

Генотип, фенотип и уровень липопротеида(a) у больных с аортальным стенозом в зависимости от наличия ишемической болезни сердца

DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2020.04.0005

© А. Л. Бурдейная, О. И. Афанасьева, М. В. Ежов, Е. А. Клесарева, З. Б. Хасанова, О. А. Разова, М. А. Саидова, С. Н. Покровский

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва

Для цитирования: Анна Львовна Бурдейная, Ольга Ильинична Афанасьева, Марат Владиславович Ежов, Елена Александровна Клесарева, Зухра Биляловна Хасанова, Оксана Андреевна Разова, Марина Абдулатиповна Саидова, Сергей Николаевич Покровский. Генотип, фенотип и уровень липопротеида(a) у больных с аортальным стенозом в зависимости от наличия ишемической болезни сердца. Атеросклероз и дислипидемии. 2020; 4(41): 35–43. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2020.04.0005

Абстракт

Цель. Оценить связь уровня и фенотипа липопротеида(a) с дегенеративным стенозом аортального клапана в зависимости от наличия ишемической болезни сердца (ИБС), а также выявить частоту носительства мутантного аллеля в однонуклеотидных полиморфизмах (ОНП) rs10455872 и rs3798220 в локусах LPA у пациентов с дегенеративным стенозом аортального клапана (АС).

Материалы и методы. В исследование были включены 249 пациентов, которые были разделены на три группы: группа 1 – пациенты с ИБС и АС (n=104), группа 2 – с АС (n=62) и группа 0, контрольная – без ИБС и АС (n=83). Концентрации липопротеида(a), общего холестерина (ОХ), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП), а также фенотипы апо(a) были определены у всех пациентов. ОНП rs10455872 и rs3798220 гена LPA были генотипированы у пациентов с АС.

Результаты. Уровень липопротеида(a) был максимальным в группе 1. Мутантные гомозиготы по ОНП rs10455872 (GG) и rs3798220 (CC) не обнаружены. Гетерозиготный генотип TC был обнаружен у 10 (6%) пациентов, а генотип AG – у 18 (11%) пациентов с аортальным стенозом. Медиана [25; 75%] уровня липопротеида(a) у пациентов с генотипом AG ОНП rs10455872 и TC ОНП rs3798220 составила 48,3 [35,8;58,5] мг/дл и 110,2 [82,2;114,6] мг/дл соответственно против 15 [5,8; 41,8] мг/дл и 15,3 [5,9; 43] мг/дл у субъектов с нормальным генотипом AA и CC. Максимальное количество пациентов с низкомолекулярными фенотипами апо(a) выявлено в 1 группе. Низкомолекулярные фенотипы апо(a) наблюдались у 6 (60%) пациентов – гетерозигот по ОНП rs3798220 и у 14 (77%) пациентов – гетерозигот по ОНП rs10455872.

Заключение. Повышенный уровень липопротеида(a) и низкомолекулярный фенотип апо(a) ассоциировались с наличием ИБС на фоне аортального стеноза. Оценить связь гетерозиготных форм полиморфизмов rs10455872 и rs3798220 с ИБС и АС не представляется возможным из-за малого количества выявленных пациентов с данными мутациями.

Ключевые слова. Дегенеративный стеноз аортального клапана, ишемическая болезнь сердца, липопротеид(a), апобелок(a), rs10455872, rs3798220.

Association of lipoprotein(a) with proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) in young males

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

National Medical Research Center of Cardiology of MoH of Russian Federation, Moscow, Russia

Abstract

Aortic stenosis is most common valve disease in Europe, North America and Russia. Lipoprotein(a) [Lp(a)] is independent risk factor for coronary artery disease (CAD) and calcific aortic valve stenosis (CAVS). Two single-nucleotide polymorphism (SNP) in the LPA locus (rs10455872 and rs3798220) associated with an increase the level of Lp(a) and the development of CAVS. There have been no investigations about connection between phenotype apolipoprotein(a) (apo(a)) and polymorphism in the LPA loci with aortic valve stenosis in Russia till now.

Aim. To assess correlation between level and phenotype of Lp(a) with calcific aortic valve stenosis depending on coronary artery disease, and frequency of SNPs in the LPA loci rs10455872 and rs3798220 in patients with calcific aortic valve stenosis.

Materials and methods. The study included 249 subjects. They were divided into three groups: group 1, patients with CAD and CAVS (n=104), group 2 – patients with CAVS (n=62) and group 0 or control group – without CAVS and CAD (n=83). Concentrations of Lp(a), total cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol and apo(a) phenotypes were measured in all subjects. The rs10455872 and rs3798220 genetic variants in the LPA were genotyped in patients with CAVS.

Results. Lp(a) level was maximal in group 1. Minor allele homozygotes for SNP rs10455872 (GG) and rs3798220 (CC) were not detected. The TC genotype was found in 10 (6%) patients and AG genotype in 18 (11%) patients with CAVS. Median [25; 75%] of Lp(a) level in patients with AG and TC genotype was 48,3 [35,8; 58,5] and 110,2 [82,2; 114,6] mg/dl, respectively, vs 15 [5,8; 41,8] and 15,3 [5,9; 43] mg/dl in subjects with normal AA and CC genotype. Maximum number of patients with low molecular weight (LMW) apo(a) phenotypes were in group 1 than in others. LMW apo(a) phenotypes were observed for 6 (60%) patients with minor allele heterozygotes for SNP rs3798220 and 14 (77%) patients with minor allele heterozygotes for SNP rs10455872.

