

Связь различных показателей липидного спектра с ранним развитием ишемической болезни сердца у мужчин

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

Цель. Оценить взаимосвязь между ранней манифестацией ишемической болезни сердца (ИБС) с различными показателями липидного спектра.

Материал и методы. В продольное исследование с ретроспективным сбором данных были включены 166 мужчин в возрасте 57±9 лет с ИБС, которая дебютировала до 55 лет. Контрольную группу составили 62 мужчины (60±8 лет), не имевшие ИБС и стенозирующего атеросклероза в коронарном и периферических бассейнах. Для всех больных группы исследования были собраны данные о показателях липидного спектра: общий холестерин (ОХС), холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП), холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП), холестерин, не связанный с липопротеидами высокой плотности (ХС нелВП), и концентрация липопротеида(а) (Лп(а)) на момент манифестации ИБС; пациентам контрольной группы — на первом визите в Институт клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова. Соответствующие показатели были измерены в плазме крови в момент включения в исследование у всех пациентов. Дополнительно был рассчитан уровень скорректированного ХС ЛНП (ХС ЛНП_{корр}), учитывающего холестерин, входящий в состав частицы Лп(а). Диагноз гиперхолестеринемии выставлялся при исходно выявленном уровне ОХС >5 ммоль/л и/или ХС ЛНП >3,0 ммоль/л и/или холестерина, ХС нелВП >3,8 ммоль/л, гиперлипопротеидемии(а) (гиперЛп(а)) — при уровне Лп(а) >30 мг/дл.

Результаты. Нарушения липидного обмена достоверно чаще встречались в группе пациентов с ранней ИБС по сравнению с контрольной группой. Концентрация Лп(а) ≥30 мг/дл наряду с повышенными уровнями ХС нелВП или ХС ЛНП_{корр} ассоциировались с ранним развитием ИБС вне зависимости от наследственности и курения в общей когорте обследованных мужчин. Анализ кривых выживаемости Каплана-Мейера продемонстрировал, что любые формы нарушения липидного обмена ассоциировались с увеличением риска развития ранней ИБС. Кроме того, пациенты с изолированно повышенной концентрацией Лп(а) доживали до манифестации ИБС на 8 лет раньше — 47 vs 55 лет, $p < 0,02$. Вероятность ранней ИБС была максимальной при сочетании повышенного уровня ХС нелВП и гиперЛп(а) — коэффициент рисков 2,91 (95% ДИ 1,96–4,33), $p < 0,0001$.

Заключение. ГиперЛп(а) является независимым фактором раннего развития ИБС даже на фоне нормолипидемии, что подтверждает необходимость рутинного измерения Лп(а) в клинической практике.

Ключевые слова: липопротеид(а), ишемическая болезнь сердца, гиперлипидемия.

Отношения и деятельность: нет.

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е. И. Чазова Минздрава России, Москва, Россия.

Тюрина А. В.* — аспирант отдела проблем атеросклероза НИИ клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова, ORCID: 0000-0003-3505-2487, Афанасьева О. И. — д.б.н., в.н.с. лаборатории проблем атеросклероза НИИ экспериментальной кардиологии, ORCID: 0000-0001-8909-8662, Клесарева Е. А. — к.т.н., н.с. лаборатории проблем атеросклероза НИИ экспериментальной кардиологии, ORCID: 0000-0002-0682-8699, Тмоян Н. А. — к.м.н., н.с. лаборатории нарушений липидного обмена НИИ клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова, ORCID: 0000-0002-3617-9343, Разова О. А. — н.с. лаборатории проблем атеросклероза НИИ экспериментальной кардиологии, ORCID: 0000-0002-1132-2529, Ежов М. В. — д.м.н., г.н.с., руководитель лаборатории нарушений липидного обмена НИИ клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова, ORCID: 0000-0002-1518-6552, Покровский С. Н. — профессор, д.б.н., г.н.с., и.о. руководителя лаборатории проблем атеросклероза НИИ экспериментальной кардиологии, ORCID: 0000-0001-5944-6427.

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

гиперЛп(а) — гиперлипопротеидемия(а), ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, Лп(а) — липопротеид(а), ОХС — общий холестерин, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ХС ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС ЛНП_{корр} — холестерин липопротеидов низкой плотности, скорректированный по уровню холестерина, входящего в состав Лп(а), ХС нелВП — холестерин, не связанный с липопротеидами высокой плотности.

Рукопись получена 13.05.2022

Рецензия получена 16.05.2022

Принята к публикации 29.05.2022



Для цитирования: Тюрина А. В., Афанасьева О. И., Клесарева Е. А., Тмоян Н. А., Разова О. А., Ежов М. В., Покровский С. Н. Связь различных показателей липидного спектра с ранним развитием ишемической болезни сердца у мужчин. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(6):5058. doi:10.15829/1560-4071-2022-5058. EDN NEIUGG

Association of various lipid parameters with premature coronary artery disease in men

Tyurina A. V., Afanas'eva O. I., Klesareva E. A., Tmoyan N. A., Razova O. A., Ezhov M. V., Pokrovsky S. N.

Aim. To assess the relationship between premature coronary artery disease (CAD) and various lipid parameters.

Material and methods. This retrospective longitudinal study included 166 men aged 57±9 years with coronary CAD with onset before age of 55. The control group consisted of 62 men (60±8 years old) who did not have CAD and peripheral arterial disease. In all patients, data on following lipid profile parameters were collected: total cholesterol (TC), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), non-high-density lipoprotein cholesterol (non-HDL-C) and lipoprotein(a) (Lp(a)) at the time of CAD onset, while in control group patients — at the first visit to the A. L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology. These indicators were measured in blood plasma at the time

of enrollment in all patients. In addition, the concentration of LDL-C corrected for Lp(a)-cholesterol (LDL-Ccorr) was calculated. Hypercholesterolemia was diagnosed with an initial level of TC >5 mmol/l, or LDL-C ≥3,0 mmol/l, or non-HDL-C ≥3,8 mmol/l, while hyperlipoproteinemia(a) (HLP(a)) — at the level of Lp(a) ≥30 mg/dl.

