

Половые различия в 5-летнем риске больших сердечно-сосудистых событий у больных с ишемической болезнью сердца и повышенным уровнем липопротеида(a)

Алиева Р.Б.¹, Шек А.Б.¹, Абдуллаев А.А.², Фозилов Х.Г.¹, Хошимов Ш.У.¹, Абдуллаева Г.Д.¹, Закирова Д.², Кан Л.Э.¹, Ким А.Р.¹, Курбанова Р.А.¹, Юсупалиева Д.Б.¹

Цель. Оценить 5-летние большие сердечно-сосудистые события (БСС) у больных с ишемической болезнью сердца (ИБС) и высоким уровнем липопротеида(a) (Лп(a)) в узбекской популяции.

Материал и методы. В исследование включены 216 пациентов (96 мужчин и 120 женщин), госпитализированных с диагнозом "ИБС, прогрессирующая стенокардия напряжения", у которых в течение 5 лет наблюдения оценивали БСС (смерть от сердечно-сосудистых причин, нефатальный инфаркт миокарда и инсульт). Значение 2-ΔΔCt, коррелирующее с количеством повторов KIV-2 в LPA, определяли в геномной ДНК методом количественной полимеразной цепной реакции в реальном времени (qPCR).

Результаты. У больных ИБС с повышенным Лп(a) в 4 квинтиле (Кв) ≥48 мг/дл риск БСС был в 2 раза выше (относительный риск 2,0; 95% доверительный интервал: 1,04-3,87, P<0,05), чем в Кв1 ≤6 мг/дл. При этом среди мужчин он был в 2,6 раз выше (P<0,05), тогда как у женщин в 1,4 раза и различие было незначимым. В отличие от этого в исследуемой когорте риск БСС в Кв1 <3,9 значения 2-ΔΔCt был в 3 раза выше, чем в Кв4 (>6) (P<0,01) у мужчин, а среди женщин в 3,3 раза (P<0,05). Концентрация Лп(a) у обследованных в обратной степени зависела от значения 2-ΔΔCt. Мы также наблюдали снижение риска БСС у женщин при высоком уровне аполипопротеида A-I (apoA) в Кв4 (>175 мг/дл) против Кв1 (<140 мг/дл) — относительный риск 0,30 (95% доверительный интервал: 0,10-0,98, P<0,05).

Заключение: Значение показателя 2-ΔΔCt в нижнем квинтиле, ассоциированное с низким количеством повторов KIV-2 в гене LPA, более точно отражает риск больших сердечно-сосудистых событий у женщин с ИБС. Также относительный риск у женщин был ниже в верхнем квинтиле apoA по сравнению с нижним.

Ключевые слова: высокий уровень липопротеида(a), количественная ПЦР в реальном времени, ишемическая болезнь сердца, большие сердечно-сосудистые события, половые различия.

Отношения и деятельность: нет.

¹Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии Министерства здравоохранения Республики Узбекистан, Ташкент; ²Центр передовых технологий Агентства инновационного развития, Министерства Высшего образования и инновационного развития Республики Узбекистан, Ташкент, Узбекистан.

Алиева Р.Б.* — к.м.н., с.н.с. лаборатории ИБС, Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии, ORCID:

0000-0003-3936-0815, Шек А.Б. — д.м.н., профессор, руководитель лаборатории ИБС и атеросклероза, ORCID: 0000-0003-2354-1785, Абдуллаев А.А. — д.б.н., зав. научно-исследовательской лабораторией биотехнологий Центра передовых технологий, ORCID: 0000-0002-8268-7699, Фозилов Х.Г. — к.м.н., директор, ORCID: 0000-0001-9195-7649, Хошимов Ш.У. — к.м.н., с.н.с. лаборатории ИБС, ORCID: 0000-0003-0510-336X, Абдуллаева Г.Д. — д.м.н. руководитель лаборатории АГ и молекулярно-генетических исследований, ORCID: 0000-0003-3840-5233, Закирова Д. — м.н.с. научно-исследовательской лаборатории биотехнологий Центра передовых технологий, ORCID: 0009-0007-2225-4457, Кан Л.Э. — м.н.с. лаборатории ИБС, ORCID: 0000-0002-5606-6645, Ким А.Р. — м.н.с. лаборатории ИБС, ORCID: 0000-0002-4476-3910, Курбанова Р.А. — зам. главного врача клиники, ORCID: 0009-0009-0952-7136, Юсупалиева Д.Б. — докторант, ORCID: 0009-0009-7116-9755.