Conclusion. Elevated level of Lp(a) and LMW apo(a) phenotype associated with CHD in patients with CAVS. Correlation assessment between heterozygotes for SNP rs10455872 and rs3798220 with CAD and CAVS is not possible due to insufficient amount of patients with these mutations.

Keywords: calcific aortic valve stenosis, coronary artery disease, lipoprotein(a), apolipoprotein(a), rs10455872, rs3798220.

Сокращения: АС – дегенеративный стеноз аортального клапана, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ХС – холестерин, ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС ЛНПкорр – холестерин ЛНП скорректированный на ХС-Лп(а), ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, апо(а) – апобелок(а).

Введение

Дегенеративный стеноз аортального клапана (АС) является наиболее частым заболеванием клапанного аппарата сердца. В связи с высокой распространенностью данного заболевания среди пациентов старшей возрастной группы (частота аортального стеноза составляет 4-5% у лиц старше

65 лет [1]) и отсутствием эффективного медикаментозного лечения на настоящий момент [2] предполагается значительное увеличение числа случаев данного заболевания в следующие десятилетия. В связи с чем выявление ключевых факторов наряду с молекулярными процессами, ведущими к развитию АС и его прогрессированию, имеет первостепенное значение. АС является мультифакторным заболеванием, имеющим схожие механизмы развития с атеросклеротической коронарной болезнью сердца. Как и при атеросклерозе коронарных артерий, иницирующими механизмами формирования АС являются эндотелиальная дисфункция с последующим субэндотелиальным накоплением окисленных липидов и липопротеидов (преимущественно холестерина липопротеидов низкой

плотности (ХС-ЛНП) и липопротеида(а)), приводящих к инфильтрации макрофагами и Т-клетками, с последующим воспалением, а также с ремоделированием внеклеточного матрикса и кальцификацией [3–5]. Кроме того, АС и атеросклероз коронарных артерий имеют схожие факторы риска. Так, еще в 1997 году при субанализе крупного исследования The Cardiovascular Health Study, включившего 5200 пациентов, было продемонстрировано, что возраст и мужской пол были ассоциированы с развитием АС, а курение на 35% и артериальная гипертензия на 20% увеличивали риск формирования аортального стеноза. Среди лабораторных показателей в качестве факторов риска были выделены ХС-ЛНП и липопротеид(а) [6]. Липопротеид(а) представляет собой уникальный липопротеид, состоящий из ЛНП-подобной частицы и апобелка(а) (апо(а)), который несет на себе значительное количество провоспалительных окисленных фосфолипидов [7–8]. Arsenault BJ et al. продемонстрировали, что повышенный уровень липопротеида(а) в плазме крови ассоциируется с большей вероятностью развития АС по сравнению с пациентами, у которых уровень липопротеида(а) был ниже первой терцили, вне зависимости от пола, возраста и курения [9]. Ген *LPA* локализуется в локусе q25 длинного плеча шестой хромосомы и кодирует апо(а) как компонент липопротеида(а). Уровень циркулирующего липопротеида(а) в значительной степени определяется полиморфизмом в этом локусе. С повышением уровня липопротеида(а) связаны одиночные нуклеотидные полиморфизмы rs10455872 и rs3798220 [10,11]. Кроме того, уровень липопротеида(а) более 90 мг/дл ассоциировался с увеличением риска развития аортального стеноза в 2,9 раза [11]. В настоящее время в России не проводилось исследований, изучавших связь между фенотипом апо(а), а также мутациями в гене *LPA* и стенозом аортального клапана.

Целью данного исследования стала оценка связи уровня и фенотипа липопротеида(а) с АС в зависимости от наличия ИБС, а также выявление частоты ОНП rs10455872 и rs3798220 в гене *LPA* у пациентов с АС.

Материалы и методы

В одномоментное открытое одноцентровое исследование на базе Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» МЗ РФ были включены 249 пациентов. Все пациенты проходили обследование в клинических отделениях стационара в период с 2015 по 2018 г. В первую и вторую группу были включены пациенты с диагностированным по данным трансторакальной эхокардиографии АС разной степени тяжести. Пациенты первой группы (n = 104) помимо АС имели диагноз ИБС, который был выставлен по результатам коронароангиографии при наличии стеноза

> 50% хотя бы в одной из коронарных артерий. Вторую группу составили пациенты без ИБС, n = 62. В контрольную группу (группа 0) были включены пациенты, не имевшие поражения клапанного аппарата сердца, периферических артерий и ИБС, n = 83. Критериями исключения явились наличие врожденного двустворчатого аортального клапана, ревматической болезни сердца, инфекционного эндокардита, онкологических заболеваний, сопровождавшихся лучевой и химиотерапией, а также системного заболевания соединительной ткани.

Исследование было выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации, до включения в исследование у всех пациентов было получено письменное информированное согласие. Исследование одобрено местным Этическим комитетом.

