

ВЛИЯНИЕ НИКОТИНОВОЙ КИСЛОТЫ НА ПОДФРАКЦИОННЫЙ СПЕКТР ЛИПОПРОТЕИДОВ ПРОМЕЖУТОЧНОЙ, НИЗКОЙ И ВЫСОКОЙ ПЛОТНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРЛИПОПРОТЕИДЕМИЕЙ(а)

Уткина Е. А., Афанасьева О. И., Артемьева Н. В., Ежов М. В., Покровский С. Н.

Цель. Изучить влияние никотиновой кислоты (НК) на подфракционный спектр про- и анти-атерогенных липопротеидов у пациентов с гиперлипотеидемией(а).

Материал и методы. В исследование были включены 78 пациентов с уровнем Лп(а) более 20 мг/дл, получавшие либо комбинированную терапию НК и статинами (n=43), либо монотерапию статинами (n=13), либо монотерапию препаратом НК (n=22). Показатели липидного спектра анализировали наборами "Biocon/Analyticon" (Германия), количественное содержание подфракций липопротеидов определяли с помощью системы Липопринт® (Quantimetrix, США), концентрацию Лп(а) — методом иммуноферментного анализа.

Результаты. В группах комбинированной терапии и монотерапии НК исходные уровни Лп(а) составили 98,0±44,8 и 71,3±21,8 мг/дл, соответственно, $p < 0,0001$; общего холестерина (ОХС) 4,6±0,9 и 5,8±1,2 ммоль/л, $p < 0,0001$ и холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) 2,7±0,8 и 3,6±1,2 ммоль/л, $p < 0,05$. Пациенты групп монотерапии статинами и НК имели достоверные различия по ОХС (4,6±1,1 и 5,8±1,2, $p < 0,05$) и ХС ЛНП (2,6±0,9 и 3,6±1,2, $p < 0,0001$).

У пациентов, отвечавших на терапию НК, снижение уровня Лп(а) составило 38%, $p < 0,05$ в группе комбинированной терапии и 32%, $p < 0,01$ в группе монотерапии НК. В группе монотерапии статинами уровень Лп(а) не снижался.

Были выявлены различия в показателях липидного спектра и подфракций липопротеидов (ЛП) в зависимости от вида применяемой терапии. В общей группе комбинированной терапии достоверно снижались уровни ОХС, ТГ, ХС ЛНП и липопротеидов очень низкой плотности и отмечалось уменьшение количества антиатерогенных подфракций липопротеидов высокой плотности (ЛВП). В группе монотерапии НК регистрировали достоверное снижение уровня атерогенных мелких плотных ЛНП (млЛНП) с 6,9±6,7 до 3,9±4,1 мг/дл, $p = 0,012$, а также отмечали увеличение уровня антиатерогенных подфракций ЛВП наряду с уменьшением содержания потенциально проатерогенных подфракций ЛВП. У пациентов, находящихся на монотерапии статинами, профиль подфракций ЛП достоверно не менялся.

Заключение. Снижение уровня Лп(а), атерогенных млЛНП и потенциально проатерогенных мелких ЛВП, увеличение содержания антиатерогенных под-

фракций ЛП позволяет говорить о комплексном положительном влиянии НК на профиль подфракций липопротеидов у пациентов с повышенным уровнем Лп(а), не получающих терапию статинами.

Российский кардиологический журнал 2017, 5 (145): 91–96

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-5-91-96>

Ключевые слова: атеросклероз, липопротеид(а), подфракции липопротеидов, никотиновая кислота, ИБС.

ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс МЗ РФ, Москва, Россия.

Уткина Е.А.* — к.х.н., с.н.с., Афанасьева О.И. — д.б.н., в.н.с., Артемьева Н.В. — аспирант, Ежов М.В. — д.м.н., в.н.с., Покровский С.Н. — профессор, д.б.н., руководитель лаборатории проблем атеросклероза.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

utkelena@yandex.ru

ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛВП — липопротеиды высокой плотности, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, Лп(а) — липопротеид(а), ЛПП — липопротеиды промежуточной плотности, млЛНП — мелкие плотные липопротеиды низкой плотности, НК — никотиновая кислота, ОХС — общий холестерин, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ТГ — триглицериды, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ЛОНП — липопротеиды очень низкой плотности, ХС ЛНПкорр — скорректированный холестерин липопротеидов низкой плотности.

