-0,13	-0,18	-0,17
окЛп(а)	-0,16	-0,16	-0,16
IgM аутоАт против:			
ЛНП	-0,25*	-0,27*	-0,28**
Лп(а)	-0,28**	-0,31**	-0,31**
окЛНП	-0,11	-0,13	-0,13
окЛп(а)	-0,26*	-0,28**	-0,29**

Примечания: результаты однофакторного анализа приведены как коэффициент корреляции по Пирсону. * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,005$.

Сокращения: ТГ — триглицериды, ОХС — общий холестерин, ХС-ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС ЛНП корр — холестерин липопротеидов низкой плотности скорректированный на содержание ХС в составе Лп(а), ЛПП — липопротеиды промежуточной плотности, ЛПП-С, ЛПП-В, ЛПП-А — подфракции ЛПП, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, ЛНП-1, ЛНП-2 — крупные подфракции ЛНП, млЛНП — мелкие плотные подфракции ЛНП, Лп(а) — липопротеид(а), окЛНП — Cu^{2+} окисленные ЛНП, окЛп(а) — Cu^{2+} окисленный липопротеид(а), аутоАт — аутоантитела, IgG, IgM — иммуноглобулины классов G и M.

Степень стенозирования СА у пациентов с тяжелой гиперхолестеринемией была напрямую связана с возрастом ($r=0,24$, $p=0,005$) и обратно — с титром IgM аутоАт к ЛНП, Лп(а) и окЛп(а) ($r=-0,25$, $p=0,01$, $r=-0,28$, $p=0,005$, $r=-0,26$, $p=0,008$, соответственно) (табл. 2). После введения поправки на пол и возраст уровень ХС ЛВП также был связан со степенью атеросклеротического изменения СА (табл. 2).

По данным многофакторного регрессионного анализа с включением в каждую модель (1-9, табл. 3) возраста, наличия сахарного диабета 2 типа, пола, статуса курения, уровня ОХС и попеременно различ-

ных классов и изотипов аутоАт, в группе обследованных пациентов только уровень аутоАТ класса IgG против ЛНП ($r=-0,24$, $p=0,02$) и аутоАт класса IgM против ЛНП, Лп(а) и окЛп(а) сохраняли свою отрицательную связь со степенью поражения СА ($r=-0,29$, $r=-0,32$ и $r=-0,31$, соответственно, $p < 0,005$ для всех).

По данным ROC-анализа, с наибольшей диагностической ценностью (площадь под кривой AUC=0,68) уровень IgM аутоАт к Лп(а) менее 0,083 лаб.ед. с чувствительностью 40% и специфичностью 88% был связан с наличием поражения СА.

Обсуждение

Возможная роль аутоантител различной специфичности в развитии сердечно-сосудистых заболеваний привлекает значительное внимание исследователей, однако имеются доказательства как защитной, так и патогенной их функций [2]. Многочисленные исследования выделяют два главных подкласса В-лимфоцитов, участвующих в атерогенезе: (1) В1, продуцирующие природные аутоАТ класса М вне зависимости от Т-клеточного иммунитета, вероятно, оказывают кардиопротективное действие и (2) В2, которые участвуют в адаптивном (приобретенном) иммунном ответе и продуцируют специфические IgM, а затем и IgG аутоантитела, при этом, как сами аутоантитела, так и образуемые ими иммунные комплексы являются атерогенными [2]

Ранее в наших исследованиях было показано, что даже незначительно повышенная концентрация Лп(а), на фоне сдвигов в содержании минорных популяций Т-лимфоцитов значимо потенцирует риск прогрессирующего и множественного поражения коронарных артерий, а аутоАт против Лп(а) связаны с маркером активации лимфоцитов [3]. Основная часть естественных аутоантител класса IgM распознает так называемые специфически окисленные эпитопы (oxidation-specific epitopes OSE), которые присутствуют в apoB100-содержащих липопротеидах, и особенно в Лп(а), апоптотических клетках и микрочастицах. Такие молекулярные антигенные детерминанты обладают ярко выраженными иммуногенными, провоспалительными, атерогенными свойствами и представляют собой так называемые “danger associated molecular patterns (DAMPs)”, распознающиеся врожденной иммунной системой через скэвенджер-рецепторы природных IgM аутоантител, а также фактор комплемента Н, которые в свою очередь связывают, нейтрализуют и обеспечивают их клиренс [14]. Высокая распространенность естественных антител к окисленным эпитопам предполагает развитие защитных противовоспалительных механизмов от воздействия таких структур, приобретенных в процессе эволюции.