Всем пациентам были выполнены трансторакальное эхокардиографическое и доплероэхокардиографическое исследования с целью определения изменений аортального клапана. Гемодинамические параметры были получены с помощью непрерывно-волнового доплера и импульсной волны. Оценка тяжести заболеваний клапанов была классифицирована как легкая, средняя, тяжелая и крайне тяжелая согласно классификации Американского колледжа кардиологов/Американской кардиологической ассоциации [12].

Всем пациентам был выполнен общий анализ крови, а также определен уровень ОХС, триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) с использованием наборов (Bioscop, Германия), концентрация ХС ЛНП рассчитывалась по формуле Фридвальда: $\text{ХС ЛНП} = \text{ОХС} - \text{ХС ЛВП} - \text{ТГ}/2,2$ (ммоль/л), также был рассчитан 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 липопротеида(а) в мг/дл [13]. Концентрацию липопротеида(а) измеряли методом иммуноферментного анализа с использованием моноспецифических поликлональных антител к липопротеиду(а), валидированного относительно коммерческих наборов [14].

Выделение геномной ДНК из цельной крови проводили с использованием набора «ДНК-Экстран-1» фирмы ООО «Синтол» (Россия) у пациентов с диагностированным АС разной степени тяжести. Определение полиморфизмов гена апо(а) *LPA* в положениях rs3798220 и rs10455872 проводилось методом Taq-man PCR в режиме «реального времени» на амплификаторе CFX-96 Real-Time System фирмы Bio-Rad (США) с использованием наборов реагентов для проведения ПЦР-РВ фирмы ООО «Синтол» (Россия). Температурный профиль реакции включал в себя денатурацию (95 °С – 120 сек) и 40 циклов амплификации (95 °С – 15 сек, затем 63 °С – 40 сек).

У пациентов с уровнем липопротеида(а) более 10 мг/дл проводилось фенотипирование апо(а).

Фенотипирование апо(а) было выполнено методом электрофореза образцов сыворотки крови пациентов в полиакриламидном геле в денатурирующих условиях с последующим иммуноблоттингом с использованием моноспецифических поликлональных антител барана против липопротеида(а) человека [15]. Согласно принятой классификации низкомолекулярным фенотипом апо(а) считали образцы, имеющие хотя бы одну полосу апо(а) с подвижностью S2 и более (молекулярная масса 580 кДа и менее), высокомолекулярным – только с подвижностью менее S2 (молекулярная масса выше 580 кДа).

Статистический анализ был выполнен с помощью пакета MedCalc. Показатели с нормальным распределением были представлены как средние значения со стандартными отклонениями, показатели с ненормальным распределением представлены в виде медианы и значений 25-го и 75-го перцентилей. Для определения нормальности распределения применяли тест Колмогорова-Смирнова. Для сравнения частотных показателей между группами использовали точный критерий Фишера и метод χ^2 . Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для оценки взаимосвязи различных факторов с наличием дегенеративного стеноза аортального клапана использовали метод анализа логистической регрессии. Для оценки статистической значимости связи изучаемых параметров с наличием АС в исследованных группах рассчитывали отношение шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ). Для уровня липопротеида(а) проводился поквартильный анализ в группах.

Результаты

При оценке общих характеристик группы не имели достоверных отличий только по наличию ожирения и артериальной гипертензии. Пациенты 1 и 2 группы были достоверно старше группы контроля, средний возраст составил 72 ± 11 лет, 75 ± 7 и 59 ± 13 лет соответственно, $p < 0,001$. Такие классические факторы риска атеросклероза, как мужской пол, курение и сахарный диабет, чаще встречались в группе 1, чем во 2-ой и контрольной группах, $p < 0,05$ (см. табл. 1). Концентрация ОХС, ХС ЛНП и ХС ЛНП_{корр} в 1 группе были ниже ввиду более ранней и агрессивной терапии статинами у пациентов с ИБС. Медиана [25%;75%] липопротеида(а) наиболее высокая $22,6 [6,5;51,1]$ мг/дл наблюдалась у пациентов группы 1 (см. табл. 1).

При оценке факторов риска согласно логистическому регрессионному анализу возраст (ОШ = 1,13; 95% ДИ: 1,09–1,18; $p < 0,001$) и пол (ОШ = 2,2; 95% ДИ: 1,1–4,3; $p < 0,05$) независимо от других факторов риска ССЗ ассоциировались

с АС. Увеличение концентрации липопротеида(а) на одно стандартное отклонение ($33,46$ мг/дл) ассоциировалось с наличием у пациентов АС вне зависимости других факторов риска (ОШ = 1,53; 95% ДИ: 1,02–2,3; $p < 0,05$).

Отмечено, что уровень липопротеида(а) менее 5,5 мг/дл соответствовал первой квантили, а более 41 мг/дл – 4 квантили. Уровень липопротеида(а) ≥ 41 мг/дл был выявлен у 25% пациентов из 1 и 2 группы ($n = 17$ и 27 соответственно) и у 27 (11%) – из контрольной группы, $p < 0,001$. Наличие липопротеида(а), соответствующего 4 квантили, ассоциировалось с АС с ОШ 2,9 при 95% ДИ 1,07–7,86 и наличием аортального стеноза в сочетании с ИБС с ОШ 3,3 и 95% ДИ 1,3–8,2, $p < 0,05$ для обеих, по сравнению с уровнем липопротеида(а), соответствующим 1 квантили.