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

apoA — аполипопротеин A-I, apoB — аполипопротеин B, БСС — большие сердечно-сосудистые события, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ДИ — доверительный интервал, ЛВП — липопротеиды высокой плотности, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, Лп(a) — липопротеид(a), ОР — относительный риск, ПЦР — полимеразная цепная реакция, ССР — сердечно-сосудистый риск, ХС — холестерин, qPCR — количественная ПЦР в реальном времени, 2-ΔΔCt — измеренный методом количественной ПЦР в реальном времени (qPCR), относительный показатель, ассоциированный с количеством повторов KIV-2 в гене LPA.

Рукопись получена 25.06.2024

Рецензия получена 14.08.2024

Принята к публикации 27.10.2024



Для цитирования: Алиева Р.Б., Шек А.Б., Абдуллаев А.А., Фозилов Х.Г., Хошимов Ш.У., Абдуллаева Г.Д., Закирова Д., Кан Л.Э., Ким А.Р., Курбанова Р.А., Юсупалиева Д.Б. Половые различия в 5-летнем риске больших сердечно-сосудистых событий у больных с ишемической болезнью сердца и повышенным уровнем липопротеида(a). *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(3):6019. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6019. EDN XJJYTK

Sex differences in 5-year risk of major adverse cardiovascular events in patients with coronary artery disease and elevated lipoprotein(a) levels

Alieva R.B.¹, Shek A.B.¹, Abdullaev A.A.², Fozilov H.G.¹, Khoshimov Sh.U.¹, Abdullaeva G.D.¹, Zakirova D.², Kan L.E.¹, Kim A.R.¹, Kurbanova R.A.¹, Yusupaliyeva D.B.¹

Aim. To evaluate 5-year major adverse cardiovascular events (MACE) in patients with coronary artery disease (CAD) and high lipoprotein(a) (Lp(a)) levels in the Uzbek population.

Material and methods. The study included 216 patients (96 men and 120 women) hospitalized with a diagnosis of "CAD. Progressive angina", in whom MACE (cardiovascular death, non-fatal myocardial infarction and stroke) was assessed during 5 years of follow-up. The 2-ΔΔCt value, correlating with the number of LPA KIV-2

repeats, was determined in genomic DNA using quantitative real-time polymerase chain reaction (qPCR).

Results. In patients with CAD with elevated Lp(a) in the quartile 4 ≥48 mg/dL, the MACE risk was 2 times higher (relative risk 2,0; 95% confidence interval 1,04-3,87, P<0,05) than in quartile 1 ≤6 mg/dL. Moreover, among men it was 2,6 times higher (P<0,05), while in women — 1,4 times higher without significant difference. In contrast, in the study cohort, the MACE risk in quartile 1 <3,9 of 2-ΔΔCt was 3 times

higher than in quartile 4 (>6) ($P<0,01$) in men, and 3,3 times higher among women ($P<0,05$). Lp(a) concentration in the examined subjects was inversely dependent on the $2\text{-}\Delta\Delta\text{Ct}$ value. We also observed a decreased MACE risk in women with high Apolipoprotein A-I (apoA) levels in quartile 4 (>175 mg/dL) versus quartile 1 (<140 mg/dL) with relative risk of 0,30 (95% confidence interval 0,10-0,98, $P<0,05$).

Conclusion. The $2\text{-}\Delta\Delta\text{Ct}$ value in the lower quartile associated with a low number of *LPA* KIV-2 repeats more accurately reflects the MACE risk in women with CAD. Also, the relative risk in women was lower in the upper quartile of apoA compared to the lower one.