Рукопись получена 14.12.2016

Рецензия получена 01.03.2017

Принята к публикации 10.03.2017

INFLUENCE OF NICOTINIC ACID ON SUBFRACTIONAL SPECTRUM OF LOW, INTERMEDIATE AND HIGH DENSITY LIPOPROTEINS IN PATIENTS WITH HYPERLIPOPROTEINEMIA(a)

Utkina E. A., Afanasieva O. I., Artemyeva N. V., Ezhov M. V., Pokrovsky S. N.

Aim. To evaluate the influence of nicotinic acid (NA) on subfractional spectrum of pro- and antiatherogenic lipoproteides in hyperlipoproteinemia (a) patients.

Material and methods. Totally, 78 patients included, with Lp(a) level more than 20 mg/dL, taking either combinational statin and NA therapy (n=43), or on monotherapy by statins (n=13), or monotherapy by NA (n=22). Lipid profile parameters were analyzed with the assays "Biocon/Analyticon" (Germany), quantitative subfractional contents were assessed with the system Lipoprint® (Quantimetrix, USA), Lp(a) concentration — with immune enzyme assay.

Results. In combinational therapy and monotherapy groups of NA the baseline Lp(a) levels were 98,0±44,8 and 71,3±21,8 mg/dL, respectively, $p < 0,0001$; total cholesterol (TC) 4,6±0,9 and 5,8±1,2 mM/L, $p < 0,0001$ and low density lipoproteides cholesterol (LDL-C) 2,7±0,8 and 3,6±1,2 mM/L, $p < 0,05$. Patients from the statins monotherapy and NA groups had significant differences by TC (4,6±1,1 and 5,8±1,2, $p < 0,05$) and LDL-C (2,6±0,9 and 3,6±1,2, $p < 0,0001$).

In NA responders, the decrease of Lp(a) was 38%, $p < 0,05$, in combination therapy group, and 32%, $p < 0,01$, in monotherapy by NA group. In statin monotherapy group the Lp(a) level did not decrease.

The differences were found, in the parameters of lipid profile and lipoproteides (LP) subfractions depending on the type of treatment used. In the general group of

combination therapy there was significant decrease of TC, TG, LDL-C and very low density lipoproteides, and there was decline of the levels of antiatherogenic subfractions of high density lipoproteides (HDL). In monotherapy by NA group there was significant decrease of atherogenic small LDL (sLDL) from 6,9±6,7 to 3,9±4,1 mg/dL, $p = 0,012$, and there was increase of antiatherogenic HDL subfractions. In patients on monotherapy by statins, the LP subfractions profile did not differ significantly.

Conclusion. The decrease of Lp(a), atherogenic sLDL and potentially atherogenic small HDL, increase of antiatherogenic LP subfractions makes it to conclude on complex positive influence of NA on the lipoprotein subfractional profile in patients with increased Lp(a) levels, not taking statins.

Russ J Cardiol 2017, 5 (145): 91–96

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-5-91-96>

Key words: atherosclerosis, lipoprotein (a), lipoprotein subfractions, nicotinic acid, CHD.

Russian Cardiological Research-and-Production Complex of the Ministry of Health, Moscow, Russia.

Липопротеид(а) (Лп(а)) представляет собой сложный надмолекулярный комплекс, в состав которого входит частица, подобная липопротеидам низкой плотности (ЛНП) и молекула апобелка(а), имеющего высокую гомологию с плазминогеном. Обладая уникальной структурой, Лп(а), согласно многочисленным исследованиям, является независимым фактором риска возникновения и развития атеросклероза, ишемической болезни сердца (ИБС) и их осложнений. Для коррекции повышенного уровня Лп(а), устойчивого к действию статинов, согласно заключению экспертов Европейского общества по Атеросклерозу возможно применение никотиновой кислоты (НК) или методов терапевтического афереза [1].

Разработанные в последние годы новые препараты для лечения тяжелых форм гиперлипидемий, такие как мипомерсен — антисенс, блокирующий синтез апоВ100, эволокумаб — ингибитор субтилизин кексин пробелковой конвертазы 9 (PCSK9), и анацетрапид — ингибитор белка, переносящего эфиры холестерина (СЕТР), так же, как и НК, способны воздействовать на уровень Лп(а) и другие липидные показатели [2]. Никотиновая кислота снижает уровень общего холестерина (ОХС), холестерина ЛНП (ХС ЛНП), триглицеридов (ТГ) и увеличивает концентрацию холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП) [3]. По данным Croyal M. препараты НК способны достоверно снижать скорость продукции апо(а) [4]. По нашим данным, прием препарата НК замедленного высвобождения (НКЗВ) у больных ИБС с гиперлипидемией(а) приводит к достоверному снижению концентрации Лп(а) на 23% и стабилизации атеросклероза сонных артерий [5].