Results. Lipid metabolism disorders were significantly more common in patients with premature CAD compared to the control group. Lp(a) concentration ≥30 mg/dl, along with elevated levels of non-HDL-C or LDL-Ccorr, were associated with premature CAD, regardless of heredity and smoking, in the general cohort of examined men. Kaplan-Meier survival analysis showed that any type of lipid metabolism disorder was associated with an increased risk of premature CAD.

In addition, patients with isolated elevated Lp(a) concentrations lived to the CAD onset 8 years earlier — 47 vs 55 years, $p < 0,02$. The probability of premature CAD was maximum when the elevated level of non-HDL-C and HLP(a) was combined (hazard ratio, 2,91 (95% CI 1,96-4,33), $p < 0,0001$).

Conclusion. HLP(a) is an independent factor of premature CAD, even with normolipidemia, which confirms the need for routine measurement of Lp(a) in clinical practice.

Keywords: lipoprotein(a), coronary artery disease, hyperlipidemia.

Relationships and Activities: none.

E. I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia.

Tyurina A. V.* ORCID: 0000-0003-3505-2487, Afanas'eva O. I. ORCID: 0000-0001-8909-8662, Klesareva E. A. ORCID: 0000-0002-0682-8699, Tmoyan N. A. ORCID: 0000-0002-3617-9343, Razova O. A. ORCID: 0000-0002-1132-2529, Ezhov M. V. ORCID: 0000-0002-1518-6552, Pokrovsky S. N. ORCID: 0000-0001-5944-6427.

*Corresponding author: alex.tyurina.cardio@yandex.ru

Received: 13.05.2022 **Revision Received:** 16.05.2022 **Accepted:** 29.05.2022

For citation: Tyurina A. V., Afanas'eva O. I., Klesareva E. A., Tmoyan N. A., Razova O. A., Ezhov M. V., Pokrovsky S. N. Association of various lipid parameters with premature coronary artery disease in men. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(6):5058. doi:10.15829/1560-4071-2022-5058. EDN NEIUGG

Согласно “липидной гипотезе”, нарушение липидного обмена является фактором риска развития атеросклероза и ишемической болезни сердца (ИБС). Недооценка значимости дислипидемии на популяционном и индивидуальном уровне приводит впоследствии к крайне высокому уровню сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Раннее развитие ИБС может быть связано с различными факторами риска и, скорее всего, с сочетанием нескольких факторов, но участие липопротеидов в развитии атеросклероза является неоспоримым фактом. В настоящее время в мире проблемам диагностики и лечения различных форм дислипидемии уделяется большое внимание, однако становится очевидно, что ставшего рутинным определения таких показателей, как общий холестерин (ОХС) и холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП), недостаточно. Повышенная концентрация липопротеида(a) (Лп(a)) или гиперлипопротеидемия(a) (гиперЛп(a)) связана с развитием атеротромбогенного атеросклероза в различных сосудистых бассейнах и широким спектром сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [1-6]. Кроме того, все более очевидна необходимость оценивать вклад концентрации Лп(a) при постановке диагноза семейной гиперхолестеринемии [7]. Выяснение значимости различных липидных показателей, отражающих разные формы нарушений липидного обмена, в развитии ССЗ является важной клинико-биологической задачей. Цель исследования — оценить взаимосвязь между ранней манифестацией ИБС и исходными рутинными и новыми показателями липидного спектра.

Материал и методы

В продольное исследование с ретроспективным сбором данных были включены 228 мужчин в возрасте 58 ± 9 лет, наблюдавшихся в ФГБУ НМИЦ кардиологии им. акад. Е. И. Чазова Минздрава России, из них основную группу составили 166 пациентов, имевших в анамнезе раннюю (до 55 лет) манифестацию ИБС [8]. Критериями включения были вы-

явленный стенозирующий ($\geq 50\%$) атеросклероз одной или нескольких коронарных артерий по данным первичной коронарной ангиографии; верифицированная ишемия миокарда или наличие в анамнезе данных о реваскуляризации миокарда или перенесенном инфаркте миокарда, подтвержденном документально. Контрольную группу составили 62 мужчины, не имевшие ИБС, что было определено как отсутствие стенозирующего атеросклероза по данным коронарной ангиографии или преходящей ишемии миокарда при нагрузочном тестировании. Из исследования исключались следующие категории лиц: пациенты с хронической почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации < 30 мл/мин/1,73 м², рассчитанная по формуле СКД-ЕПІ), злокачественными новообразованиями, аутоиммунными заболеваниями, носители вируса иммунодефицита человека, гепатита В и С.

Исследование было выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации о правах человека. Протокол исследования был одобрен Независимым этическим комитетом клинических исследований ФГБУ “НМИЦ кардиологии” Минздрава России, протокол № 251 от 25.11.2019г. Перед включением в исследование у всех пациентов было получено письменное информированное согласие.

Всем пациентам исходно измеряли липиды крови, уровень Лп(a) методом твердофазного иммуноферментного анализа [9]. Ретроспективно для всех больных группы ИБС были собраны данные о показателях липидного спектра и концентрации Лп(a) на момент манифестации ИБС, пациентам контрольной группы — на первом визите в нашу клинику. Медиана периода наблюдения за пациентами основной группы составила 11,5 лет, контрольной — 5 лет (рис. 1).

ХС ЛНП был рассчитан по формуле Мартина-Хопкинса, уровень скорректированного ХС ЛНП (ХС ЛНП_{корр}), учитывающего холестерин, входящий в состав Лп(a), рассчитывали по формуле Dahlen: $\text{ХС ЛНП}_{\text{корр}} = \text{ХС ЛНП} - 0,3 \times \text{Лп(a)}/38,7$ [10].

