

# СВЯЗЬ ВЫСОКОГО УРОВНЯ ЛИПОПРОТЕИДА(a) С ПРОХОДИМОСТЬЮ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ В ТЕЧЕНИЕ ПЕРВОГО ГОДА ПОСЛЕ ЧРЕСКОЖНЫХ КОРОНАРНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ

М.В. Ежов, М.С. Сафарова, Ю.Г. Матчин, Д.И. Соболева, О.И. Афанасьева, С.Н. Покровский  
ФГУ РКНПК Минздрава России, Москва

Контакты: Марат Владиславович Ежов marat\_ezhov@mail.ru

**Цель исследования** — изучение связи высокого уровня липопротеида(a) [Лп(a)] с развитием рестеноза и прогрессированием атеросклероза после выполнения чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца (ИБС).

**Материалы и методы.** Из 502 включенных в исследование больных (средний возраст  $54,7 \pm 8,9$  года) 92 пациента перенесли обычную транслюминальную баллонную коронарную ангиопластику (ТБКА), 270 — ТБКА с имплантацией простых металлических стентов, 140 — стентов с лекарственным покрытием. Наличие стенокардии III–IV функционального класса отмечено у 337 (67%) больных, 234 (47%) — перенесли 1, 171 (34%) —  $\geq 2$  инфарктов миокарда. У всех пациентов определяли концентрации липидов и Лп(a) крови. Рестенозом считали сужение просвета не менее чем на 50% в сегменте, подвергнутом ангиопластике. Прогрессирование коронарного атеросклероза устанавливали в случае появления окклюзий в исходно проходимых сосудах, новых стенозов, а также при увеличении степени сужения просвета сосуда на 10% по крайней мере в одном из стенозов.

**Результаты.** По данным, полученным в ходе выполнения повторной коронароангиографии, признаки рестеноза выявлены у 103 из 243 пациентов. При разделении больных по типу вмешательства установлено, что уровень Лп(a) (медиана; 25–75% квартили) был достоверно выше в группе рестеноза после имплантации металлических стентов (33; 11–62 и 16; 6–39 мг/дл,  $p=0,014$ ) по сравнению с таковым у пациентов, перенесших имплантацию стентами с лекарственным покрытием (23; 10–30 и 20; 6–60 мг/дл,  $p=0,7$ ) и ТБКА (17; 4–48 и 9; 4–36 мг/дл,  $p=0,3$ ). Больные с прогрессированием коронарного атеросклероза различались лишь по уровню Лп(a): 36; 13–62 по сравнению с 12; 4–26 мг/дл у пациентов без прогрессирования,  $p<0,001$ .

**Заключение.** У пациентов с хронической ИБС в течение первого года после ЧКВ обнаружена прямая связь между уровнем Лп(a) и прогрессированием коронарного атеросклероза, а также развитием рестеноза внутри стентов без лекарственного покрытия.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, факторы риска, липопротеид(a), чрескожные коронарные вмешательства, прогрессирование атеросклероза, рестеноз

## ASSOCIATION OF HIGH LIPOPROTEIN(a) LEVELS WITH CORONARY ARTERY PATENCY DURING THE FIRST YEAR AFTER PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTIONS

M.V. Ezhov, M.S. Safarova, Yu.G. Matchin, D.I. Soboleva, O.I. Afanasyeva, S.N. Pokrovsky

Russian Cardiology Research Center, Institut of Clinical Cardiology, Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation, Moscow

**Objective:** to study an association of high lipoprotein(a) [Lp(a)] levels with the development of restenosis and the progression of coronary atherosclerosis after percutaneous coronary interventions (PCI) in patients with chronic coronary heart disease (CHD).

**Subjects and methods.** From 502 enrolled patients (mean age  $54.7 \pm 8.9$  years), 92 underwent routine percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA), 270 had PTCA with the bare metal stent (BMS) being implantation, 140 had PTCA using drug-eluting stents (DES). Functional classes III and IV angina have been registered in 337 (67%) patients; history of one myocardial infarction (MI) was noted in 234 (47%) cases, 171 (34%) had experienced 2 or more MIs. Blood samples for lipid and Lp(a) measurements were taken in all the patients. Restenosis was defined as at least 50% lumen narrowing of the coronary artery segment after angioplasty. Coronary atherosclerosis progression was established in cases of the new occlusion occurring, as well as identifying a 10% decrease in lumen diameter in comparison with baseline angiograms.