Известно, что частицы ЛНП гетерогенны, причём наиболее атерогенными из них являются подфракции мелких плотных ЛНП (мпЛНП). Наличие ЛНП-подобной частицы в составе Лп(а) предполагает существование взаимосвязи между Лп(а) и подфракциями ЛНП, а также их сочетанного вклада в риск развития атеросклероза и его осложнений [6]. Несмотря на отрицательные результаты последнего клинического исследования [3], нам представляется актуальным дальнейшее изучение влияния НК на липидный спектр именно у пациентов с гиперлипидемией(а), поскольку мпЛНП и гипертриглицеридемия способны значимо потенцировать риск атеросклероза у больных с повышенной концентрацией Лп(а), невзирая на оптимальную гиполипидемическую терапию [6]. Целью данного исследования было изучение влияния НК на подфракционный спектр про- и анти-атерогенных липопротеидов у пациентов с гиперлипидемией(а).

Материал и методы

В исследование были включены 78 пациентов с повышенным уровнем Лп(а) ≥ 20 мг/дл, concentra-

цией ХС ЛНП $\leq 4,9$ ммоль/л, имеющих верифицированную ИБС или повышенный риск фатальных сердечно-сосудистых осложнений (ССО) согласно шкале SCORE, давших информированное согласие. В исследование не включали лиц, принимавших гиполипидемические препараты в течение последнего месяца до скрининга, с семейной гиперхолестеринемией, с уровнями ТГ $\geq 4,5$ ммоль/л, билирубина, в 2 раза превышающего верхний предел нормы, клиренсом креатинина ≤ 60 мл/мин, вторичными дислипидемиями, обусловленными дисфункцией печени, почек, щитовидной железы; с неконтролируемой артериальной гипертонией, сахарным диабетом, а также больных, перенесших острый коронарный синдром или хирургические вмешательства, обострение хронических инфекционно-воспалительных заболеваний и язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки в последние 3 месяца.

Все пациенты были распределены в три группы — I группа, комбинированной терапии — пациенты с верифицированной ИБС по данным коронарографии (n=43); II группа, монотерапии НКЗВ — пациенты без ИБС, но с высоким риском ССО по шкале SCORE (n=22) и контрольная группа III (n=13), получавшая монотерапию статинами. Больные группы комбинированной терапии принимали аторвастатин в дозе 10-40 мг/сут. в зависимости от исходного уровня ХС ЛНП, а также НКЗВ в дозе 1500 мг/сут. Пациентам в группе монотерапии назначали НК, начиная исходно с 500 мг/сут. со ступенчатым еженедельным увеличением дозы до 1500-2000 мг/сут. Больные группы монотерапии статинами принимали аторвастатин в дозе 10-40 мг/сут. в зависимости от исходного уровня ХС ЛНП, аналогично больным на комбинированной терапии.

Образцы сыворотки крови пациентов отбирали до и после 24 недель лечения НК. Показатели липидного спектра анализировали наборами “Biocon/Analyticon” (Германия), содержание ХС ЛНП вычисляли по формуле Фридвальда: $\text{ХС ЛНП} = \text{ОХС} - \text{ХС ЛВП} - \text{ТГ}/2,2$ (ммоль/л) и ее модификации, учитывающей концентрацию Лп(а): $\text{ХС ЛНП}_{\text{корр}} = \text{ОХС} - \text{ХС ЛВП} - \text{ТГ}/2,2 - 0,3 \times \text{Лп(а)}/38,7$ (ммоль/л). Количественное содержание подфракций липопротеидов определяли с помощью системы Липопринт® (Quantimetrix, США). Образцы сыворотки крови больных для анализа хранили при температуре -70°C , не допуская повторных циклов замораживания — оттаивания.

Концентрацию Лп(а) в сыворотке определяли методом иммуноферментного анализа с использованием моноспецифических поликлональных антител барана к Лп(а) человека [7]. Метод был валидирован относительно коммерческих наборов “Immunozyum Lp(a)” (Progen Biotechnik GmbH, Германия) и “TintElize™ Lp(a)” (Biopool AB, Швеция). В качестве референсного стандарта использовали контроль-

ный препарат Лп(а) фирмы “Technoclone” (Австрия), одобренный Международной федерацией клинической химии.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакета MedCalc версия 5.00.020. Данные приводились как среднее значение (M) ± стандартное отклонение (SD) или медиана (интерквартильный интервал 25–75%). При сравнении количественных показателей двух групп использовали критерий t Стьюдента, для сравнения частотных данных между группами применяли точный критерий Фишера.