Keywords: high lipoprotein(a) level, quantitative real-time PCR, coronary artery disease, major cardiovascular events, sex differences.

Relationships and Activities: none.

¹Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Cardiology, Tashkent; ²Center for Advanced Technologies, Tashkent, Uzbekistan.

Alieva R. B.* ORCID: 0000-0003-3936-0815, Shek A. B. ORCID: 0000-0003-2354-1785, Abdullaev A. A. ORCID: 0000-0002-8268-7699, Fozilov H. G. ORCID: 0000-0001-9195-7649, Khoshimov Sh. U. ORCID: 0000-0003-0510-336X, Abdullaeva G. D. ORCID: 0000-0003-3840-5233, Zakirova D. ORCID: 0009-0007-2225-4457, Kan L. E. ORCID: 0000-0002-5606-6645, Kim A. R. ORCID: 0000-0002-4476-3910, Kurbanova R. A. ORCID: 0009-0009-0952-7136, Yusupalieva D. B. ORCID: 0009-0009-7116-9755.

*Corresponding author: ranoalieva@mail.ru

Received: 25.06.2024 **Revision Received:** 14.08.2024 **Accepted:** 27.10.2024

For citation: Alieva R. B., Shek A. B., Abdullaev A. A., Fozilov H. G., Khoshimov Sh. U., Abdullaeva G. D., Zakirova D., Kan L. E., Kim A. R., Kurbanova R. A., Yusupalieva D. B. Sex differences in 5-year risk of major adverse cardiovascular events in patients with coronary artery disease and elevated lipoprotein(a) levels. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(3):6019. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6019. EDN XJJYTK

Ключевые моменты

- Высокий уровень липопротеида(a) удваивал 5-летний риск больших сердечно-сосудистых событий у больных ишемической болезнью сердца, в основном у мужчин — в 2,6 раза, тогда как у женщин увеличение носило незначительный характер.
- Оценка показателя $2\text{-}\Delta\Delta\text{Ct}$ методом количественной полимеразной цепной реакции в реальном времени, ассоциированного с количеством повторов KIV-2 в гене *LPA*, достоверно отражало повышение риска независимо от половых различий.
- Относительный риск больших сердечно-сосудистых событий у женщин с ишемической болезнью сердца был ниже в верхнем квинтиле апопротеина А по сравнению с нижним.

Повышенный липопротеид(a) (Лп(a)) сегодня признан глобальной проблемой [1], т.к. по этой причине каждый пятый оказывается в зоне сердечно-сосудистого риска (ССР) [2]. В Узбекистане, который наряду с другими центральноазиатскими странами согласно статистике ВОЗ отнесён в категорию очень высокого риска, среди 36 млн населения, 7,2 млн могут иметь повышенный уровень Лп(a). Национальной системе здравоохранения поставлена амбициозная задача сократить преждевременную смертность от сердечно-сосудистых заболеваний среди населения на 30% к 2030г, и эта цель тесно связана с решением проблемы дислипидемии.

На современном этапе завершаются исследования 3 фазы антисмыслового олигонуклеотида (пелакарсен) и 2 фазы миРНК (олпасиран), снижающих Лп(a). Одновременно определяются пороговые

Key messages

- High lipoprotein(a) levels doubled the 5-year risk of major cardiovascular events in patients with coronary artery disease, mainly in men — by 2,6 times, while in women the increase was non-significant.
- Quantitative real-time PCR assay of $2\text{-}\Delta\Delta\text{Ct}$ associated with the number of *LPA* KIV-2 repeats reliably reflected an increase in risk regardless of sex differences.
- Relative risk of major cardiovascular events in women with coronary artery disease was lower in the upper quartile of apoprotein A compared with the lower one.

уровни для начала лечения с целью снижения ССР и необходимое целевое уменьшение уровня Лп(a) для достижения клинически значимых преимуществ [3]. Однако результаты недавних исследований Epic-Norfolk [4] и общей популяции Копенгагена [5] подтвердили наличие половых различий в воздействии высоких уровней Лп(a) на ССР.