**Results.** Repeated coronary angiography revealed the signs of restenosis in 103 of 243 patients. Dividing patients into 3 groups according to the type of intervention demonstrated that the level of Lp(a) (median 25–75% quartiles) was significantly higher in the restenosis group after implantation of BMS (33; 11–62 and 16; 6–39 mg/dl, respectively;  $p=0.014$ ) versus those who had undergone DES implantation (23; 10–30 and 20; 6–60 mg/dl;  $p=0.7$ ) or balloon angioplasty (17; 4–48 and 9; 4–36 mg/dl;  $p=0.3$ ). Patients with progression of coronary atherosclerosis had difference only in Lp(a) levels compared to the group without progression (36; 13–62 versus 12; 4–26 mg/dl,  $p<0.001$ ).

**Conclusion.** During the first year after elective PCI Lp(a) concentration determined the severity of coronary atherosclerosis in non-culprit lesions and associated with the risk of in-stent restenosis after BMS, independently of conventional risk factors.

**Key words:** coronary heart disease, risk factors, lipoprotein(a), percutaneous coronary interventions, progression of atherosclerosis, restenosis

### Введение

В настоящее время липопротеид(а) [Лп(а)] рассматривают как один из новых факторов риска развития атеросклероза. Изучение роли Лп(а) в атеротромбогенезе остается актуальной задачей и предметом пристального внимания в современной кардиологии. За последние годы в различных крупных работах представлены серьезные доказательства связи Лп(а) с ишемической болезнью сердца (ИБС) и увеличением риска развития коронарных осложнений в 1,5–2,0 раза [1–3]. В частице Лп(а) присутствуют липопротеиды низкой плотности (ЛНП) и апобелок апо(а), обладающий структурной гомологией с молекулой плазминогена [4], что позволяет рассматривать Лп(а) как связующее звено между процессами атерогенеза и тромбообразования.

В последнее десятилетие сохраняется неуклонный рост частоты выполнения чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ). Согласно данным крупного ретроспективного анализа ( $n=315\,241$ ) 30-дневная общая смертность после ЧКВ составляет 1% и приблизительно 1 (14,6%) из 7 больных возвращается в госпиталь в течение 30 дней после выписки. Среди этих пациентов показатели общей смертности достигают 3,3% по сравнению с 0,6% в остальной когорте, а частота выполнения повторных вмешательств — 27,5% (ЧКВ — 25,8%, коронарное шунтирование — 1,7%) [5]. Основными причинами развития летальных исходов в течение первого месяца являются хроническая ИБС — 29,2%, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) — 9,6%, болевой синдром в грудной клетке — 6,7%, инфаркт миокарда (ИМ) — 4,7% и нарушения ритма сердца — 4,5% случаев. Это свидетельствует о том, что, несмотря на достижение высокого непосредственного ангиографического успеха процедуры, при дальнейшем наблюдении за больными кардиологам приходится решать множество задач, связанных с течением процесса как в зоне вмешательства, так и в других сегментах коронарных артерий (КА).

Данные о связи уровня Лп(а) с развитием рестеноза после ЧКВ противоречивы: в ряде работ наличие ее установлено [6, 7], тогда как в других, напротив, этой связи не выявлено [8–12]. Работы о роли Лп(а) в прогрессировании атеросклероза в артериях, не подвергнутых вмешательству, единичные [11, 13–16]. В обсервационных исследованиях с осуществлением повторной ангиографии было показано, что высокий уровень Лп(а) ассоциируется как с быстрым (в течение 2 мес) [17], так и с постепенным прогрессированием поражений в коронарном русле. При двухлетнем наблюдении 70 больных было установлено, что уровень Лп(а) существенно выше в подгруппе прогрессирования ( $n=36$ ), чем при отсутствии изменений ( $n=23$ ) или регрессии атеросклеротических бляшек ( $n=11$ ): 32,4; 22,0 и 19,3 мг/дл соответственно,  $p<0,05$ . При высоком уровне Лп(а) относительный риск прогрессирования коронарного атеросклероза оценивают как 2,46 ( $p=0,005$ ): 2,05 — для исходно незначимых стенозов и

3,39 — при выраженном стенозировании артерии [13]. В другом исследовании была изучена динамика роста бляшек в стволе левой КА с помощью повторного внутрисосудистого ультразвукового исследования, проведенного с интервалом  $18\pm 9$  мес. Отмечена позитивная корреляция между концентрацией Лп(а) ( $r=0,58$ ) и изменениями площади бляшки ( $p<0,0001$ ). Больные, у которых был выявлен рост бляшек ( $n=41$ ), имели более высокий уровень Лп(а):  $30\pm 26$  мг/дл по сравнению с  $14\pm 9$  мг/дл у 19 пациентов без прогрессирования заболевания ( $p<0,001$ ) [18].