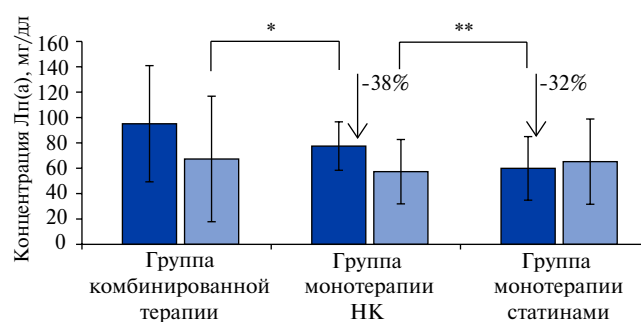


Рис. 1. Изменение концентрации Лп(а) у пациентов исследуемых групп.

Примечание: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$ в сравнении с исходным значением.

Таблица 1

Динамика липидных показателей в общих группах с различной медикаментозной терапией

	Группа комбинированной терапии (статины + НК) n=43			Группа монотерапии НК n=22			Группа монотерапии статинами n=13		
	До	После	p	До	После	p	До	После	p
Лп(а), мг/дл	98,0±44,8	77,5±49,2	<0,001	71,3±27,8	54,5±31,3	0,532	59,9±25,1	65,2±33,6	0,107
ОХС, ммоль/л	4,6±0,9	4,0±0,9	0,016	5,8±1,2	6,0±1,1	0,544	4,6±1,1	4,7±0,7	0,907
ТГ, ммоль/л	1,4±0,7	1,0±0,4	0,014	2,2±1,2	2,0±1,7	0,786	1,7±1,1	1,5±0,4	0,626
ХС ЛНП, ммоль/л	2,7±0,8	2,2±0,8	0,008	3,6±1,2	3,9±1,0	0,302	2,6±0,9	2,8±0,6	0,624
ХС ЛНПкорр, ммоль/л	1,9±0,7	1,6±0,8	0,035	2,9±1,2	3,4±1,1	0,118	2,2±0,8	2,5±0,6	0,394
ХС ЛВП, ммоль/л	1,2±0,3	1,3±0,3	0,334	1,3±1,2	1,3±0,3	0,113	1,2±0,3	1,2±0,2	0,833

Сокращения: Лп(а) — липопротеид(а), ОХС — общий холестерин, ТГ — триглицериды, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС ЛНПкорр — скорректированный холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности.

Таблица 2

Динамика липидных показателей, фракций и подфракций липопротеидов в группах, принимавших комбинированную терапию и монотерапию статинами или НК в подгруппах респондеров и нереспондеров по Лп(а)