Особенностью больных, включенных в данное исследование, было наличие впервые выявленной

Таблица 3

Результаты многофакторного анализа связи степени стеноза ОСА с клиническими и биохимическими показателями

Параметр	Модель многофакторного регрессионного анализа								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Возраст	0,25*	0,21*	0,24*	0,28*	0,27*	0,28*	0,23*	0,24*	0,25*
Пол	-0,04	0,02	0,05	0,13	0,09	0,13	0,09	0,06	0,09
Сахарный диабет 2 типа	0,13	0,23*	0,17	0,13	0,12	0,09	0,13	0,09	0,12
Статус курения	-0,08	-0,09	-0,09	-0,15	-0,14	-0,15	-0,10	-0,09	-0,11
ОХС	-0,04	-0,09	-0,13	0,06	0,01	0,03	0,03	-0,08	0,4
ХС-ЛВП	-0,21*	-	-	-	-	-	-	-	-
ЛПП-В	-	0,28**	-	-	-	-	-	-	-
ЛПП-С	-	-	0,17	-	-	-	-	-	-
аутоАт:									
IgM к окЛп(а)	-	-	-	-0,31**	-	-	-	-	-
IgM к Лп(а)	-	-	-	-	-0,32**	-	-	-	-
IgM к ЛНП	-	-	-	-	-	-0,29**	-	-	-
IgG к ЛНП	-	-	-	-	-	-	-0,24*	-	-
IgG к окЛНП	-	-	-	-	-	-	-	-0,18	-
IgG к окЛп(а)	-	-	-	-	-	-	-	-	-0,18

Примечание: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,005$.Сокращения: ОХС — общий холестерин, ХС-ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ЛПП — липопротеиды промежуточной плотности, Лп(а) — липопротеид(а), окЛп(а) — Cu^{2+} окисленный липопротеид(а), ЛНП — липопротеиды низкой плотности, ЛПП-С, ЛПП-В — подфракции ЛПП, окЛНП — Cu^{2+} окисленные ЛНП, аутоАт — аутоантитела, IgG, IgM — иммуноглобулины классов G и M.

тяжелой гиперхолестеринемии. Пациенты не принимали гиполипидемические препараты, но и не имели клинических признаков ИБС. При этом по результатам дуплексного сканирования СА гемодинамически значимых стенозов СА свыше 50% также выявлено не было. Разделение больных на две группы в зависимости от наличия или отсутствия каротидного атеросклероза (стенозов СА 20–49%) выявило достоверные различия в возрасте, уровне ХС ЛВП и подфракциях ЛПП среднего размера. Интересно, что по таким факторам риска, как пол, курение, сахарный диабет 2 типа, величина индекса массы тела, так же, как и по основным показателям липидного спектра и Лп(а) обе группы были сопоставимы. Отсутствие у исследуемых пациентов клинических признаков ИБС, так же, как и тяжелых гемодинамически-значимых поражений СА, на фоне выявленной гиперлипидемии свидетельствует, на наш взгляд, о наличии дополнительных антиатерогенных механизмов. Действительно, титр аутоАт класса IgM, специфичных к атерогенным apoB100-содержащим липопротеидам — ЛНП и Лп(а), и их окисленным модификациям, был достоверно выше в подгруппе пациентов с неизменными сонными артериями, чем у пациентов с атеросклеротическим поражением. При этом взаимосвязь титра IgM аутоантител, специфичных к Лп(а) и его окисленным модификациям подтвердилась методами корреляционного и регрессионного анализов, а также анализом кривых операционных характеристик (ROC-анализ). Таким образом, можно предположить, что аутоАт

класса IgM против Лп(а) и их окисленных модификаций обладают выраженной атеропротективной способностью, возможно, даже большей, чем аутоАт против ЛНП.