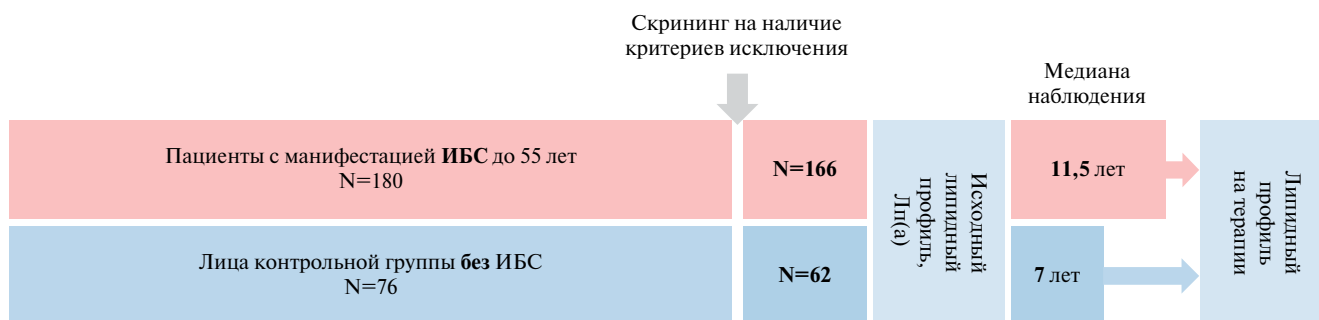


Рис. 1. Дизайн исследования.

Сокращения: ИБС — ишемическая болезнь сердца, Лп(а) — липопротеид(а).

Таблица 1

Общая характеристика мужчин, включенных в исследование

Показатель	Группа ранней ИБС N=166	Контрольная группа N=62	p
Возраст, лет	57,6±8,9	60,4±8,6	0,8
Возраст манифестации ИБС	45,8±6,4	-	
Индекс массы тела, кг/м ²	29,8±5,3	29,1±4,6	0,2
Ожирение	81 (48,8)	25 (40,3)	0,3
Гипертоническая болезнь	140 (84,3)	38 (61,3)	<0,001
Курение	117 (70,5)	34 (54,8)	<0,05
Наследственность	51 (30,7)	14 (22,6)	0,2
Сахарный диабет 2 типа	49 (29,5)	9 (14,5)	0,02
Нестенозирующий атеросклероз сонных артерий	156 (94,0)	36 (58,1)	<0,0001
Атеросклероз артерий нижних конечностей	46 (27,7)	0	<0,0001
Терапия статинами	152 (91,6)	17 (27,4)	<0,0001
Антитромботическая терапия	129 (77,7)	8 (12,9)	<0,0001
Мультифокальный атеросклероз	66 (39,8)	0	<0,0001

Сокращение: ИБС — ишемическая болезнь сердца.

Таблица 2

Показатели липидного спектра

Концентрация липидов (ммоль/л)	Ранняя ИБС (N=166)		Контрольная группа (N=62)	
	Исходно	При включении	Исходно	При включении
ОХС	5,72 [4,9-7,2]*	4,0 [3,9-4,3]*	5,17 [4,6-6,2]	5,0 [4,7-5,6]
Триглицериды	1,5 [1,4-1,6]	1,5 [1,3-1,6]	1,5 [1,3-1,7]	1,5 [1,3-1,8]
ХС ЛВП	1,07 [1,0-1,1]*	1,1 [1,0-1,13]*	1,2 [1,1-1,4]	1,21 [1,1-1,36]
ХС ЛНП	3,9 [3,6-4,3]*	2,3 [2,13-2,50]	3,2 [2,6-4,0]	2,9 [2,6-3,3]
ХС ЛНП _{корр}	3,5 [3,3-3,8]*	1,84 [1,7-2,0]*	3,0 [2,7-3,4]	2,8 [2,5-3,3]
ХС неЛВП	4,7 [4,3-5,0]*	2,94 [2,7-3,2]*	3,9 [3,6-4,3]	3,6 [3,2-4,0]
Лп(а), мг/дл	33,5 [10,6-81,0]*	34 [11,0-81,0]*	12 [8,0-17,0]	12,4 [8,2-17,0]

Примечание: здесь и далее данные представлены в виде медианы [интерквартильный интервал] — для показателей, не имеющих нормального распределения. * — p<0,001 относительно контрольной группы в каждый из двух визитов.

Сокращения: Лп(а) — липопротеид(а), ОХС — общий холестерин, ХС ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС ЛНП_{корр} — скорректированный холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС неЛВП — холестерин, не связанный с липопротеидами высокой плотности.

Показатель холестерина всех атерогенных классов липопротеидов, включая ремнанты липопротеидов (ХС неЛВП), рассчитывали по формуле: ХС неЛВП = ОХС — ХС ЛВП.

В соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов [11], диагноз гиперхолестери-

немии выставлялся при исходно выявленном уровне ОХС >5 ммоль/л и/или ХС ЛНП >3,0 ммоль/л и/или ХС неЛВП >3,8 ммоль/л, гиперЛп(а) — при уровне Лп(а) ≥30 мг/дл.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета статистических программ