При оценке частоты низкомолекулярного фенотипа апо(а) отмечено, что у пациентов с ИБС и АС, такой вариант фенотипа апо(а) встречается у 51% обследованных, по сравнению с группой 2 (34%) и контрольной (31%), $p < 0,001$ (см. табл. 1). При этом медиана [25%; 75%] липопротеида(а) у пациентов с низкомолекулярными изоформами составила $44,3 [25,9;68,8]$ мг/дл по сравнению с $25,7 [14,8;43]$ мг/дл при высокомолекулярных изоформах апо(а), $p < 0,001$.

Нами было проанализировано 2 однонуклеотидных полиморфизма гена LPA rs10455872 и rs3798220, мутации в которых потенциально ассоциируются с развитием АС. Гомозиготные варианты генотипа с минорными аллелями GG для rs10455872 и CC для rs3798220 обнаружены не были. Всего было выявлено 10 (6%) пациентов с гетерозиготной аллелью TC и 18 (11%) – с гетерозиготной аллелью AG. Стоит отметить, что генотипирование проводилось только среди пациентов с подтвержденным АС. Достоверного отличия в числе выявленных гетерозигот среди 1 и 2 групп выявлено не было (рис. 1).

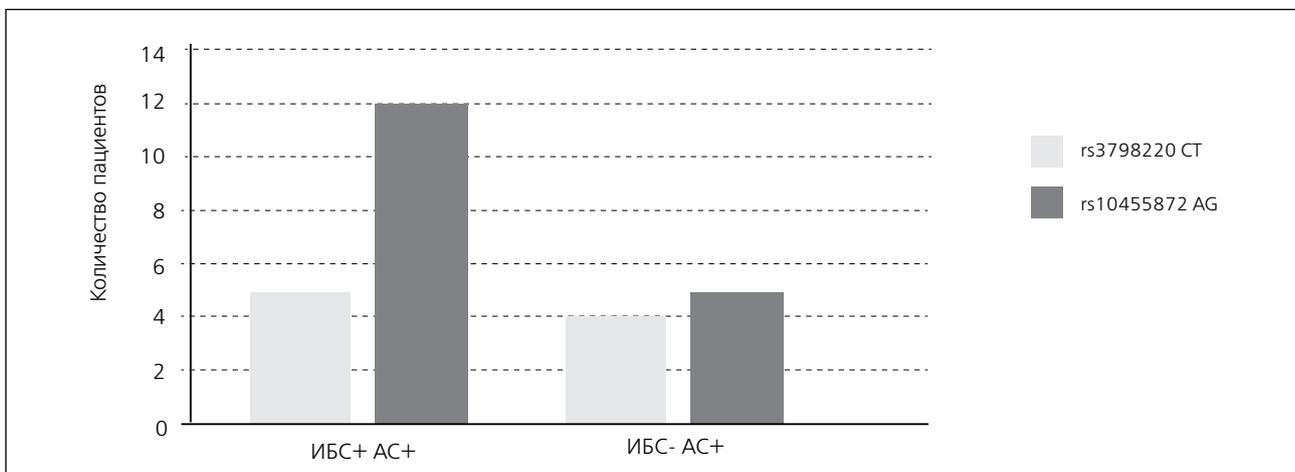
При этом уровень липопротеида(а) у пациентов с гетерозиготным полиморфизмом rs10455872 и rs3798220 значительно выше при сравнении с диким генотипом, $p < 0,001$ (рис. 2): медиана [25%;75%] липопротеида(а) при мутантном генотипе TC составила $110,2 [82,2;114,6]$ мг/дл, при AG – $48,3 [35,8;58,5]$ мг/дл, против $15,3 [5,9;42,9]$ и $15 [5,8;41,8]$ мг/дл для диких генотипов TT и AA соответственно.

Среди пациентов с гетерозиготным полиморфизмом rs3798220 в два раза было больше низкомолекулярных фенотипов апо(а), а среди rs10455872 – почти в пять раз по сравнению с нормальным полиморфизмом (рис. 3).