В длительном, 15-летнем проспективном исследовании, посвященном оценке влияния биомаркеров окисления на частоту сердечно-сосудистых событий [15], было показано, что аутоАт класса IgM к ЛНП, модифицированным малоновым диальдегидом (МДА-ЛНП), ассоциированы с более низким риском сердечно-сосудистых событий (менее 15%). Результаты другого проспективного исследования показали, что наиболее высокий титр аутоАт класса IgM против МДА-модифицированных ЛНП, так же, как и концентрация образованных ими иммунных комплексов, были связаны с меньшим риском развития сердечно-сосудистых осложнений (относительный риск (ОР) = 0,58 (95% ДИ 0,39–0,86) и 0,47 (0,31–0,71), соответственно). Однако после введения в модель традиционных факторов риска, и, в частности, возраста, достоверность связи терялась. Напротив, титр IgG аутоАт против МДА-ЛНП независимо от традиционных факторов риска ассоциировался со временем возникновения сердечно-сосудистых событий в смешанной этнической группе [16]. Интересно, что наиболее высокий уровень аутоАт класса IgM против МДА-ЛНП, так же как и наиболее выраженная связь IgG с сердечно-сосудистыми событиями, были отмечены для чернокожих, но не европейцев [16]. Возможно, эти наблюдения могут объяснять феномен достоверно более высокой пороговой концентрации

Лп(а), связанной с сердечно-сосудистыми заболеваниями в этнической группе африканцев [17].

Корреляции между концентрацией Лп(а), субфракционного состава апоВ100-содержащих липопротеидов, титра аутоАт к ЛНП и Лп(а) с общепринятыми факторами риска, такими как пол, возраст, курение, диабет и гипертония нами не выявлено. Однако корреляционный анализ показал, что степень стенозирования СА была напрямую связана с возрастом ($r=0,24$, $p=0,005$). Наиболее высокий уровень титра IgM к МДА-ЛНП регистрируется у молодых пациентов, постепенно снижаясь с возрастом [16.]. В недавно опубликованном исследовании ассоциации генома с использованием базы данных Pakistan Risk of Myocardial Infarction Study (PROMIS) продемонстрировано, что полиморфизм в локусе HLA-B (человеческий лейкоцитарный антиген-В) 6 хромо-

сомы и в локусе С1Т 12 хромосомы были связаны как с уровнем циркулирующих IgM, специфичных к ряду антигенов, включая модифицированный ЛНП и модифицированный фосфохолином альбумин, с наличием апоВ100-содержащих иммунных комплексов, так и с сердечно-сосудистыми осложнениями [18].

Заключение

У пациентов с тяжелой гиперхолестеринемией без ишемической болезни сердца Лп(а) является аутоантигеном и IgM аутоантитела к нему обладают выраженной антиатерогенной функцией.

Конфликт интересов. Работа выполнена при поддержке “ООО Амджен”, “Санофи”, “АстраЗенека” и IAS/Pfiser Independent Grant.