**Цель исследования** — изучение связи высокого уровня Лп(а) с развитием рестеноза и прогрессированием атеросклероза после выполнения ЧКВ у пациентов с хронической ИБС.

### Материалы и методы

Из 1621 пациента с ИБС, прошедшего стационарное обследование в отделе проблем атеросклероза в период с 1993 по 2008 г. с известным значением Лп(а), 502 (30%) больных перенесли ЧКВ, среди них 426 (85%) мужчин, средний возраст  $54,7\pm 8,9$  года.

В исследование не были включены больные с острым ИМ и нестабильной стенокардией, поражением печени (цирроз, активный гепатит, хронический алкоголизм), выраженной дисфункцией щитовидной железы (содержание тиреотропного гормона  $>2$  границ нормы), хронической почечной недостаточностью и ХСН III–IV функционального класса (ФК).

У всех пациентов проводили сбор анамнестических данных и физикальное обследование с целью выяснения характера течения заболевания (класс стенокардии, перенесенный ИМ) и наличия факторов риска развития атеросклероза (артериальная гипертензия — АГ, курение, отягощенный семейный анамнез по сердечно-сосудистым заболеваниям, сахарный диабет — СД 2-го типа, ожирение, гиперлипидемия).

Определение концентрации общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина (ХС) липопротеидов высокой плотности (ЛВП) в сыворотке крови осуществляли ферментативным колориметрическим методом на анализаторах Hitachi 912 (Roche Diagnostics, Швейцария) и Architect C-8000 (Abbott, США). Содержание ХС ЛНП вычисляли по формуле Фридвальда (1974):  $\text{ХС ЛНП} = \text{ОХС} - \text{ХС ЛВП} - \text{ТГ}/2,2$  (ммоль/л).

Определение концентрации Лп(а) сыворотки крови выполняли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием моноспецифических поликлональных антител барана против Лп(а) человека [19]. Метод не обладал чувствительностью к размеру изоформы апо(а) и был оценен относительно 2 коммерческих наборов для количественного определения Лп(а): Immunozymp Lp(a) (Progen Biotechnik GmbH, Германия) и Tint ELISA Lp(a) (Biopool, Германия). Определение уровня высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ) в сыворотке крови проводили иммуно-

ферментным методом с использованием набора фирмы Cytimmune Sciences (США). Концентрацию фибриногена измеряли фотометрическим методом.

Инвазивные процедуры осуществляли в лаборатории рентгенологии и ангиографии и лаборатории рентген-эндоваскулярных методов лечения НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова. Коронароангиографию (КАГ) проводили для оценки степени поражения коронарного русла и выбора тактики лечения в следующих случаях: а) при положительном результате хотя бы одного из диагностических тестов и низкой толерантности к физической нагрузке или при наличии стенокардии в сочетании с  $\geq 2$  факторами риска развития атеросклероза; б) больным с доказанным диагнозом ИБС (типичная стенокардия III–IV ФК с четким эффектом от приема нитроглицерина); в) при сомнительном результате диагностических исследований для уточнения диагноза и определения трудового прогноза.

Количественный анализ стенозов КА осуществляли с помощью интегрированной компьютерной системы количественного автоматизированного анализа КА (Philips Medical Systems). Гемодинамически значимыми считали сужения КА на  $\geq 50\%$  по диаметру ( $\geq 75\%$  по площади). В соответствии с рекомендациями Американской ассоциации сердца (ААС) [20] учитывали степень уменьшения просвета 15 основных сегментов КА: ствол левой артерии, проксимальные, средние и дистальные сегменты 3 магистральных артерий, септальные, первая и вторая диагональные ветви передней нисходящей артерии (ПНА), артерии тупого края, заднебоковая и задненисходящая артерии.

В плановом порядке выполняли обычную транскатетерную баллонную коронарную ангиопластику (ТБКА) и имплантацию стентов. При осуществлении имплантации использовали баллон-расширяемые стенты: металлические стенты (МС) без лекарственного покрытия и с лекарственным покрытием сиролимусом или паклитакселем (лекарственные стенты — ЛС). Показания и противопоказания к выполнению ТБКА, а также риск вмешательства определяли с использованием критериев ААС [21].