Целью исследования было изучить большие сердечно-сосудистые события (БСС) в течение 5-летнего периода у больных с ишемической болезнью сердца (ИБС) и повышенным уровнем Лп(a) в узбекской популяции.

Материал и методы

Исследование включало 216 пациентов (120 женщин и 96 мужчин) из узбекской популяции, госпитализированных с диагнозом "ИБС, прогрессирующая стенокардия напряжения" в период с 2016 по 2017гг (грант Министерства Высшего образования и инновационного развития Республики Узбекистан

(PZ-202007041)). Пациентки с гормональной терапией в менопаузе и ранней хирургической менопаузой в исследование не включались. Женщины считались находящимися в постменопаузе, при отсутствии менструации в течение 12 мес. или более из-за естественной менопаузы. Базовое лечение для исследуемой группы включало статины или комбинацию статинов с эзетимибом для достижения целевых уровней холестерина (ХС) липопротеидов низкой плотности (ЛНП). БСС, включавшие смерть от сердечно-сосудистых причин, нефатальный инфаркт миокарда и инсульт, оценивались в течение 5 лет.

Инструментальные методы. Для подтверждения диагноза ИБС и определения критериев рандомизации обследуемым выполняли: 12-канальную электрокардиографию, эхокардиографию, ультразвуковое исследование сонных артерий, 24-ч суточное мониторирование электрокардиограммы по Холтеру, тредмил-тест, компьютерную томографию-ангиографию и коронарографию (при необходимости).

Биохимические исследования. Оценка липидного спектра крови, высокочувствительного С-реактивного белка, аполипопротеина А-I (апоА), аполипопротеина В (апоВ) проводилась на автоматическом биохимическом анализаторе Cobas c311 Roche-Hitachi (Германия) с использованием стандартизованных тест-систем Roche-Hitachi.

Определение концентрации Лп(а) (мг/дл) в сыворотке крови проводили иммунотурбидиметрическим методом с латексным усилением на биохимическом автоматическом анализаторе "Cobas c311" (Hitachi-Roche, Германия) с использованием латексных частиц, покрытых антителами к Лп(а) человека.

Содержание интерлейкина-6, витамина Д, инсулина, тестостерона и эстрадиола определяли на иммунохемилюминесцентном анализаторе "Cobas e411" (Hitachi-Roche, Германия) с использованием стандартных тест-систем Roche.

Уровень пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK9) определяли методом иммуноферментного анализа с использованием реактивов "Human Proprotein Convertase 9/PCSK9 ELISA Kit" (MULTI SCIENCE, Китай), согласно стандартной методике.

Определение показателя 2-ΔΔCt, ассоциированного с числом копий KIV-2 в гене LPA

Геномная ДНК всех участников (n=216) была выделена из образцов крови с ЭДТА (периферическая кровь) в лаборатории биотехнологии Центра передовых технологий (Ташкент, Узбекистан). Для этого использовали коммерчески доступный набор DNeasy Blood Kit (Qiagen, США) в соответствии с протоколом производителя. После фотометрического измерения концентрации и чистоты готовили аликвоты ДНК с рабочей концентрацией ~10 нг/мкл и хранили при -20 °С для дальнейшей обработки.

Таблица 1

Последовательности праймеров и зондов для идентификации количества копий LPA KIV-2

Цель	Последовательности праймеров и проб	
LPA KIV-2 exon4	forward	5'-GTCAGGTGGGAGTACTGCAA-3'
	reverse	5'-CGACGGCAGTCCCTTCTG-3'
	probe	5'-ROX-CCTGACGCAATGCTCA-BHQ2-3'
LPA KIV-2 exon5	forward	5'-GCACATACTCCACCACTGTCA-3'
	reverse	5'-GCGAGTGTGGTGTCAATAGATGA-3'
	probe	5'-6FAM-CTTGGCAGGTCTTCC-3'
RNAse P	forward	5'-AGATTTGGACCTGCGAGC G-3'
	reverse	5'-GAGCGGCTGTCTCCACAAGT-3'
	probe	5'-CY5-TTCTGACCTGAAGGCTCTGCGCG-BHQ2-3'