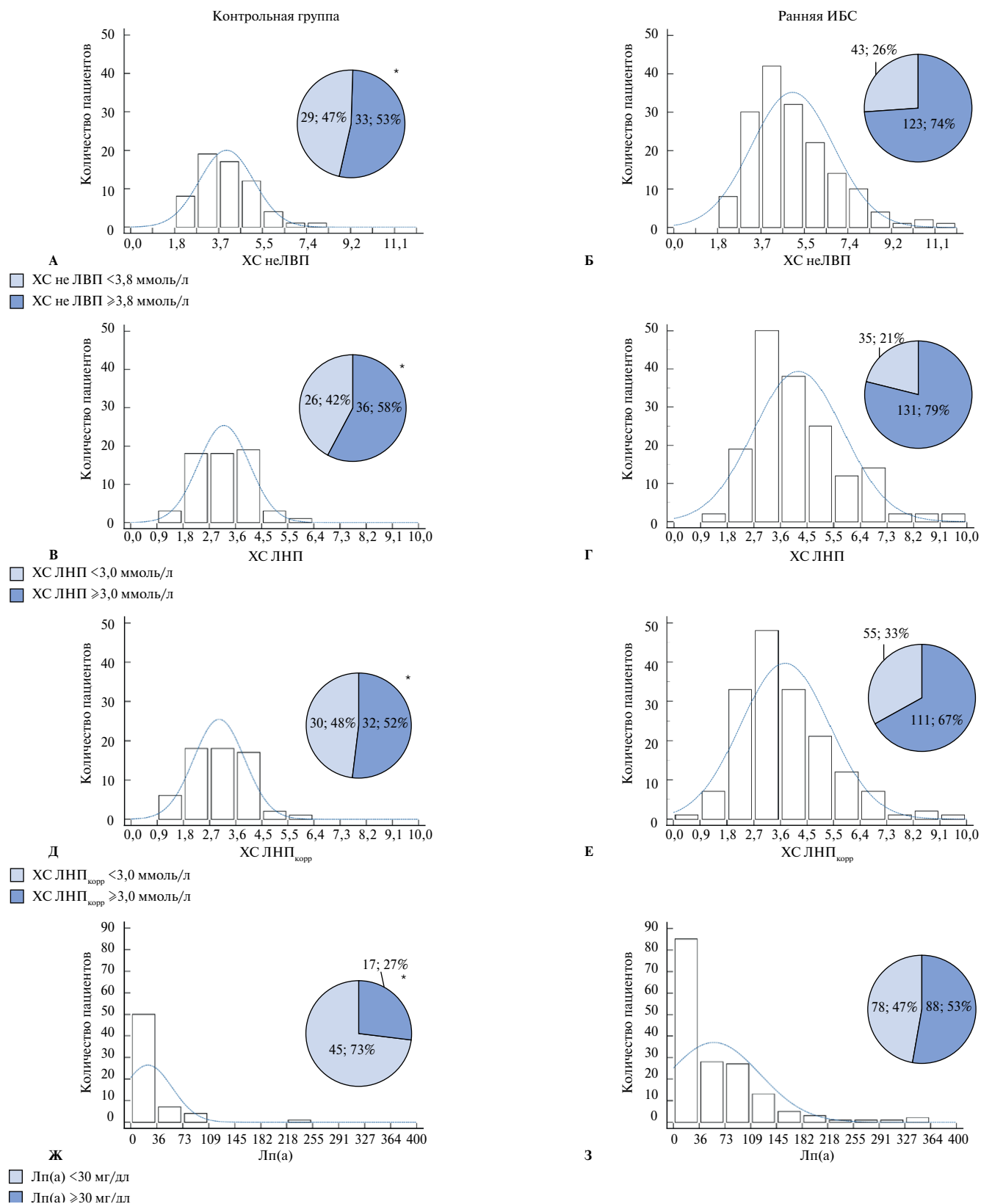


Рис. 2. Гистограмма распределения концентрации липидов и Лп(а), а также доля пациентов с повышенной концентрацией Лп(а), ХС ЛНП, ХС ЛНП_{корр} и ХС неЛВП в контрольной группе (А, В, Д, Ж) и группе с ранней ИБС (Б, Г, Е, З).

Примечание: * — $p < 0,001$.

Сокращения: ИБС — ишемическая болезнь сердца, Лп(а) — липопротеид(а), ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС ЛНП_{корр} — холестерин липопротеидов низкой плотности, скорректированный по уровню холестерина, входящего в состав Лп(а), ХС неЛВП — холестерин, не связанный с липопротеидами высокой плотности.