При повторной ангиографии, которую выполняли по медицинским показаниям (развитие рецидива стенокардии и/или появление электрокардиографических критериев положительной нагрузочной пробы), оценивали участок, ранее подвергнутый вмешательству, и другие коронарные сегменты. Критерием наличия рестеноза являлось повторное сужение просвета артерии более чем на  $50\%$  [22]. Прогрессированием коронарного атеросклероза считали ангиографическую картину появления окклюзий в исходно проходимых сосудах, новых стенозов  $>50\%$ , увеличение степени сужения просвета сосуда на  $10\%$  по крайней мере в одном из стенозов  $>50\%$  [17]. Все пациенты, которым планировалось выполнение эндоваскулярных вмешательств, получали аспирин в дозе  $100\text{ мг/сут}$  как до процедуры, так

и после нее, клопидогрел —  $75\text{ мг/сут}$  или тиклопидин в дозе  $500\text{ мг/сут}$  в течение требуемого рекомендациями срока. При выписке больные были проинформированы о необходимости обращения в случае ухудшения состояния (возврат симптомов или учащение приступов стенокардии, появление признаков недостаточности кровообращения и др.). Для определения течения заболевания проводили письменное и телефонное анкетирование пациентов, приглашали их на плановые визиты в клинику, а также анализировали истории болезни при повторной госпитализации. Учитывали прием статинов, нитратов,  $\beta$ -блокаторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), антагонистов кальция и антиагрегантов.

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью пакета прикладных статистических программ Statistica 6.0. При описании количественных показателей с нормальным распределением приводили среднее значение ( $M$ ) и стандартное отклонение ( $SD$ ). Уровень Лп(а) ввиду ненормальности распределения представляли в виде медианы ( $25\text{--}75\%$  квартили). При сравнении показателей 2 групп использовали критерий  $t$  Стьюдента или Вилкоксона. Для сравнения частотных данных в группах применяли критерий  $\chi^2$  и точный тест Фишера.

### Результаты

Из включенных в исследование пациентов с ИБС ( $n=1621$ ) ЧКВ перенесли  $502\text{ (31\%)}$  человека (средний возраст  $54,7 \pm 8,9$  года,  $15\%$  женщин):  $92$  — обычную ТБКА,  $270$  — ТБКА с имплантацией МС,  $140$  — с имплантацией ЛС. Развитие стенокардии III–IV ФК зарегистрировано в  $337\text{ (67\%)}$  случаях,  $234\text{ (47\%)}$  больных перенесли  $1$ ,  $171\text{ (34\%)}$  —  $\geq 2$  ИМ. Изолированное вмешательство на ПНА выполнено у  $250\text{ (50\%)}$ , огибающей артерии (ОА) —  $70\text{ (14\%)}$ , правой КА (ПКА) —  $93\text{ (19\%)}$ , на 2 сегментах (артериях) —  $82\text{ (16\%)}$ , на 3 артериях —  $7\text{ (1\%)}$  пациентов. Число безуспешных вмешательств составило  $9\text{ (2\%)}$ , осложненных перипроцедурным ИМ —  $2\text{ (0,4\%)}$ . Повторная КАГ в течение  $9 \pm 3$  мес после ЧКВ была выполнена у  $243\text{ (48\%)}$  больных.

По данным, полученным в ходе проведения повторной КАГ, признаки рестеноза выявлены у  $103$  из  $243$  пациентов (табл. 1). По большинству показателей существенных различий между группами не отмечено. Наблюдалась тенденция к более высокому уровню Лп(а) у больных с признаками развития рестеноза ( $p=0,12$ ).

В зависимости от типа вмешательства больные были разделены на подгруппы: А — обычная ТБКА ( $19$  из  $45$  пациентов с рестенозом); Б — ТБКА с имплантацией МС ( $71$  из  $145$ ); В — ТБКА с имплантацией ЛС ( $13$  из  $53$ ). Уровень Лп(а) был достоверно выше в группе рестеноза после ТБКА с имплантацией простых МС ( $33$ ;  $11\text{--}62$  и  $16$ ;  $6\text{--}39\text{ мг/дл}$ ,  $p=0,014$ ) по сравнению с таковым у пациентов, перенесших имплантацию ЛС ( $23$ ;  $10\text{--}30$  и  $20$ ;  $6\text{--}60\text{ мг/дл}$ ,  $p=0,7$ ) и обычную ТБКА ( $17$ ;  $4\text{--}48$  и  $9$ ;  $4\text{--}36\text{ мг/дл}$ ,  $p=0,3$ ). По другим показателям