Значение 2-ΔΔCt, коррелирующее с количеством повторов KIV-2 в LPA, определяли в геномной ДНК методом количественной полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени (qPCR), в лаборатории биотехнологии Центра передовых технологий (Ташкент, Узбекистан) по методике, описанной Lanktree MB, et al. [6]. Праймеры и зонды для экзонов 4 и 5 LPA KIV-2 и РНКазы как эндогенного однокопийного контрольного гена были сконструированы с помощью программы Primer3 [7] (табл. 1).

Преимуществом описанного метода qPCR является техническая доступность, экономичность и достаточно высокий уровень воспроизводимости [8]. Ограничением является возможность получить относительную величину (2-ΔΔCt), позволяющую сравнивать относительное количество повторов (больше/меньше) в группах случаев и контролей. Для того, чтобы перевести данный показатель в реальное количество повторов KIV-2 (а точнее сумму повторов от двух аллелей) необходимо иметь "эталонный образец" с известным количеством копий [9].

Статистический анализ. Статистический анализ проводился с использованием пакета статистического программного обеспечения SPSS версии 29.0 (IBM). Результаты описательного анализа представлены в виде среднего значения ± стандартное отклонение (SD), медианы (Me) и межквартильного интервала (25-й — 75-й процентиля). Относительный риск (ОР) и 95% доверительный интервал (ДИ) были рассчитаны с использованием следующей формулы: ОР=(частота случаев в группе с воздействием (Группа 1))/(частота случаев в контрольной группе (Группа 2)). Значение вероятности P<0,05 считалось указанием на статистическую значимость.

Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра кардиологии при Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан.

Таблица 2

Исходные клинико-биохимические параметры пациентов и 5-летний риск БСС

Параметры	Все (n=216)	I Мужчины (n=96)	II Женщины (n=120)
Пол, муж/жен, n (%)	96/120 (44,4/55,6%*)	96	120
Средний возраст, лет	60,0±8,7	58,1±11,6	61,6±10,6*
ГБ, n (%)	128 (60,4%)	63 (65,6%)	65 (55,0%)
СД 2, n (%)	55 (26,9%)	27 (28,1%)	28 (23,3%)
ИМ в анамнезе, n (%)	36 (17,0%)	20 (20,8%)	16 (13,3%)
Реваскуляризация (ЧКВ и АКШ в анамнезе), n (%)	25 (11,8%)	15 (15,6%)	10 (8,3%)
ОНМК в анамнезе, n (%)	6 (2,8%)	4 (4,2%)	2 (1,7%)
ИМТ, кг/м ²	27,3±3,1	27,0±3,3	27,5±5,2
ОХС, мг/дл	206,9±43,1	197,6±52,6	214,3±52,5*
ТГ, мг/дл [^]	155 (107,3-226,5)	158,5 (103,5-228,0)	154,5 (117,5-223,5)
ХС ЛВП, мг/дл	47,9±10,1	42,6±9,1	52,1±14,0**
ХС ЛОНП, мг/дл [^]	31,0 (21,3-45,0)	32,0 (21,0-46,5)	31,0 (23,5-44,5)
ХС ЛНП, мг/дл	120,8±39,3	115,4±48,2	125,1±48,4
апоА, мг/дл	154,4±25,0	138,8±13,5	167,8±32,4**
апоВ, мг/дл	109,3±23,8	107,7±25,3	110,5±26,9
апоВ/апоА	0,73±0,19	0,78±0,18	0,68±0,26**
Лп(а), мг/дл [^]	13,0 (6,0-48,0)	12,0 (5,0-41,5)	14,0 (7,0-51,5)
Глюкоза, ммоль/л [^]	5,4 (5,0-6,3)	5,5 (5,0-6,6)	5,4 (5,0-6,2)
Инсулин, мкед/мл [^]	14,8 (10,7-20,9)	16,1 (10,7-23,5)	14,1 (10,8-19,5)
вчСРБ, мг/л [^]	3,5 (1,8-6,7)	2,9 (1,8-6,1)	4,0 (1,8-6,7)
PCSK9, нг/мл	205,0 (143,0-321,5)	178,0 (133,0-254,0)	238,0 (172,0-393,0)**
Витамин Д, нг/мл	20,7 (14,3-27,5)	20,9 (15,1-26,1)	20,1 (11,3-29,3)
Тестостерон, нг/мл [^]	0,4 (0,2-3,9)	4,0 (2,9-4,9)	0,2 (0,1-0,3)**
Эстрадиол, пг/мл [^]	13,7 (5,0-28,9)	27,8 (18,0-40,1)	5,0 (5,0-7,6)**
БСС, n (%)	51 (23,6)	27 (28,1)	24 (20,0); RR 0,71; ДИ 95% 0,44-1,15
Смерть от сердечно-сосудистых причин, n (%)	10 (4,6)	6 (6,3)	4 (3,3)
Инфаркт миокарда, n (%)	33 (15,3)	18 (18,8)	15 (12,5)
Инсульт, n (%)	8 (3,7)	3 (3,1)	5 (4,2)