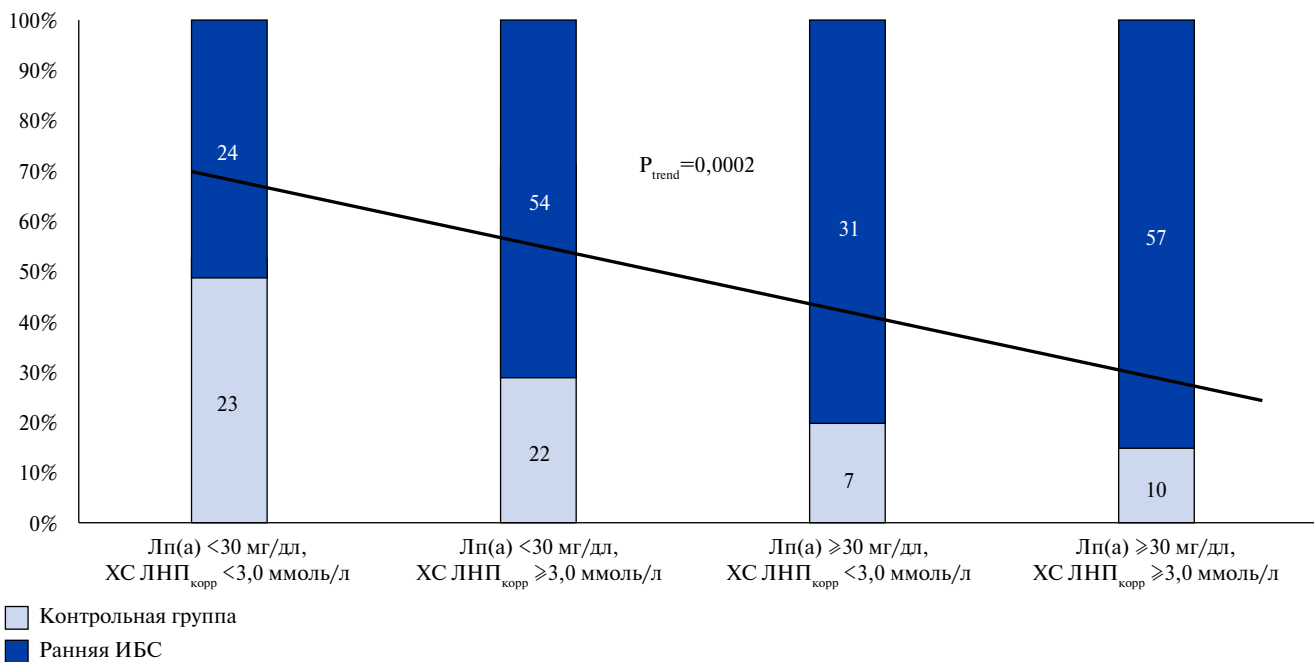


Рис. 3. Доля больных с ранней манифестацией ИБС в зависимости от исходных показателей концентрации Лп(а) и XС ЛНП_{корр}.
Сокращения: ИБС — ишемическая болезнь сердца, Лп(а) — липопротеид(а), XС ЛНП_{корр} — холестерин липопротеидов низкой плотности, скорректированный по уровню холестерина, входящего в состав Лп(а).

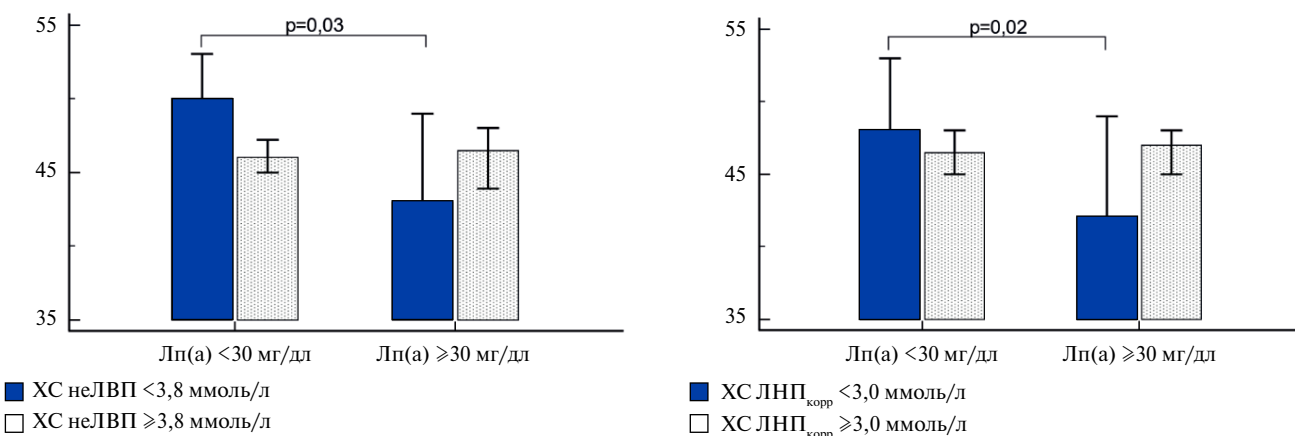


Рис. 4. Возраст манифестации ИБС у больных основной группы в зависимости от концентрации XС ЛНП_{корр}, XС неЛВП и Лп(а).
Примечание: данные представлены как медиана и 95% ДИ.
Сокращения: ДИ — доверительный интервал, Лп(а) — липопротеид(а), XС ЛНП_{корр} — холестерин липопротеидов низкой плотности, скорректированный по уровню холестерина, входящего в состав Лп(а), XС неЛВП — холестерин, не связанный с липопротеидами высокой плотности.

MedCalc 20.106. Для определения нормальности распределения применяли тест Колмогорова-Смирнова. Показатели с нормальным распределением представляли как средние значения со стандартными отклонениями ($M \pm SD$), показатели с распределением, отличным от нормального — в виде медианы и значений 25-го и 75-го перцентилей. При сравнении показателей между группами использовали критерий t Стьюдента или непараметрический критерий U Манна-Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для сравнения частоты данных в группах применяли точный критерий Фишера. При многофак-

торном анализе использовали метод логистической регрессии, где в модель вводили факторы риска, продемонстрировавшие связь с развитием ранней ИБС в однофакторном корреляционном анализе. При создании модели учитывалось отсутствие внутренних корреляционных связей между оцениваемыми параметрами. Для прогностической оценки липидных факторов, измеренных при первичной госпитализации, рассчитывали коэффициент рисков развития ИБС и доверительный интервал (ДИ). Анализ выживаемости без ИБС осуществлялся с помощью кривых Каплана-Майера.

Таблица 3

**Медиана дожития без ИБС и относительный риск ранней ИБС
в зависимости от концентрации липидов и Лп(а)**

Показатель	Пороговый уровень	Медиана возраста манифестации ИБС (95% ДИ)	Коэффициент рисков (95% ДИ)	p
Общий холестерин	<5 ммоль/л	53 (50-55)	1,57 (1,13-2,17)	0,007
	≥5 ммоль/л	48 (47-50)		
ХС неЛВП	<3,8 ммоль/л	55 (50-56)	1,81 (1,31-2,52)	0,0004
	≥3,8 ммоль/л	48 (47-50)		
ХС ЛНП _{корр}	<3,0 ммоль/л	53 (49-55)	1,50 (1,08-2,06)	0,01
	≥3,0 ммоль/л	48 (47-50)		
Лп(а)	<3,0 ммоль/л	51 (50-55)	1,81 (1,31-2,49)	0,0003
	≥30 мг/дл	48 (46-49)		
Лп(а) и ХС неЛВП				
Лп(а)	<30 мг/дл	55 (53-55)	1	
ХС неЛВП	<3,8 ммоль/л			
Лп(а)	<30 мг/дл	50 (47-51)	2,30 (1,55-3,41)	<0,0001
ХС неЛВП	≥3,8 ммоль/л			
Лп(а)	≥30 мг/дл	48 (40-52)	2,70 (1,53-4,76)	<0,0001
ХС неЛВП	<3,8 ммоль/л			
Лп(а)	≥30 мг/дл	47 (46-49)	2,91 (1,96-4,33)	<0,0001
ХС неЛВП	≥3,8 ммоль/л			
Лп(а) и ХС ЛНП_{корр}				
Лп(а)	<30 мг/дл	55 (53-55)	1	
ХС ЛНП _{корр}	<3,0 ммоль/л			
Лп(а)	<30 мг/дл	50 (47-51)	1,96 (1,32-2,91)	0,0002
ХС ЛНП _{корр}	<3,0 ммоль/л			
Лп(а)	≥30 мг/дл	47 (41-51)	2,53 (1,54-4,16)	0,0002
ХС ЛНП _{корр}	<3,0 ммоль/л			
Лп(а)	≥30 мг/дл	48 (46-49)	2,63 (1,73-4,01)	0,0002
ХС ЛНП _{корр}	≥3,0 ммоль/л			