Таблица 1. Характеристика больных в зависимости от наличия рестеноза

| Показатель                  | Рестеноз       |                 | p     |
|-----------------------------|----------------|-----------------|-------|
|                             | нет<br>(n=140) | есть<br>(n=103) |       |
| Возраст, годы               | 55,2±8,9       | 52,8±8,5        | <0,05 |
| АГ, n (%)                   | 94 (67)        | 72 (70)         | >0,1  |
| Курение в настоящем, n (%)  | 45 (32)        | 38 (37)         | >0,1  |
| Ожирение, n (%)             | 39 (28)        | 29 (28)         | >0,1  |
| Семейный анамнез ИБС, n (%) | 59 (42)        | 37 (36)         | >0,1  |
| СД 2-го типа, n (%)         | 22 (16)        | 13 (12)         | >0,1  |
| Гиперлипидемия, n (%)       | 56 (72)        | 50 (74)         | >0,1  |
| ФК III–IV, n (%)            | 95 (68)        | 72 (70)         | >0,1  |
| Лп(а), мг/дл                | 16; 6–43       | 24; 8–56        | >0,1  |
| Лп(а) > 30 мг/дл, n (%)     | 54 (39)        | 48 (47)         | >0,1  |
| ОХС, ммоль/л                | 6,2±1,4        | 6,2±1,4         | >0,1  |
| ТГ, ммоль/л                 | 2,4±1,3        | 2,6±1,4         | >0,1  |
| ХС ЛВП, ммоль/л             | 1,2±0,3        | 1,1±0,3         | >0,1  |
| ХС ЛНП, ммоль/л             | 4,5±1,4        | 4,5±1,2         | >0,1  |
| Фибриноген, г/л             | 3,2±0,8        | 3,2±0,6         | >0,1  |
| вчСРБ, мг/л                 | 3,9±3,5        | 3,9±3,6         | >0,1  |

(частота основных факторов риска, концентрация липидов крови, вчСРБ и фибриногена) также не выявлено достоверных отличий между группами с наличием рестеноза и без такового вне зависимости от типа эндоваскулярного лечения. При анализе принимаемой терапии установлено, что в общей группе больных с признаками рестеноза статины принимали существенно реже, различий по другим группам препаратов не было (табл. 2).

По результатам, полученным в ходе выполнения повторной КАГ, также были сформированы 2 группы: с прогрессированием и без прогрессирования атеросклероза в сегментах, не подвергшихся ангиопластике. Группы различались лишь по уровню Лп(а): 36; 13–62 и 12; 4–26 мг/дл соответственно,  $p<0,001$ ). У 58% пациентов с прогрессированием поражений в КА выявлен высокий уровень Лп(а). В группе с прогрессированием коронарного атеросклероза было существенно меньше пациентов с СД. Различий по другим факторам риска и основной медикаментозной терапии между группами не зарегистрировано (табл. 3, 4).

Таблица 2. Рестеноз после ЧКВ и медикаментозное лечение

| Группа препаратов   | Рестеноз       |                | p     |
|---------------------|----------------|----------------|-------|
|                     | нет<br>(n=135) | есть<br>(n=99) |       |
| Статины             | 105 (75)       | 55 (55)        | <0,05 |
| β-блокаторы         | 117 (87)       | 84 (84)        | >0,1  |
| Ингибиторы АПФ      | 78 (58)        | 45 (45)        | >0,1  |
| Аспирин             | 127 (94)       | 95 (95)        | >0,1  |
| Антагонисты кальция | 24 (21)        | 11 (11)        | >0,1  |
| Нитраты             | 72 (41)        | 40 (40)        | >0,1  |

**Примечание.** Здесь и в табл. 4 представлено число больных (в скобках – процент).

### Обсуждение

Нами продемонстрировано, что по результатам повторного ангиографического исследования, выполнен-

Таблица 3. Характеристика больных в зависимости от прогрессирования коронарного атеросклероза

| Показатель                  | Прогрессирование |                 | p      |
|-----------------------------|------------------|-----------------|--------|
|                             | нет<br>(n=88)    | есть<br>(n=120) |        |
| Возраст, годы               | 54,2±8,0         | 53,5±8,8        | >0,1   |
| АГ, n (%)                   | 65 (74)          | 75 (63)         | >0,1   |
| Курение в настоящем, n (%)  | 27 (31)          | 49 (41)         | >0,1   |
| Ожирение, n (%)             | 28 (32)          | 33 (28)         | >0,1   |
| Семейный анамнез ИБС, n (%) | 36 (41)          | 48 (40)         | >0,1   |
| СД 2-го типа, n (%)         | 20 (23)          | 9 (8)           | <0,01  |
| Гиперлипидемия, n (%)       | 63 (72)          | 86 (72)         | >0,1   |
| Лп(а), мг/дл                | 12; 4–26         | 36; 13–62       | <0,001 |
| Лп(а) > 30 мг/дл, n (%)     | 20 (23)          | 70 (58)         | <0,001 |
| ОХС, ммоль/л                | 6,2±1,4          | 6,4±1,4         | >0,1   |
| ТГ, ммоль/л                 | 2,5±1,5          | 2,6±1,4         | >0,1   |
| ХС ЛВП, ммоль/л             | 1,1±0,3          | 1,2±0,3         | >0,1   |
| ХС ЛНП, ммоль/л             | 4,6±1,2          | 4,7±1,6         | >0,1   |
| Фибриноген, г/л             | 3,3±0,7          | 3,1±0,7         | >0,1   |
| вчСРБ, мг/л                 | 3,4±3,2          | 4,3±3,6         | >0,1   |