	Группа комбинированной терапии (статины + НК)				Группа монотерапии НК				Группа монотерапии статинами	
	Респондеры		Нереспондеры		Респондеры		Нереспондеры		До	Через 24 нед.
	До	Через 24 нед.	До	Через 24 нед.	До	Через 24 нед.	До	Через 24 нед.		
Лп(а), мг/дл	95,1±45,8	60,7±45,4***	102,8±44,3	107,6±41,8	77,5±19,1	57,3±25,4**	59,0±48,1	51,3±33,4	59,9±25,1	65,2±33,6
ОХС, ммоль/л	4,4±0,8	3,6±0,4**	4,9±1,0	4,8±1,2	5,8±1,3	5,8±1,3	5,9±1,0	6,2±1,0	4,6±1,1	4,7±0,7
ТГ, ммоль/л	1,3±0,8	0,9±0,4**	1,5±0,5	1,3±0,5	2,2±1,0	2,2±1,8	2,2±1,5	2,0±1,5	1,7±1,1	1,5±0,4
ХС ЛНП, ммоль/л	2,5±0,7	1,9±0,5**	3,0±0,8	2,9±1,0	3,6±1,5	3,7±1,2	3,7±0,8	4,1±0,7	2,6±0,9	2,8±0,6
ХС ЛНП корр, ммоль/л	1,7±0,7	1,5±0,6	2,2±0,7	1,8±1,0	2,8±1,4	3,2±1,3	3,3±0,8	3,6±0,6	2,2±0,8	2,5±0,6
ХС ЛВП, ммоль/л	1,2±0,4	1,3±0,3	1,2±0,2	1,3±0,3	1,3±0,2	1,3±0,3	1,3±0,4	1,4±0,3	1,2±0,3	1,2±0,2
ЛОНП, мг/дл	32,4±11,1	25,7±9,1***	35,6±6,9	28,8±9,3*	41,7±14,7	49,6±11,7	46,8±10,6	54,3±12,1	41,4±14,3	38,1±9,9
ЛПП, мг/дл	47,7±12,5	35,0±12,2***	50,4±9,4	51,9±14,3	69,2±15,3	68,8±19,2	68,5±15,8	75,5±19,2	51,9±13,3	52,6±13,0
Крупные ЛНП-1,2, мг/дл	36,5±20,6	35,8±18,1	47,2±15,1	41,8±16,7	43,8±20,6	34,3±19,3	41,6±19,9	31,3±9,7	40,1±24,1	39,5±17,3
млЛНП, мг/дл	3,8±3,7	3,5±2,4	6,6±7,2	4,9±6,0	8,3±7,3	5,3±4,9	5,1±5,9	2,2±2,1	3,5±3,3	4,5±3,5
Медиана (95% ДИ)	3,0 (2,0-4,9)	4,0 (2,0-4,0)	4,0 (3,0-8,0)	2,0 (1,0-7,6)	7,5 (2,0-15,6)	4,0 (1,2-9,6)	3,0 (0,9-9,2)	2,0 (0,0-4,3)	3,0 (1,0-5,0)	3,0 (2,0-7,0)
Крупные ЛВП, мг/дл	14,5±6,9	13,4±6,9	15,2±10,1	13,1±6,8	16,2±6,3	22,8±9,0	19,4±11,1	18,3±7,8	20,3±7,5	18,1±8,1
Промежуточные ЛВП, мг/дл	30,3±8,2	25,4±8,0**	22,8±7,5	26,4±10,4	24,3±4,9	22,3±3,0	23,1±5,1	23,3±5,2	25,3±9,0	25,7±7,5
Мелкие ЛВП, мг/дл	8,1±4,5	11,1±6,2*	11,0±9,0	13,3±8,3	9,9±4,7	6,8±2,2*	8,2±4,3	7,9±6,0	6,9±4,4	8,1±3,3

Примечание: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$, **** — $p < 0,0001$.

Сокращения: Лп(а) — липопротеид(а), ОХС — общий холестерин, ТГ — триглицериды, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС ЛНПкорр — скорректированный холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ЛОНП — липопротеиды очень низкой плотности, ЛПП — липопротеиды промежуточной плотности, крупные ЛНП-1,2 — подфракции крупных липопротеидов низкой плотности, млЛНП — подфракции мелких липопротеидов низкой плотности (крупные, промежуточные и мелкие ЛВП — подфракции крупных, промежуточных и мелких липопротеидов высокой плотности, соответственно).

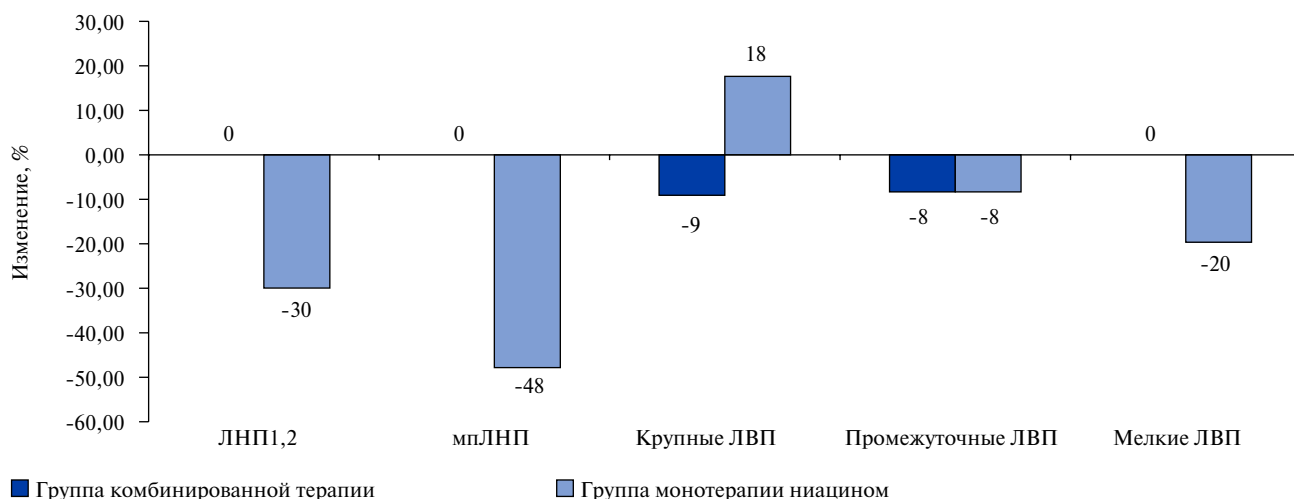


Рис. 2. Изменение содержания подфракций различных липопротеидов у пациентов в группах, получающих монотерапию НК и комбинированную со статинами. Данные представлены как медиана.