Примечание: *, ** — $P < 0,05$, $P < 0,01$ между I и II группой. Результаты представлены в виде $M \pm SD$, [^] — медиана (межквартильный интервал) и категориальные переменные в виде абсолютных значений и процента.

Сокращения: АКШ — аортокоронарное шунтирование, апоА — аполипопротеин А-I, апоВ — аполипопротеин В, БСС — большие сердечно-сосудистые события, вчСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок, ГБ — гипертоническая болезнь, ДИ — доверительный интервал, ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, Лп(а) — липопротеид(а), ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОХС — общий холестерин, СД 2 — сахарный диабет 2 типа, ТГ — триглицериды, ХС ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛОНП — холестерин липопротеидов очень низкой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, PCSK9 — пропротеиновая конвертаза субтилизин-кексинового типа 9, RR — относительный риск.

Результаты

В когорте пациентов, рандомизированных для исследования (табл. 2), было 96 мужчин и 120 женщин. Хотя женщины с ИБС в среднем были старше на 3,5 года ($P < 0,05$), сравниваемые группы не различались по наличию сопутствующих заболеваний, включая гипертоническую болезнь, индекс массы тела и сахарный диабет 2 типа. Также не было значимых различий в тяжести клинического течения ИБС, таких как анамнез инфаркта миокарда, инсульта или реваскуляризации. У женщин были несколько выше уровни общего ХС ($P < 0,05$), что было связано с более высокими уровнями ХС липопротеидов высокой плотности (ЛВП) ($P < 0,05$), т.к. уровни ХС ЛНП, триглицеридов и апоВ значительно не раз-

личались между мужчинами и женщинами. Кроме того, у женщин были несколько выше уровни апоА ($P < 0,05$) и PCSK9 ($P < 0,05$) и, соответственно, ниже соотношение апоВ/апоА ($P < 0,01$). Из 120 обследованных женщин 100 (83%) были в постменопаузе по возрасту, а 20 (17%) — в пременопаузе. Это отражалось на уровнях эстрадиола в крови у женщин. Как и ожидалось, уровни тестостерона были выше у мужчин.

В изученной когорте пациентов с ИБС распределение Лп(а) было смещено вправо, с медианным значением 13,0 мг/дл и средним значением 30,2 мг/дл. При этом 5-летний риск БСС не показал значимого различия между женщинами и мужчинами (ОР 0,71; 95% ДИ: 0,44-1,15).