ного при наличии клинических показаний, существует прямая связь между уровнем Лп(а) и прогрессированием атеросклероза в КА, не подвергнутых вмешательству. В общей группе больных концентрация Лп(а) не была связана с развитием рестеноза, однако необходимо отметить, что статистически значимые различия были получены в группе пациентов, перенесших коронарную ангиопластику с имплантацией стентов без лекарственного покрытия.

Больные начали включаться в наше исследование в «достентовую эру». Позднее большей части ( $n=240$ ) из них была выполнена имплантация МС, и в течение первого года 145 пациентам проведена контрольная КАГ по показаниям (наличие симптомов или преходящей ишемии миокарда): в 71 (49%) случае выявлены признаки рестеноза внутри стента. Из оцениваемых факторов риска достоверная связь с наличием рестеноза в данной подгруппе была показана для концентрации Лп(а). Наши данные согласуются с результатами одного исследования. Спустя год после выполнения имплантации стента рестеноз, по данным повторной КАГ, обнаружили у 38 (35%) из 109 пациентов. Концентрация Лп(а) в группе рестеноза ( $30,5 \pm 23,9$  мг/дл) была достоверно выше, чем в группе без него —  $16,9 \pm 11,1$  мг/дл ( $p < 0,01$ ), тогда как значения других липидов были сопоставимыми [7]. В других исследованиях связи между уровнем Лп(а) и наличием рестеноза после имплантации МС не установлено [9, 11, 12]. В Германии при наблюдении в течение года 2223 больных, перенесших успешную имплантацию МС, связи уровня Лп(а) с развитием тромбоза и рестеноза стентов (частота возникновения рестеноза — 33%) не отмечено. Частота развития клинических событий не отличалась в группах с высоким и нормальным уровнем Лп(а): 27 и 25,2% соответственно ( $p = 0,45$ ), однако необходимо отметить, что большая часть событий была обусловлена осуществлением повторной реваскуляризации по поводу рестеноза, а число смертельных исходов и случаев ИМ было незначительным (около 4% в каждой из групп) [10]. Согласно имеющимся данным, Лп(а) начинает проявлять свое негативное действие за счет прогрессирования и дестабилизации атеросклеротических поражений КА. Установленная нами связь с развитием рестеноза после имплантации МС получена при ретроспективном анализе, тогда как при проспективном наблюдении не отмечено вклада событий, обусловленных рестенозированием, в общий прогноз больных, подвергшихся ЧКВ.

Нами не выявлено связи между уровнем Лп(а) и развитием рестеноза у больных, перенесших обычную ТБКА или имплантацию ЛС. В ряде других исследований также не обнаружено связи высокого уровня Лп(а) с возникновением рестеноза после выполнения баллонной ангиопластики [8, 23]. В настоящее время данные по развитию рестеноза после ТБКА утратили свою актуальность, так как стандартом интервенционного лечения является коронарное стентирование.

Нами не обнаружено работ, посвященных изучению роли Лп(а) в развитии рестеноза после имплантации ЛС. Тем не менее с учетом экспериментальных данных о том, что Лп(а) способствует пролиферации гладкомышечных клеток сосудистой стенки [24], можно предположить, что патогенное действие Лп(а) в зоне вмешательства нивелируется постепенным высвобождением антипролиферативного средства, нанесенного на стент. Однако в связи с нерешенностью проблемы тромбозов ЛС и с участием частицы Лп(а) в каскаде фибринолитических реакций необходимо проведение дальнейших исследований у данной категории больных.

Возможными патогенными механизмами Лп(а) в процессах атерогенеза и рестенозирования могут быть следующие: 1) подавление активации трансформирующего фактора роста  $\beta$ , увеличение экспрессии адгезивных молекул, потенцирование продукции моноцитарного хемотаксического белка, способствующее росту атеросклеротических бляшек посредством ускорения пролиферации гладкомышечных клеток и их миграции к эндотелиоцитам [25]; 2) подавление связывания плазминогена с поверхностью эндотелиоцитов и снижение активности тканевого активатора плазминогена; 3) повышение активности ингибитора активатора плазминогена-1, приводящее к развитию атеротромбоза [26].