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, Лп(а) — липопротеид(а), ХС ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС ЛНП_{корр} — скорректированный холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС неЛВП — холестерин, не связанный с липопротеидами высокой плотности.

Результаты

На момент включения в исследование группы были сопоставимы по возрасту, наличию ожирения и отягощённой наследственности. В основной группе было больше пациентов, принимающих статины, страдающих гипертонической болезнью и сахарным диабетом 2 типа, а также курящих (табл. 1).

Исходная концентрация атерогенных липопротеидов (табл. 2) была достоверно выше у пациентов с ранней манифестацией ИБС. Значимые различия наблюдались и в концентрации Лп(а).

Напротив, в момент включения в исследование у лиц контрольной группы показатели липидного спектра ХС ЛНП_{корр} и ХС неЛВП были выше, чем в группе с ИБС, что связано с низкоинтенсивной гиполипидемической терапией или ее отсутствием ввиду низкого сердечно-сосудистого риска у данной категории пациентов.

Нарушения липидного обмена, такие как гиперЛп(а) и гиперхолестеринемия, выявленные по исходному превышению пороговой концентрации Лп(а) и показате-

лей липидного спектра, достоверно чаще встречались в группе пациентов с ранней ИБС по сравнению с контрольной (рис. 2).

По результатам ROC-анализа показатель ХС неЛВП, отражающий концентрацию холестерина всего спектра атерогенных липопротеидов, имел преимущество в оценке вероятности раннего развития ИБС перед определением ОХС — площадь под кривой (AUC) составила 0,68 (95% ДИ 0,61-0,73) vs 0,63 (95% ДИ 0,56-0,69), соответственно, $\Delta AUC=0,05$, $p<0,005$. Напротив, ХС ЛНП_{корр} (AUC=0,64 (95% ДИ 0,58-0,71)) хуже предсказывал ИБС, чем показатель ХС ЛНП (AUC=0,70 (95% ДИ 0,64-0,76)), $\Delta AUC=0,06$, $p<0,0001$, что свидетельствовало о влиянии Лп(а) на прогностическую значимость показателя ХС ЛНП. Поэтому в дальнейшей работе был использован только показатель ХС ЛНП_{корр}, отражающий содержание в плазме только липопротеидов низкой плотности, но не Лп(а).

Согласно результатам логистического регрессионного анализа, концентрация Лп(а) ≥ 30 мг/дл на-

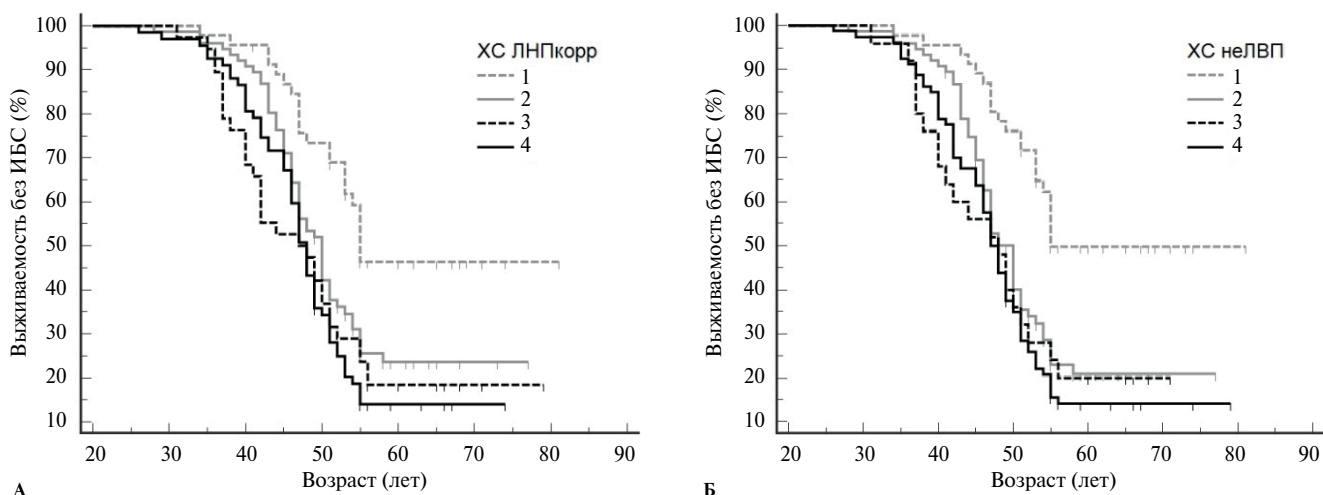


Рис. 5. Кривые выживаемости Каплана-Мейера в группах мужчин в зависимости от исходных показателей концентраций Лп(а) и ХС ЛНП_{корр} (А) или Лп(а) и ХС неЛВП (Б).