Значения первого квартиля (Кв1) и четвертого квартиля (Кв4) Лп(а) у обследованных составляли <6 мг/дл и >48 мг/дл, соответственно (табл. 3). Возможно, из-за постменопаузального статуса Кв4 распределения Лп(а) был несколько выше у женщин $>51,5$ мг/дл, в то время как у мужчин $>41,5$ мг/дл. Как и ожидалось, значение 2- $\Delta\Delta\text{Ct}$, ассоциированное с размером изоформ аполипопротеида(а), было значительно ниже в Кв4 по сравнению с Кв1 среди всех пациентов ($P<0,001$), отдельно среди мужчин ($P<0,01$) и женщин ($P<0,01$). Во всех квартилях распределения Лп(а) уровни ХС ЛВП и апоА были выше у женщин, а соотношение апоВ/апоА было ниже по сравнению с мужчинами. Уровень эстрадиола у женщин был ниже, во всех квартилях Лп(а), что может быть связано с постменопаузальным возрастом, а величина тестостерона выше у мужчин.

ОР БСС у всех пациентов с повышенным Лп(а) (рис. 1) составил: ОР 2,0 (95% ДИ: 1,04-3,87, $P<0,05$) в Кв4 (≥ 48 мг/дл) vs Кв1 (≤ 6 мг/дл). Это увеличение в основном наблюдалось за счёт мужчин, с ОР 2,6 (95% ДИ: 1,10-6,16, $P<0,05$), но не было статистически значимым у женщин, где ОР составил 1,4 (95% ДИ: 0,50-3,92).

Когда изучаемые пациенты были разделены на квартили на основании показателя 2- $\Delta\Delta\text{Ct}$, Кв1 включал пациентов со значениями $<3,9$, Кв4 $>6,1$. У женщин эти значения составляли $<3,7$ и $>6,1$, соответственно, а у мужчин $<4,0$ и $>6,3$. При этом величина Лп(а) в Кв1 при низком значении 2- $\Delta\Delta\text{Ct}$ была выше по сравнению с Кв4 у всех пациентов ($P<0,01$), у мужчин ($P<0,01$) и женщин ($P<0,01$). Одновременно уровни ХС ЛВП и апоА во всех квартилях были выше у женщин по сравнению с мужчинами, в то время как уровни эстрадиола и тестостерона ниже.

Таблица 3

Исходные биохимические показатели пациентов в зависимости от квартилей Лп(а)