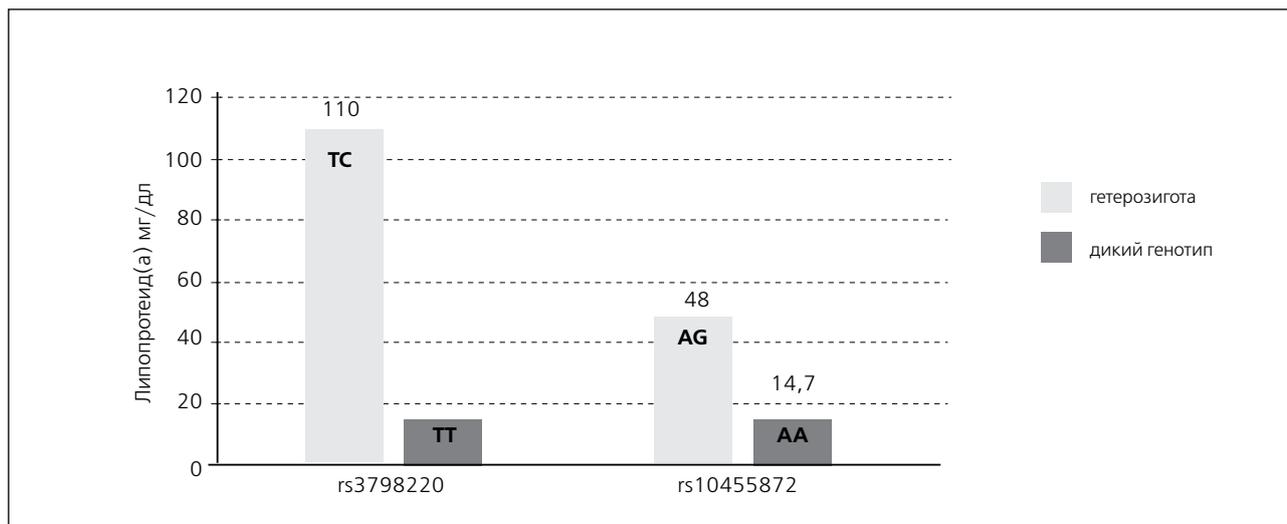
Таблица 1. Общая характеристика групп

Показатель	Группа 0	Группа 1	Группа 2	P
	АС– ИБС– N = 83	АС+ ИБС+ N = 104	АС+ ИБС– N = 62	
Возраст, годы	59 ± 13	72 ± 11	75 ± 7	< 0,001 для 1 и 2 vs контроль
Пол, n (%)	31 (37%)	55 (53%)	18 (30%)	< 0,05 для 1 vs 2 и контроль
Курение, n (%)	19 (23%)	60 (58%)	23 (38%)	< 0,05 для 1 vs 2 и контроль
Сахарный диабет, n (%)	13 (16%)	37 (36%)	13 (21%)	< 0,05 для 1 vs контроль
Артериальная гипертония, n (%)	70 (84%)	93 (89%)	50 (82%)	
Ожирение, n (%)	39 (47%)	40 (39%)	22 (36%)	
Терапия статинами, n (%)	63 (76%)	86 (83%)	38 (62%)	< 0,05 для 1 vs контроль
ОХС, ммоль/л	5,5 [4,6; 6,4]	4,4 [3,7; 5,7]	5,3 [4,3; 6]	< 0,001 для 1 vs 2 и контроль
ХС ЛВП, ммоль/л	1,2 [1,0; 1,6]	1,0 [0,8; 1,3]	1,3 [1,1; 1,4]	< 0,001 для 1 vs 2 и контроль
ХС ЛНП, ммоль/л	3,4 [2,6; 4,2]	2,6 [2,1; 3,6]	3,1 [2,3; 4,1]	< 0,001 для 1 vs 2 и контроль
ХС ЛНП _{корр} , ммоль/л	3,2 [2,4; 4,2]	2,3 [1,8; 3,4]	2,8 [2,2; 4]	< 0,001 для 1 vs 2 и контроль
Триглицериды, ммоль/л	1,4 [1,0; 2,0]	1,4 [1,0; 1,9]	1,3 [1,0; 1,7]	
Липопротеид(а), мг/дл	12,1 [4,9; 25,1]	22,6 [6,5; 51,1]	14 [5,9; 48,3]	< 0,05 для 1 vs контроль
Низкомолекулярный фенотип апо(а), n (%)	13 (34%)	35 (51%)	11 (31%)	< 0,001 для 1 vs 2 и контроль

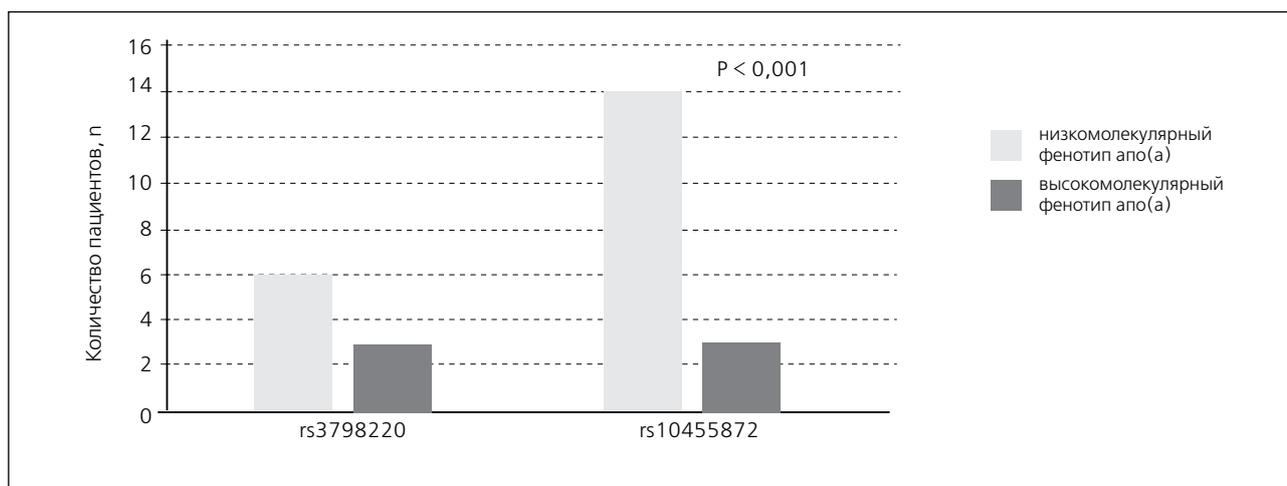
Примечания: в таблице представлены данные с нормальным распределением как средние значения ± стандартное отклонение или как абсолютное число больных (%), данные представлены как медиана [25%; 75%] для показателей с распределением, отличным от нормального. При сравнении качественных показателей использовали t критерий Стьюдента, при сравнении количественных показателей – U-критерий Манна-Уитни. Апо(а) – апобелок(а), ОХС – общий холестерин, ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС ЛНП_{корр} – холестерин липопротеидов низкой плотности скорректированный на липопротеид(а).