Примечание: обозначения: **А** — (1) Лп(а) <30 мг/дл, ХС ЛНП_{корр} <3,0 ммоль/л; (2) Лп(а) <30 мг/дл, ХС ЛНП_{корр} ≥3,0 ммоль/л; (3) Лп(а) ≥30 мг/дл, ХС ЛНП_{корр} <3,0 ммоль/л; (4) Лп(а) ≥30 мг/дл, ХС ЛНП_{корр} ≥3,0 ммоль/л. **Б** — (1) Лп(а) <30 мг/дл, ХС неЛВП <3,8 ммоль/л; (2) Лп(а) <30 мг/дл, ХС неЛВП ≥3,8 ммоль/л; (3) Лп(а) ≥30 мг/дл, ХС неЛВП <3,8 ммоль/л; (4) Лп(а) ≥30 мг/дл, ХС неЛВП ≥3,8 ммоль/л.

Сокращения: ИБС — ишемическая болезнь сердца, Лп(а) — липопротеид(а), ХС ЛНП_{корр} — холестерин липопротеидов низкой плотности, скорректированный по уровню холестерина, входящего в состав Лп(а), ХС неЛВП — холестерин, не связанный с липопротеидами высокой плотности.

ряду с повышенными уровнями ХС неЛВП или ХС ЛНП_{корр} ассоциировались с ранним развитием ИБС вне зависимости от наследственности и курения в общей когорте обследованных мужчин, что свидетельствует о независимом влиянии различных форм дислипидемии на раннее возникновение ИБС. Доля пациентов с ИБС в подгруппах, сформированных в зависимости от показателей ХС ЛНП_{корр} и гиперЛп(а), приведена на рис. 3 и также иллюстрирует независимое влияние как повышенной концентрации Лп(а), так и ХС ЛНП_{корр}.

Более раннее развитие ИБС наблюдалось у пациентов с изолированной гиперЛп(а) (рис. 4).

Анализ кривых выживаемости Каплана-Мейера в общей когорте обследованных пациентов продемонстрировал: если принять коэффициент риска при нормальных уровнях Лп(а), ХС неЛВП и ХС ЛНП_{корр} за единицу, любые формы нарушения липидного обмена ассоциировались с увеличением риска развития ранней ИБС (табл. 3). Кроме того, пациенты с изолированно повышенной концентрацией Лп(а) имели манифестацию ИБС на 8 лет раньше — 47 vs 55 лет.

При этом любое нарушение липидного обмена приводит к достоверному увеличению риска ранней ИБС относительно мужчин, имеющих нормальные показатели Лп(а) и ХС ЛНП_{корр} (рис. 5 А) или ХС неЛВП (рис. 5 Б).

Обсуждение

В нашей работе в рамках продольного исследования с ретроспективным сбором данных мы про-

анализировали влияние различных форм нарушения липидного обмена, оцениваемого по рутинным и новым показателям липидного спектра и концентрации Лп(а) на раннее развитие ИБС у мужчин.

Долгое время основное внимание в профилактике ССЗ было направлено на достижение целевого уровня ХС ЛНП. Накапливающиеся данные свидетельствуют о том, что не только ЛНП, но и другие классы апоВ100-содержащих липопротеидов, такие как липопротеиды очень низкой плотности, липопротеиды промежуточной плотности, ремнанты хиломикрон и Лп(а) также обладают атерогенным потенциалом. В результате многочисленных эпидемиологических исследований и рандомизированных клинических испытаний появились убедительные доказательства непрерывной и независимой причинно-следственной связи повышенного уровня Лп(а) и ССЗ [2]. ГиперЛп(а) ассоциирована с сердечно-сосудистым риском как в группах первичной медико-санитарной помощи [12], так и у пациентов, уже получающих статины [13] или ингибиторы PCSK9 [14] и достигших целевых уровней ХС ЛНП. Метаанализ данных 29 тыс. пациентов продемонстрировал, что на фоне статинов связь между Лп(а) и развитием ССЗ была сильнее, чем на плацебо, что свидетельствует о ведущей роли Лп(а) в остаточном риске сердечно-сосудистых осложнений [13]. Эти данные согласуются с результатами нашего исследования, показавшего, что у пациентов с гиперЛп(а) повышенные уровни нерутинных показателей липидного спектра (ХС ЛНП_{корр}, ХС неЛВП) достоверно не увеличивали риск раннего развития ИБС относительно

мужчин с нормальным уровнем Лп(а). Из всех липидов крови наиболее слабой связью с ранним развитием ИБС обладал ОХС, наиболее сильной — ХС неЛВП, т.к. этот показатель наиболее полно отражает концентрацию холестерина, входящего в состав атерогенных классов апоВ100-содержащих липопротеидов, и, соответственно, обладает большей предсказательной способностью в отношении возникновения и развития ССЗ.

Уровень ХС ЛНП, с которым имеют дело в клинической практике, как правило, рассчитывают с использованием различных формул, поэтому, когда мы говорим об уровне “ХС ЛНП”, речь идёт о величине, которая включает в себя не только ХС в составе частицы ЛНП, но и ХС в составе Лп(а). Это, вероятно, не имеет клинического значения у лиц с нормальным уровнем Лп(а) (<30 мг/дл), но у лиц с гиперЛп(а), доля которых достигает 20–30% населения, “ХС ЛНП” может в значительной мере состоять из ХС в составе Лп(а) [15]. Мы также показали достоверное снижение диагностической ценности в отношении раннего развития ИБС показателя ХС ЛНП_{корр}, исключившего из показателя ХС ЛНП холестерин, входящий в состав частицы Лп(а) по сравнению с ХС ЛНП.