На сегодняшний день существует лишь одно исследование, посвященное попытке снижения уровня Лп(а) у больных, перенесших ТБКА, с целью профилактики рестеноза — Low-Density Lipoprotein Apheresis Angioplasty Restenosis Trial (L-ART) [27]. В группах пациентов без вмешательств после ТБКА и с изолированным применением ЛНП-афереза частота развития рестеноза составила 38 и 37% соответственно. В группе больных, подвергшихся за 2 дня до и через 5 дней после выполнения ТБКА ЛНП-аферезу в сочетании с терапией никотиновой кислотой и правастатином, удалось добиться существенного снижения концентрации ХС ЛНП и Лп(а). При уменьшении содержания Лп(а) более чем на 50% частота возникновения рестеноза составила 21%, а в подгруппе больных с уровнем Лп(а)  $> 30$  мг/дл — 12%. В случае снижения концентрации Лп(а) менее чем на 50% данный показатель был равен 50%.

Нами было показано, что у больных, перенесших ЧКВ, прогрессирование коронарного атеросклероза ассоциируется с высоким уровнем Лп(а). Оценку динамики коронарного атеросклероза в участках, не подвергнутых вмешательству, проводили в немногочисленных исследованиях [11, 13–16]. Результаты нашего исследования согласуются с работой японских авторов: спустя 9 мес после выполнения ТБКА ( $n=51$ ) или стентирования ( $n=79$ ) прогрессирование поражений было отмечено у 66% пациентов с уровнем Лп(а)  $> 30$  мг/дл по сравнению с 29% больных, имевших концентрацию Лп(а)  $< 30$  мг/дл ( $p < 0,01$ ) [16]. В упомянутых работах, так же как и в нашем исследовании, не выявлено корреляции между ускорен-

ным прогрессированием коронарного атеросклероза и другими факторами риска. У 37 больных спустя 6 мес после успешно выполненной ТБКА при осуществлении повторной КАГ обнаружена связь уровня Лп(а) с прогрессией коронарного атеросклероза, которую оценивали как разницу минимального диаметра сосуда исходно и по окончании наблюдения [15]. В крупном исследовании с участием 483 пациентов, наблюдавшихся в течение 3 лет после выполнения у них успешного стентирования, было продемонстрировано, что уровень Лп(а) >25 мг/дл значимо связан с возвратом клинических симптомов и прогрессированием атеросклероза до значимого поражения [11].