Рисунок 1. Число пациентов с гетерозиготными аллелями гена LPA

Примечания: на диаграмме представлено число пациентов, имеющих гетерозиготные аллели по однонуклеотидным полиморфизмам rs3798220 и rs10455872 в группах с аортальным стенозом. АС – аортальный стеноз, ИБС – ишемическая болезнь сердца.

Рисунок 2. Уровень липопротеида(а) в зависимости от наличия мутаций в гене *LPA*

Примечания: в однонуклеотидном полиморфизме rs10455872 аллель G является минорным, генотип AA – дикий, генотип GG – мутантный, AG – гетерозигота. В однонуклеотидном полиморфизме rs3798220 аллель C является минорным, генотип TT – дикий, CC – мутантный, TC – гетерозигота. $p < 0,001$ – при сравнении с диким генотипом.

Рисунок 3. Число низкомолекулярных фенотипов апо(а) при гетерозиготных полиморфизмах гена *LPA*

Примечание: Апо(а) – апобелок(а).

Обсуждение

Дегенеративный стеноз аортального клапана является прогрессирующим заболеванием, у 10–15% пациентов со склерозом аортального клапана в течение 2–5 лет формируется стеноз клапана с формированием обструкции выносящего тракта [16]. По данным крупного исследования, включившего 1,12 млн человек, было продемонстрировано, что у 21 тысячи пациентов за 13 лет сформировался аортальный стеноз разной степени тяжести, а количество факторов риска напрямую связано с большей вероятностью развития данной патологии [17]. Наше исследование является

одномоментным, и оценка прогрессии порока не выполнялась. При оценке факторов риска нами отмечено, что артериальная гипертония и ожирение не ассоциировались с наличием АС как на фоне так и без нее, однако, вероятнее всего, такие результаты были получены в связи с включением в контрольную группу пациентов, которые проходили плановое обследование в нашем стационаре и в 84% случаев имели артериальную гипертонию. Распространенность артериальной гипертонии в российской популяции – более 70% [18]. Другие факторы риска, такие как курение и сахарный диабет, чаще встречались у пациентов, которые на фоне аортального стеноза имели ИБС, таким образом,

данные факторы риска в большей степени были связаны с наличием ИБС, чем АС. Таким образом, в нашем исследовании из классических факторов риска только возраст и пол явились независимыми предикторами наличия АС.

Липопротеид(а) был идентифицирован как фактор риска для АС около 20 лет назад. Еще более длительную историю липопротеид(а) имеет как независимый предиктор развития ИБС [19]. В нашем исследовании медиана уровня липопротеид(а) была достоверно выше в 1 группе, то есть среди пациентов, которые помимо аортального стеноза имели ИБС. Ранее нами были опубликованы данные по уровню липопротеид(а) у пациентов с ИБС в зависимости от наличия аортального стеноза, достоверного отличия в группах не отмечено [20]. Таким образом, специфической роли липопротеид(а) в развитии АС у пациентов с уже имеющейся ИБС не выявлено.

Аполипопротеин(а) кодируется геном LPA. Apo(a) структурно гомологичен плазминогену и отвечает за уникальные свойства липопротеид(а). Гетерогенность размера апо(а) связана с изменением числа копий в одном из его белковых доменов, крингле IV тип 2 (KIV2). Изменение числа копий KIV2 придает заметную неоднородность молекулярной массе изоформ апо(а), которая может варьироваться от 200 до 800 кДа. Анализ 40 исследований с 58 000 участников показал, что лица с низкомолекулярными изоформами апо(а) имеют приблизительно в два раза более высокий риск ишемических событий, чем лица с высокомолекулярными изоформами [21]. Kamstrup PR. et al. на основании двух популяционных исследований Copenhagen City Heart Study и Copenhagen General Population Study, с участием 77680 человек, обнаружили тенденцию к повышенному риску развития аортального стеноза для малого количества повторов KIV-2 [11]. В нашем исследовании у пациентов с низкомолекулярными фенотипами медиана уровня липопротеид(а) была также достоверно выше по сравнению с высокомолекулярными фенотипами апо(а). При этом в 1 группе частота низкомолекулярных фенотипов была достоверно выше по сравнению с другими группами. Стоит отметить, что во второй группе, куда входили пациенты с аортальным стенозом, но без ИБС, частота встречаемости низкомолекулярных фенотипов была даже ниже, чем в контрольной группе. Таким образом, низкомолекулярные фенотипы апо(а) в большей степени ассоциируются с развитием ИБС, чем аортального стеноза.