Результаты

Пациенты в группах комбинированной терапии и монотерапии НК различались по возрасту (55 ± 7 и 48 ± 7 лет, $p < 0,05$), уровню Лп(а) ($98,0 \pm 44,8$ и $71,3 \pm 21,8$ мг/дл, $p < 0,0001$), ОХС ($4,6 \pm 0,9$ и $5,8 \pm 1,2$ ммоль/л, $p < 0,0001$), ТГ ($1,4 \pm 0,7$ и $2,2 \pm 1,2$ ммоль/л, $p < 0,05$) и ХС ЛНП ($2,7 \pm 0,8$ и $3,6 \pm 1,2$ ммоль/л, $p < 0,05$). Пациенты групп монотерапии статинами и НК имели достоверные различия по ОХС ($4,6 \pm 1,1$ и $5,8 \pm 1,2$, $p < 0,05$) и ХС ЛНП ($2,6 \pm 0,9$ и $3,6 \pm 1,2$, $p < 0,0001$).

Относительно снижения уровня Лп(а) в группах, принимавших НК, регистрировали нереспондеров и респондеров: 26 (60%) человек в группе комбинированной терапии и 12 (55%) человек в группе монотерапии НК. Среди респондеров после 24 недель лечения НК регистрировали снижение Лп(а) на 38% и 32% в группах комбинированной и монотерапии НК, соответственно. В группе монотерапии статинами уровень Лп(а) не снижался (рис. 1).

Сравнение показателей липидного спектра и подфракций липопротеидов до и после курса лечения НК и статинами в группах пациентов и подгруппах респондеров и нереспондеров по снижению уровня Лп(а) представлены в таблицах 1 и 2 и на рисунке 2.

В общей группе пациентов, находящихся на комбинированной терапии статинами и НК, наблюдали достоверное снижение ОХС, ТГ, ХС ЛНП и скорректированного ХС-ЛНП (табл. 1), однако в группе респондеров достоверности для скорректированного холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП-корр) не наблюдали. У нереспондеров, так же, как и у пациентов других групп, достоверных изменений обнаружено не было.

Липопротеиды очень низкой плотности (ЛОНП) достоверно уменьшались в группе, получающей

комбинированную терапию как у респондеров, так и у нереспондеров и достоверно не изменялись во всех остальных группах, хотя наблюдалась тенденция к повышению ХС ЛОНП в группе монотерапии НК.

В группе комбинированной терапии наблюдали значимое снижение липопротеидов промежуточной плотности (ЛПП) у респондеров (табл. 2).

Уровень наиболее атерогенных мЛНП достоверно снижался в общей группе монотерапии НК (с $6,9 \pm 6,7$ до $3,9 \pm 4,1$ мг/дл, $p = 0,012$), причем вне зависимости от того, были ли пациенты респондерами или нет относительно снижения Лп(а). У пациентов, исходно находящихся на терапии статинами, подфракции ЛНП достоверно не изменялись.

Динамика в профиле подфракций ЛВП была отмечена в группах комбинированной терапии и монотерапии НК (рис. 2), при этом только у пациентов-респондеров, относительно концентрации Лп(а). У пациентов, принимавших монотерапию статинами, так же, как и у нереспондеров, достоверных изменений в подфракционном спектре ЛВП обнаружено не было.

Обсуждение

Уровень Лп(а) является генетически обусловленным и, в отличие от ХС ЛНП, на него не влияют изменение образа жизни, диета и статины [2]. Препараты НК на протяжении 20 лет и вплоть до последнего времени были единственным фармакологическим препаратом, способным снизить уровень Лп(а). Согласно данным мета-анализа, опубликованного в 2010г, длительное применение НК ассоциируется со значительным уменьшением частоты сердечно-сосудистых осложнений на 25% [8]. Однако в результате двух крупных проспективных исследований

не был выявлен положительный клинический эффект от приема препарата НК в сочетании со статинами по сравнению с группой, принимающей только статины, несмотря на снижение уровня ХС ЛНП, ТГ и повышения ХС ЛВП [3, 9]. Многообразие механизмов воздействия никотиновой кислоты на метаболизм липопротеидов позволяет предположить, что причиной отрицательных результатов клинических исследований может быть сдвиг в подфракционном составе липопротеидов как высокой, так и низкой плотностей [10].