Литература

- Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and Atherosclerosis. *Circulation*. 2002;105:1135-43. doi:10.1161/hc0902/104353.
- Tsiatoulas D, Diehl CJ, Witztum JL, Binder CJ. B cells and humoral immunity in atherosclerosis. *Circ Res*. 2014; 114(11):1743-56. doi:10.1161/CIRCRESAHA.113.301145.
- Afanasyeva OI, Pylaeva EA, Ritsareva EA, et al. Lipoprotein(a), its autoantibodies, and circulating T lymphocyte subpopulations as independent risk factors for coronary artery atherosclerosis. *Therapeutic archive*. 2016;9:31-8. (In Russ.) Афанасьева О.И., Пылаева Е.А., Клесарева Е.А., и др. Липопротеид(а) [Лп(а)], аутоантитела к Лп(а) и циркулирующие субпопуляции Т-лимфоцитов как независимые факторы риска атеросклероза коронарных артерий. *Терапевтический архив*. 2016;9:31-8. doi:10.17116/terarkh201688931-38.
- Miller YI, Tsimikas S. Lipoprotein oxidation and modification. In: Ballantyne C.M. editor, *Clinical Lipidology: a companion to Braunwald's heart disease* Elsevier. 2009;93-110.
- Hirayama S, Miida T. Small dense LDL: An emerging risk factor for cardiovascular disease. *Clin Chim Acta*. 2012;414:215-24. doi:10.1016/j.cca.2012.09.010.
- Yu XH, Fu YC, Zhang DW, et al. Foam cells in atherosclerosis. *Clin Chim Acta*. 2013;23;424:245-52. doi:10.1016/j.cca.2013.06.006.
- Scipione CA, Koschinsky ML, Boffa MB. Lipoprotein(a) in clinical practice: New perspectives from basic and translational science. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2018;55(1):33-54. doi:10.1080/10408363.2017.1415866.
- Afanasyeva OI, Klesareva EA, Levashov PA, et al. Autoantibodies against lipoprotein (a) in patients with ischemic heart disease. *Cardiology*. 2014;54(6):4-8. (In Russ.) Афанасьева О.И., Клесарева Е.А., Левашов П.А., и др. Аутоантитела против липопротеида(а) у больных с ишемической болезнью сердца. *Кардиология*. 2014;54:6:4-8.
- Gonçalves I, Cherfan P, Söderberg I, et al. Effects of simvastatin on circulating autoantibodies to oxidized LDL antigens: relation with immune stimulation markers. *Autoimmunity*. 2009 Mar;42(3):203-8. doi:10.1080/08916930802668602.
- Afanasyeva OI, Adamova IYu, Benevolenskaya GF, et al. Immunoenzyme method for determining the lipoprotein (a). *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 1995;10:398-401. (In Russ.) Афанасьева О.И., Адамова И.Ю., Беневоленская Г.Ф., и др. Иммуноферментный метод определения липопротеида (а). *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 1995;10:398-401.
- Utkina EA, Afanasyeva OI, Ezhov MV, et al. The connection of various lipoprotein subfractions with coronary atherosclerosis in middle-aged men receiving statin therapy. *Kardiologicheskij Vestnik*. 2014;IX(1):68-76. (In Russ.) Уткина Е.А., Афанасьева О.И., Ежов М.В., и др. Связь различных подфракций липопротеидов с коронарным атеросклерозом у мужчин среднего возраста, получавших терапию статинами. *Кардиологический вестник*. 2014;IX:1:68-76.
- Dahlen GH. Incidence of Lp(a) among populations. In: Scanu AM, editor. *Lipoprotein(a)*. New York: Academic Press; 1990;151-73.
- Lankin VZ, Afanasyeva OI, Konovalova GG, et al. Oxidability of low-density lipoprotein and lipoprotein (a). *Kardiologicheskij Vestnik*. 2014;IX(3):84-8. (In Russ.) Ланкин В.З., Афанасьева О.И., Коновалова Г.Г., и др. Окисляемость липопротеидов низкой плотности и липопротеида (а). *Кардиологический вестник*. 2014;IX:3:84-8.
- Miller Y, Tsimikas S. Oxidation-specific epitopes as targets for biotheranostic applications in humans: Biomarkers, molecular imaging and therapeutics. *Curr Opin Lipidol*. 2013;24(5):426-37. doi:10.1097/MOL.0b013e328364e85a.
- Tsimikas S, Willeit P, Willeit J, et al. Oxidation-specific biomarkers, prospective 15-year cardiovascular and stroke outcomes, and net reclassification of cardiovascular events. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(21):2218-29. doi:10.1016/j.jacc.2012.08.979.
- Prasad A, Clopton P, Ayers C, et al. Relationship of Autoantibodies to MDA-LDL and ApoB-Immune Complexes to Sex, Ethnicity, Subclinical Atherosclerosis, and Cardiovascular Events. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2017;37(6):1213-21. doi:10.1161/ATVBAHA.117.309101.
- Enkhmaa B, Anurad E, Berglund L. Lipoprotein (a): impact by ethnicity and environmental and medical conditions. *J Lipid Res*. 2016;57(7):1111-25. doi:10.1194/jlr.R051904.
- Taleb A, Zhao W, Shahzada A, et al. Increased levels of IgM autoantibodies to oxidation-specific epitopes are inversely associated with coronary heart disease: analyses of data from 204,257 participants. *Circulation*. 2015;132:A14351.