В 2013 году Thanassoulis G. et al. впервые продемонстрировали, что наличие мутантной аллели (G) в локусе LPA rs10455872 ассоциируется с увеличением уровня липопротеид(а) и кальцинозом аортального клапана [10]. Kamstrup PR et al. также выявили связь между наличием минорной аллели G в rs10455872 и минорной аллели C в rs3798220 с повышением уровня липопротеид(а) и увели-

чением вероятности развития дегенеративного стеноза аортального клапана в 4 раза по сравнению с группой контроля [11]. В нашем исследовании генотипирование было проведено только у пациентов с аортальным стенозом, в группе контроля данный анализ не проводился. Мутантных гомозигот по данным аллелям выявлено не было, при этом количество пациентов с гетерозиготными формами достоверно не отличались между группами с и без ИБС. Согласно исследованию, включившему 3145 пациентов с ИБС и 3352 пациента контрольной группы, среди 2100 генов-кандидатов было выделено 2 однонуклеотидных полиморфизма – rs10455872 и rs3798220, которые были тесно связаны с повышенным уровнем липопротеид(а), уменьшенным числом копий в LPA (которое определяет количество повторов KIV-2). Репликационные исследования подтвердили влияние обоих вариантов на уровень липопротеид(а) и риск ИБС [22]. В отличие от данного исследования, нами не выявлена связь выделенных однонуклеотидных полиморфизмов с ИБС на фоне АС. При этом они достоверно ассоциировались с повышенным уровнем липопротеид(а), и только гетерозиготы по полиморфизму rs10455872 достоверно ассоциировались с наличием низкомолекулярного фенотипа апо(а).

Заключение

Повышенный уровень липопротеид(а) и низкомолекулярный фенотип апо(а) в большей степени ассоциировались с наличием ИБС на фоне аортального стеноза, чем с изолированным АС. Среди пациентов с аортальным стенозом гомозигот по мутантной аллели выявлено не было, гетерозиготы составили 10 (6%) и 18 (11%) среди полиморфизмов rs3798220 и rs10455872 соответственно, из-за малого количества выявленных пациентов с данными мутациями достоверно оценить связь с ИБС и АС не представляется возможным.

Конфликт интересов

Конфликт интересов не заявлен.

Список литературы

1. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, Iung B, Lancellotti P, Lansac E, Mucoz DR, Rosenbek R, Sjogren J, Mas PT, Vahanian A, Walther T, Wendler O, Windecker S, Zamorano JL, ESC Scientific Document Group. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2017;8(36):2739–2791. doi:10.1093/eurheartj/ehx391.
2. Mathieu P, Boulanger MC, Bouchareb R. Molecular biology of calcific aortic valve disease: towards new pharmacological therapies. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2014 Jul;12(7):851–862. doi: 10.1586/14779072.2014.923756.
3. Capoulade R, Chan KL, Yeang C, Mathieu P, Bossu Y, Dumesnil JG, Tam JW, Teo KK, Mabmut A, Yang X, Witztum JL, Arsenault BJ, Després JP, Pibarot P, Tsimikas S. Oxidized Phospholipids, Lipoprotein(a), and Progression of Calcific Aortic Valve Stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2015 Sep 15;66(11):1236–1246. doi: 10.1016/j.jacc.2015.07.020.
4. Dweck MR, Boon NA, Newby DE. Calcific aortic stenosis: a disease of the valve and the myocardium. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:1854–1863. doi:10.1016/j.jacc.2012.02.093.
5. Chen JH, Simmons CA. Cell-matrix interactions in the pathobiology of calcific aortic valve disease: critical roles for matricellular, matricrine, and matrix mechanics cues. *Circ Res*. 2011;108:1510–1524. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.110.234237.
6. Stewart BF, Siscovick D, Lind BK, Gardin JM, Gottdiener JS, Smith VE, Kitzman DW, Otto CM. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. *Cardiovascular Health Study*. *J Am Coll Cardiol*. 1997;29(3):630–634. doi: 10.1016/s0735-1097(96)00563-3.
7. Perrot N, Thériault S, Dina C, Chen HY, Boekholdt SM, Rigade S, Després AA, Poulin A, Capoulade R, Le Tourneau T, Messika-Zeitoun D, Trottier M, Tessier M, Guimond J, Nadeau M, Engert JC, Khaw KT, Wareham NJ, Dweck MR, Mathieu P, Pibarot P, Schott JJ, Thanassoulis G, Clavel MA, Bossé Y, Arsenault BJ. Genetic variation in LPA, calcific aortic valve stenosis in patients undergoing cardiac surgery, and familial risk of aortic valve microcalcification. *JAMA Cardiol*. 2019. doi: 10.1001/jamacardio.2019.1581.
8. Leibundgut G, Scipione C, Yin H, Schneider M, Boffa MB, Green S, Yang X, Dennis E, Witztum JL, Koschinsky ML, Tsimikas S. Determinants of binding of oxidized phospholipids on apolipoprotein (a) and lipoprotein (a). *J Lipid Res*. 2013;54(10):2815–2830. DOI: 10.1001/jamacardio.2019.1581.
9. Arsenault BJ, Boekholdt SM, Dubé MP, Rhéaume E, Wareham NJ, Khaw KT, Sandhu MS, Tardif JC. Lipoprotein(a) levels, genotype, and incident aortic valve stenosis: a prospective Mendelian randomization study and replication in a case-control cohort. *Circ Cardiovasc Genet*. 2014;7(3):304–310. DOI: 10.1161/CIRCGENETICS.113.000400.
10. Thanassoulis G, Campbell CY, Owens DS. Genetic associations with valvular calcification and aortic stenosis. *N Engl J* 2013;368:503–512. DOI: 10.1056/NEJMoa1109034.
11. 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;63:470–477. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.09.038.
12. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO. *AHA/ACC Guideline for the Management of Patients with Valvular Heart Disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines*. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:2438–2488. doi: 10.1161/CIR.0000000000000503.
13. Dahlen GH. Incidence of Lp(a) lipoprotein among populations in “Lipoprotein(a)” ed. Scanu A.M. 1990, pp. 151–175.
14. Afanasieva OI, Adamova IY, Benevolenskaya GF, Pokrovsky SN. Immuno-enzyme assay for lipoprotein(a) measurement. *Bull Experim Biol Med*. 1995;4:398–401. (In Russ.) Афанасьева ОИ, Адамова ИЮ, Беневоленская ГФ, Покровский СН. Иммуноферментный метод определения липопротеида(а). *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 1995;120(10):398–401. doi.org/10.1007/bf02444976.
15. Afanasieva OI, Ezbov MV, Afanasieva MI, Safarova MS, Berestetskaya JV, Pokrovsky SN. Correlations of low molecular weight phenotype of apoprotein(a) and serum level of lipoprotein(a) with multifocal atherosclerosis in patients with coronary heart disease. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2010;6(4):474–480. (In Russ.) Афанасьева ОИ, Езов МВ, Афанасьева МИ, Сафарова МС, Берестецкая ЮВ, Покровский СН. Связь низкомолекулярного фенотипа апоБелка(а) и концентрации липопротеида(а) с мультифокальным атеросклерозом у больных ишемической болезнью сердца. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2010;6(4):474–480. doi.org/10.20996/1819-6446-2010-6-4-474-480.
16. Owens DS, Katz R, Takasu J, Kronmal R, Budoff MJ, O'Brien KD. Incidence and progression of aortic valve calcium in the Multi-ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am J Cardiol*. 2010;105:701–708. DOI: 10.1016/j.amjcard.2009.10.071.
17. Yan AT, Kob M, Chan KK, Guo H, Alter DA, Austin PC, Tu JV, Wijesundera HC, Ko DT. Association Between Cardiovascular Risk Factors and Aortic Stenosis: The CANHEART Aortic Stenosis Study. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Mar 28;69(12):1523–1532. doi:10.1016/j.jacc.2017.01.025.