В настоящее время накоплен определенный массив данных о влиянии различных липотропных препаратов и их сочетаний на подфракции липопротеидов как анти-, так и проатерогенного потенциала [11]. Однако в литературе отсутствуют данные о влиянии НК на подфракции липопротеидов у пациентов с гиперлипипропротеидемией(а). Нами впервые было проведено исследование терапии препаратом НК на подфракции липопротеидов у такой категории пациентов с высоким риском ССО. Учитывая увеличение риска наличия ИБС у пациентов с повышенной концентрацией Лп(а) и высоким уровнем мЛНП [6, 12], представляют интерес полученные нами данные о снижении уровня Лп(а) в сочетании с уменьшением концентрации мЛНП на фоне НК (рис. 1, табл. 2). Ранее нами было показано, что у пациентов с ИБС частицы Лп(а) детектируются системой Липопринт® в области миграции ЛОНП, ЛПП и крупных ЛНП 1, 2 [7]. Опираясь на эти данные, можно предположить, что снижение концентрации мЛНП не связано со снижением уровня Лп(а).

Необходимо отметить, что в нашем исследовании практически все пациенты с ИБС принимали статины еще до включения в него, и этим объясняется отсутствие динамики ОХС, ХС ЛНП в группе монотерапии статинами и в подгруппе нереспондеров, получавших комбинированную терапию статинами и НК. Мы также не обнаружили значимого влияния монотерапии препаратом НК на липидный спектр у пациентов с гиперлипипропротеидемией(а), в отличие от комбинированного применения НК со статинами.

Особое внимание исследователей в настоящее время обращено на ЛВП как альтернативную мишень для терапии ССЗ, поскольку во многих клинических исследованиях отмечалось наличие у этих частиц кардиопротективного эффекта, а также было показано повышение их уровня при терапии статинами. Однако в последнее время подчёркивается разнонаправленность функциональных свойств мелких ЛВП,

которые при определённых условиях могут терять кардиопротективные свойства вплоть до проявления ими атерогенного потенциала [13]. В частности, было показано, что у здоровых доноров мелкие ЛВП демонстрировали сильный атеропротективный эффект, включающий повышенный обратный транспорт холестерина, антиоксидантную и противовоспалительную активности [14]. Эти свойства не отмечены в условиях атерогенной дислипидемии [15], а в некоторых клинических исследованиях мелкие ЛВП демонстрировали прямую связь с наличием и тяжестью атеросклеротического поражения, в то время как крупные ЛВП имели обратную связь с наличием и степенью тяжести ИБС [16]. В нашем исследовании на фоне монотерапии НК наблюдалось уменьшение содержания подфракций мелких ЛВП и повышение концентрации крупных подфракций ЛВП (рис. 2), что, учитывая особенность свойств мелких ЛВП, может рассматриваться как положительный эффект.

Напротив, в случае комбинированной терапии статинами и НК наблюдалось обратное перераспределение подфракций ЛВП с достоверным увеличением мелких ЛВП и уменьшением промежуточных ЛВП, обладающих максимальным антиатерогенным потенциалом [17].

Таким образом, в случае монотерапии НК нами было продемонстрировано снижение уровня атерогенных подфракций мЛНП и увеличение содержания наиболее антиатерогенных крупных частиц ЛВП, чего не наблюдалось у пациентов, получавших комбинированную терапию со статинами. Полученные в нашем исследовании результаты демонстрируют необходимость учитывать различное влияние НК на профиль подфракций как атерогенных, так и антиатерогенных липопротеидов, в случае монотерапии или в комбинации со статинами у пациентов с повышенной концентрацией Лп(а).

Заключение

Снижение уровня атерогенных Лп(а), мЛНП, потенциально проатерогенных мелких ЛВП, увеличение содержания кардиопротективных крупных ЛВП позволяет говорить о комплексном положительном влиянии НК на профиль подфракций липопротеидов у пациентов с повышенным уровнем Лп(а), не получавших терапию статинами, что может представлять интерес для возможной профилактики развития атеросклероза и его осложнений у лиц с высоким риском ССО и гиперлипипропротеидемией(а).