Таким образом, в случаях с повышенным содержанием Лп(а) использование стандартных формул расчёта ХС ЛНП будет приводить к его завышенным значениям. Поэтому в таких случаях мы рекомендуем рассчитывать значение ХС ЛНП_{корр}. Наглядно показанная в нашей работе значимость повышенной концентрации Лп(а) на фоне “нормального” уровня рутинно из-

меряемых липидов (изолированная гиперЛп(а)) как независимого фактора раннего развития ИБС в наиболее молодом возрасте подтверждает необходимость измерения Лп(а) в клинической практике.

Ограничения исследования. Наше исследование имеет следующие ограничения: исследование было продольным, но не проспективным, поэтому пациенты включались по принципу “случай” “контроль”, что может оказывать влияние на полученные результаты. Для исключения влияния пола, как значимого фактора риска ИБС, а также различий в оценке возраста ранней манифестации ИБС в исследование были включены только мужчины. Поскольку средний возраст манифестации ИБС составлял 45,8 лет, пороговые уровни липидов соответствовали рекомендованным для пациентов “низкого риска”.

Заключение

Полученные результаты имеют важное значение для определения целей снижения ХС ЛНП у пациентов с гиперЛп(а) и требуют дальнейшей клинической проверки. Разработка и исследование препаратов, изолированно снижающих Лп(а) [16], позволит подтвердить “гипотезу Лп(а)”, предполагающую, что снижение именно повышенных уровней Лп(а), а не ХС ЛНП имеет клиническое преимущество у пациентов с гиперЛп(а).

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

Литература/References

1. Afshar M, Pilote L, Dufresne L, et al. Lipoprotein(a) Interactions With Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Other Cardiovascular Risk Factors in Premature Acute Coronary Syndrome (ACS). *Journal of the American Heart Association*. 2016;5(4). doi:10.1161/jaha.115.003012.
2. Tsimikas S. A Test in Context: Lipoprotein(a): Diagnosis, Prognosis, Controversies, and Emerging Therapies. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;69(6):692-711. doi:10.1016/j.jacc.2016.11.042.
3. Rallidis LS, Pavlakis G, Foscolou A, et al. High levels of lipoprotein (a) and premature acute coronary syndrome. *Atherosclerosis*. 2018;269:29-34. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2017.12.011.
4. Afanasieva OI, Pokrovsky SN. Hyperlipoproteinemia(a) as a dangerous genetically determined violation of lipid metabolism and a risk factor for atherothrombosis and cardiovascular diseases. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;(5):101-8. (In Russ.) Афанасьева О.И., Покровский С.Н. Гиперлипопротеидемия(а) как опасное генетически обусловленное нарушение липидного обмена и фактор риска атеротромбоза и сердечно-сосудистых заболеваний. *Российский кардиологический журнал*. 2019;(5):101-8. doi:10.15829/1560-4071-2019-5-101-108.
5. Kumar P, Swarnkar P, Misra S, Nath M. Lipoprotein (a) level as a risk factor for stroke and its subtype: A systematic review and meta-analysis. *Scientific reports*. 2021;11(1):15660. doi:10.1038/s41598-021-95141-0.
6. Tmoyan NA, Afanasieva OI, Ezhov MV, et al. Lipoprotein(a), Immunity, and Inflammation in Polyvascular Atherosclerotic Disease. *Journal of cardiovascular development and disease*. 2021;8(2),11. doi:10.3390/jcdd8020011.
7. Chubykina UV, Ezhov MV, Afanasieva OI, et al. Elevated Lipoprotein(a) Level Influences Familial Hypercholesterolemia Diagnosis. *Diseases (Basel, Switzerland)*. 2022;10(1). doi:10.3390/diseases10010006.
8. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European heart journal*. 2021;42(34):3227-337. doi:10.1093/eurheartj/ehab484.
9. Afanasyeva OI, Adamova IYu, Benevolenskaya GF, et al. Enzyme immunoassay method for determining lipoprotein(a). *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 1995;120(10):398-401. (In Russ.) Афанасьева О.И., Адамова И.Ю., Беневоленская Г.Ф. и др. Иммуноферментный метод определения липопротеида(а). *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 1995;120(10):398-401. doi:10.1007/bf02444976.
10. Dahlen GH. Incidence of Lp(a) lipoproteins among populations. *Lipoprotein (a) Academic press*. 1990:151-73.
11. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *European heart journal*. 2019;41(1):111-88. doi:10.1093/eurheartj/ehz455.
12. Stefanutti C, Morozzi C. HyperLp(a) lipoproteinaemia: unmet need of diagnosis and treatment? *Blood transfusion = Trasfusione del sangue*. 2016;14(5):408-12. doi:10.2450/2016.0027-16.
13. Willert P, Ridker PM, Nestel PJ, et al. Baseline and on-statin treatment lipoprotein(a) levels for prediction of cardiovascular events: individual patient-data meta-analysis of statin outcome trials. *Lancet (London, England)*. 2018;392(10155):1311-20. doi:10.1016/s0140-6736(18)31652-0.
14. O'Donoghue ML, Fazio S, Giugliano RP, et al. Lipoprotein(a), PCSK9 Inhibition, and Cardiovascular Risk. *Circulation*. 2019;139(12):1483-92. doi:10.1161/circulationaha.118.037184.
15. Tyurina AV, Afanasieva OI, Ezhov MV, Pokrovsky SN. Isolated hyperlipoproteinemia(a) as a factor determining the early development of cardiovascular diseases in two twin brothers. *The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2021;3(44):53-5. (In Russ.) Тюрина А.В., Афанасьева О.И., Ехов М.В., Покровский С.Н. Изолированная гиперлипопротеидемия(а) как фактор, определяющий раннее развитие сердечно-сосудистых заболеваний у двух братьев-близнецов. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2021;3(44):53-5. doi:10.34687/2219-8202.JAD.2021.03.0006.
16. Tsimikas S, Karwatowska-Prokopcuk E, Gouni-Berthold I, et al. Lipoprotein(a) Reduction in Persons with Cardiovascular Disease. *The New England journal of medicine*. 2020;382(3):244-55. doi:10.1056/NEJMoa1905239.