18. Erina AM, Rotar OP, Solntsev VN, Shalnova SA, Deev AD, Baranova EI, Konradi OA, Boytsov SA, Sblyakhto EV. *Epidemiology of Arterial Hypertension in Russian Federation - Importance of Choice of Criteria of Diagnosis. Kardiologiya. 2019;59(6):5-11. (In Russ.) Ерина АМ, Ротарь ОП, Солнцев ВН, Шальнова СА, Деев АД, Баранова ЕИ, Конради АО, Бойцов СА, Шлякто Е.В. Эпидемиология артериальной гипертензии в Российской Федерации - важность выбора критериев диагностики. Кардиология. 2019;59(6):5-11. DOI: 10.18087/cardio.2019.6.2595.*
 19. Borrelli MJ, Youssef A, Boffa MB, Koschinsky ML. *New Frontiers in Lp(a)-Targeted Therapies. Trends Pharmacol Sci. 2019 Mar;40(3):212-225. DOI: 10.1016/j.tips.2019.01.004.*
 20. Afanasieva OI, Tmojan NA, Klesareva EA, Razova OA, Afanasieva MI, Burdeynaya AL, Saidova MA, Ezhov MV, Pokrovsky SN. *Inflamatio markers in coronary heart disease patients with aortic valve stenosis. Russ J Cardiol. 2018;23(9):17-22. (in Russ.) Афанасьева ОИ, Тмоян НА, Клесарева ЕА, Разова ОА, Афанасьева МИ, Бурдейная АЛ, Саидова МА, Ежов МВ, Покровский СН. Маркёры воспаления у больных хронической ишемической болезнью сердца со стенозом аортального клапана. Российский кардиологический журнал. 2018. 23(9):17-22. <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-9-17-22>.*
 21. Erqou S, Thompson A, Angelantonio ED, Saleheen D, Kaptoge S, Marcovina S, Danesh J. *Apolipoprotein(a) isoforms and the risk of vascular disease: systematic review of 40 studies involving 58,000 participants. J Am Coll Cardiol 2010;55:2160-2167. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.10.080.*
 22. Clarke R, Peden JF, Hopewell JC, Kyriakou T, Goel A, Heath SC, Parish S, Barlera S, Franzosi MG, Rust S, Bennett D, Silveira A, Malarstig A, Green FR, Lathrop M, Gigante B, Leander K, de Faire U, Seedorf U, Hamsten A, Collins R, Watkins H, Farrall M., for the PROCARDIS Consortium. *Genetic Variants Associated with Lp(a) Lipoprotein Level and Coronary Disease. N Engl J Med. 2009;361:2518-2528. DOI: 10.1056/NEJMoa0902604.*
-