Литература

1. Authors/Task Force Members: Catapano AL, Graham I, De Backer G et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Atherosclerosis* 2016; 253: 281-344.
2. Kassner U, Schlabs T, Rosada A, et al. Lipoprotein(a) - An independent causal risk factor for cardiovascular disease and current therapeutic options. *Atheroscler Suppl.* 2015; 18: 263-7.
3. The HPS2-THRIVE Collaborative Group, Landray MJ, Haynes R, Hopewell JC et al. Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2014; 371(3): 203-12.
4. Croyal M, Ouguerram K, Passard M, et al. Effects of extended-release nicotinic acid on apolipoprotein (a) kinetics in hypertriglyceridemic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2015; 35(9): 2042-7.
5. Safarova MS, Trukhacheva EP, Ezhov MV, et al. Pleiotropic Effects of Niacin Therapy in Men With With Coronary Heart Disease and Elevated Lipoprotein(a) Levels. *Kardiologiya* 2011; 5: 14-21. Russian (Сафарова М.С., Трухачева Е.П., Ежов М.В. и др. Плейотропные эффекты никотиновой кислоты у мужчин с ишемической болезнью сердца и высоким уровнем липопротеида(а). *Кардиология* 2011; 5: 14-21).
6. Afanasieva OI, Utkina EA, Artemieva NV, et al. Elevated Lipoprotein(a) Cncentration and Presence of Subfractions of Small Dense Low Density Lipoproteins as Independent Factors of Risk of Ischemic Heart Disease. *Kardiologiya* 2016; 6:5-11. Russian (Афанасьева О.И., Уткина Е.А., Артемьева Н.В. и др. Повышенная концентрация липопротеида(а) и наличие подфракций мелких плотных липопротеидов низкой плотности как независимые факторы риска ишемической болезни сердца. *Кардиология* 2016; 6: 5-11).
7. Utkina EA, Afanasieva OI, Ehov MV, et al. The effect of increased concentration of lipoprotein (a) on identification of sub-faction of lipoproteins using native electrophoresis technique. *Russian Clinical Laboratory Diagnostics* 2016; 61(8): 461-6. Russian (Уткина Е.А., Афанасьева О.И., Ежов М.В. и др. Влияние повышенной концентрации Лп(а) на определение подфракций липопротеинов методом нативного электрофореза. *Клиническая лабораторная диагностика* 2016; 61(8): 461-6).
8. Bruckert E, Labreuche J, Amarenco P. Meta-analysis of the effect of nicotinic acid alone or in combination on cardiovascular events and atherosclerosis. *Atherosclerosis*; 210(2): 353-61.
9. Boden WE, Probstfield JL, Anderson T et al. AIM-HIGH Investigators, Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med.* 2011; 365(24): 2255-67.
10. Creider JC, Hegele RA, Joy TR. Niacin: another look at an underutilized lipid-lowering medication. *Nat Rev Endocrinol.* 2012; 8(9): 517-28.
11. Mikhailidis D, Elisaf M, Rizzo M, et al. "European panel on low density lipoprotein (LDL) subclasses": a statement on the pathophysiology, atherogenicity and clinical significance of LDL subclasses. *Curr Vasc Pharmacol.* 2011; 9(5): 533-71.
12. Zeljkovic A, Bogavac-Stanojevic N, Jelic-Ivanovic Z, et al. Combined effects of small apolipoprotein(a) isoforms and small, dense LDL on coronary artery disease risk. *Arch Med Res.* 2009; 40(1): 29-35.
13. Garcia-Rios A, Nikolic D, Perez-Martinez P, et al. LDL and HDL subfractions, dysfunctional HDL: treatment options. *Curr Pharm Des.* 2014; 20(40): 6249-55.
14. Camont L, Chapman MJ, Kontush A. Biological activities of HDL subpopulations and their relevance to cardiovascular disease. *Trends Mol. Med.* 2011; 17(10): 594-603.
15. Ottestad IO, Halvorsen B, Balstad TR, et al. Triglyceride-rich HDL3 from patients with familial hypercholesterolemia are less able to inhibit cytokine release or to promote cholesterol efflux. *J. Nutr.* 2006; 136(4): 877-81.
16. Pirillo A, Norata GD, Catapano AL. High-density lipoprotein subfractions - what the clinicians need to know. *Cardiology.* 2013; 124(2): 116-25.
17. Utkina EA, Afanasyeva OI, Yezhov MV, et al. Association between different lipoprotein subfractions and coronary atherosclerosis in middle-aged men on statin therapy. *Kardiologicheskij Vestnik* 2014; IX(1): 68-76. Russian (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).