### Заключение

Установлено, что особенности строения Лп(а) обуславливают участие его в процессах атеротромбоза. Основным результатом нашей работы является доказательство наличия прямой связи высокого уровня Лп(а) с прогрессированием атеросклеротического поражения в течение первого года после ЧКВ в сосудах, не подвергавшихся механическому воздействию. Следует отметить значимость определения концентрации Лп(а) у больных, которым планируется выполнение ЧКВ, что может внести дополнительный вклад в оценку риска развития последующих коронарных осложнений.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Kamstrup P.R., Benn M., Tybjaerg-Hansen A., Nordestgaard B.G. Extreme lipoprotein(a) levels and risk of myocardial infarction in the general population. The Copenhagen City Heart Study. *Circulation* 2008;117:176–84.
2. Clarke R., Peden J.F., Hopewell J.C., et al; PROCARDIS Consortium. Genetic variants associated with Lp(a) lipoprotein level and coronary disease. *N Engl J Med* 2009;361(26):2518–28.
3. Erqou S., Thompson A., Di Angelantonio E., et al. Apolipoprotein(a) isoforms and the risk of vascular disease: systematic review of 40 studies involving 58,000 participants. *J Am Coll Cardiol* 2010;55(19):2160–7.
4. MacLean J.W., Tomlinson J.E., Kuang W.J., et al. cDNA Sequence of human apolipoprotein(a) is homologous to plasminogen. *Nature* 1987;330:132–7.
5. Curtis J.P., Schreiner G., Wang Y., et al. All-cause readmission and repeat revascularization after percutaneous coronary intervention in a cohort of medicare patients. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:903–7.
6. Desmarais R.L., Sarembock I.J., Ayers C.R., et al. Elevated serum Lp(a) is a risk factor for clinical recurrence after coronary balloon angioplasty. *Circulation* 1995;91:1403–9.
7. Kamitani T., Taniguchi T., Miyai N., et al. Association between plasma lipoprotein(a) concentration and restenosis after stent implantation. *Circ J* 2005;69:644–9.
8. Alai P., Hoffman C.J., Korlipara G., et al. Lipoprotein(a) level does not predict restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:1281–6.
9. Ribichini F., Steffenino G., Dellavalle A., et al. Plasma lipoprotein(a) is not a predictor for restenosis after elective high-pressure coronary stenting. *Circulation* 1998;98:1172–7.
10. Wehinger A., Kastrati A., Elezi S., et al. Lipoprotein (a) and coronary thrombosis and restenosis after stent placement. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1005–12.
11. Zairis M.N., Ambrose J.A., Manousakis S.J., et al. The impact of plasma levels of C-reactive protein, lipoprotein (a) and homocysteine on the long-term prognosis after successful coronary stenting: The Global Evaluation of New Events and Restenosis After Stent Implantation Study. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1375–82.
12. Gazzaruso C., Garzaniti A., Falcone C., et al. Restenosis after intracoronary stent placement: can apolipoprotein(a) polymorphism play a role? *Int J Cardiol* 2003;87:91–8.
13. Matsumoto Y., Daida H., Watanabe Y., et al. High level of lipoprotein(a) is a strong predictor for progression of coronary artery disease. *J Atheroscler Thromb* 1998;5:47–53.
14. Igarashi Y., Aizawa Y., Satoh T., et al. Predictors of adverse long-term outcome in acute myocardial infarction patients undergoing primary percutaneous transluminal coronary angioplasty: with special reference to the admission concentration of lipoprotein(a). *Circ J* 2003;67:605–11.
15. Uchida T., Inoue T., Kamishirado H., et al. Prediction of short-term progression or regression of atherosclerotic coronary artery disease by lipoprotein(a): a quantitative coronary angiographic study. *Angiology* 2003;54:641–6.
16. Morita Y., Himeno H., Yakuwa H., Usui T. Serum lipoprotein(a) level and clinical coronary stenosis progression in patients with myocardial infarction: re-revascularization rate is high in patients with high-Lp(a). *Circ J* 2006;70:156–62.
17. Terres W., Tatsis E., Pfälzer B., et al. Rapid angiographic progression of coronary heart disease in patients with elevated lipoprotein(a). *Circulation* 1995;91:948–50.
18. Hartmann M., von Birgelen C., Mintz G., et al. Relation between lipoprotein(a) and fibrinogen and serial intravascular ultrasound plaque progression in left main coronary arteries. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:446–52.
19. Афанасьева О.И., Адамова И.Ю., Беневоленская Г.Ф., Покровский С.Н. Иммуноферментный метод определения липопропротеида(а). *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины* 1995;4:398–401.
20. Austen G.W., Edwards J.E., Frye R.L., et al. A reporting system on patients evaluated for coronary heart disease. *Circulation* 1975;51:5–40.
21. Smith S.C. Jr., Dove J.T., Jacobs A.K., et al. ACC/AHA Guidelines for percutaneous coronary intervention (revision of the 1993 PTCA Guidelines) — executive summary. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1993 Guidelines for Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty) endorsed by the Society for Cardiac Angiography and Interventions. *Circulation* 2001;103:3019–41.
22. Beatt K., Serruys P., Rensing B., Hugenoltz P. Restenosis after coronary angioplasty: New standard of clinical studies. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:491–8.
23. Lloyd G.W., Jackson G., Foley D.P., et al. The influence of plasma lipoprotein(a) on angiographic restenosis and coronary events in patients undergoing planned coronary balloon angioplasty. Ancillary analysis of the Fluvastatin Angioplasty Restenosis (FLARE) trial. *Atherosclerosis* 2001;158:445–54.
24. Grainger D.J., Kemp P.R., Liu A.C., et al. Activation of transforming growth factor-β is inhibited in transgenic apolipoprotein(a) mice. *Nature* 1994;370:460–2.
25. Lawn R.M., Pearle A.D., Kunz L.L., et al. Feedback mechanism of focal vascular lesion formation in transgenic apolipoprotein(a) mice. *J Biol Chem* 1996;271:31367–71.
26. Etingin O.R., Hajjar D.P., Hajjar K.A., et al. Lipoprotein(a) regulates plasminogen activator inhibitor-1 expression in endothelial cells. A potential mechanism in thrombogenesis. *J Biol Chem* 1991;266:2459–65.
27. Daida H., Lee Y.J., Yokoi H., et al. Prevention of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA) by reducing lipoprotein(a) levels with low-density lipoprotein apheresis. Low-Density Lipoprotein Apheresis Angioplasty Restenosis Trial (L-ART) Group. *Am J Cardiol* 1994;73:1037–40.