	Группы	Кв1	Кв2-3	Кв4	P Кв4-Кв1
Лп(а), Квартили	Все (n=216)	<6 (n=54)	6-48 (n=108)	>48 (n=54)	
	Муж (n=96)	<5 (n=24)	5-41,5 (n=48)	$>41,5$ (n=24)	
	Жен (n=120)	<7 (n=30)	7-51,5 (n=60)	$>51,5$ (n=30)	
ОХС, мг/дл	Все	189,9 $\pm$ 50,4	205,8 $\pm$ 50,7	206,1 $\pm$ 55,0	НД
	Муж	202,2 $\pm$ 49,8	192,3 $\pm$ 52,3	203,7 $\pm$ 56,9	НД
	Жен	188,8 $\pm$ 46,1	211,6 $\pm$ 52,0	207,4 $\pm$ 49,5	НД
ТГ, мг/дл [^]	Все	159 (109,0-225,0)	160,5 (120,5-226,0)	130,5 (101,0-236,0)	НД
	Муж	185,5 (108,0-279,5)	160,5 (103,0-228,0)	124,5 (102,0-188,5)	НД
	Жен	149,5 (118,0-222,0)	159,0 (113,0-217,0)	138,5 (107,0-237,0)	НД
ХС ЛВП, мг/дл	Все	44,7 $\pm$ 11,7	47,9 $\pm$ 12,8	47,9 $\pm$ 13,8	НД
	Муж	40,1 $\pm$ 9,3	42,1 $\pm$ 8,9	42,9 $\pm$ 8,7	НД
	Жен	48,8 $\pm$ 11,7**	53,5 $\pm$ 14,0***	52,6 $\pm$ 15,8**	НД
ХС ЛОНП, мг/дл [^]	Все	32,0 (22,0-45,0)	32,0 (24,0-45,5)	26,0 (20,0-47,0)	НД
	Муж	37,5 (21,5-56,0)	32,0 (20,5-47,5)	25,0 (20,5-37,5)	НД
	Жен	29,5 (24,0-44,0)	32,0 (23,0-43,0)	27,5 (21,0-47,0)	НД
ХС ЛНП, мг/дл	Все	114,7 $\pm$ 41,6	119,6 $\pm$ 47,9	119,2 $\pm$ 50,5	НД
	Муж	110,7 $\pm$ 40,1	112,4 $\pm$ 49,8	126,1 $\pm$ 52,5	НД
	Жен	115,4 $\pm$ 38,8	125,7 $\pm$ 48,9	123,4 $\pm$ 46,1	НД
апоА, мг/дл	Все	147,2 $\pm$ 28,8	152,3 $\pm$ 28,5	164,0 $\pm$ 34,2	НД
	Муж	137,1 $\pm$ 22,8	136,4 $\pm$ 15,8	144,2 $\pm$ 20,4	НД
	Жен	165,1 $\pm$ 26,9***	167,1 $\pm$ 35,9***	171,2 $\pm$ 28,9***	НД
апоВ, мг/дл	Все	112,0 $\pm$ 32,3	108,6 $\pm$ 28,4	109,0 $\pm$ 31,7	НД
	Муж	108,4 $\pm$ 28,4	111,7 $\pm$ 37,3	110,9 $\pm$ 28,1	НД
	Жен	116,1 $\pm$ 20,3	106,2 $\pm$ 27,8	111,8 $\pm$ 29,4	НД
апоВ/апоА	Все	0,78 $\pm$ 0,23	0,74 $\pm$ 0,28	0,69 $\pm$ 0,27	НД
	Муж	0,86 $\pm$ 0,21	0,82 $\pm$ 0,26	0,79 $\pm$ 0,20	НД
	Жен	0,72 $\pm$ 0,18*	0,69 $\pm$ 0,29*	0,68 $\pm$ 0,19*	НД
2- $\Delta\Delta\text{Ct}$	Все	5,45 $\pm$ 1,56	5,16 $\pm$ 1,42	4,08 $\pm$ 1,42	$P<0,001$
	Муж	5,65 $\pm$ 1,64	5,19 $\pm$ 1,40	4,27 $\pm$ 1,39	$P<0,01$
	Жен	5,33 $\pm$ 1,43	5,00 $\pm$ 1,43	4,13 $\pm$ 1,68	$P<0,01$
Глюкоза, ммоль/л [^]	Все	5,4 (4,9-6,3)	5,5 (5,0-6,35)	5,4 (4,9-6,1)	НД
	Муж	5,4 (4,9-6,2)	5,5 (5,1-6,8)	5,4 (5,0-5,8)	НД
	Жен	5,4 (5,0-6,3)	5,4 (5,0-6,0)	5,4 (5,0-6,7)	НД

Таблица 3. Продолжение

	Группы	Кв1	Кв2-3	Кв4	Р Кв4-Кв1
Инсулин, мкед/мл [^]	Все	14,9 (11,4-21,3)	14,9 (10,4-23,4)	14,5 (11,0-17,2)	НД
	Муж	16,7 (12,7-21,3)	17,3 (10,6-25,5)	15,7 (10,4-21,9)	НД
	Жен	13,7 (11,4-20,0)	12,7 (10,3-19,5)	14,9 (11,5-18,5)	НД
вчСРБ, мг/л [^]	Все	2,5 (0,9-5,0)	4,5 (2,1-6,8)	3,3 (2,0-6,6)	НД
	Муж	3,0 (1,4-5,3)	2,8 (1,4-6,4)	3,6 (2,0-6,6)	НД
	Жен	2,0 (1,2-6,3)	4,7 (2,5-6,7)	3,5 (2,5-7,5)	НД
PCSK9, нг/мл	Все	224,5 (156,0-343,0)	193,5 (138,5-280,5)	225,0 (148,0-361,0)	НД
	Муж	178,0 (140,0-245,0)	169,0 (133,0-254,0)	219,0 (129,0-270,0)	НД
	Жен	258,0 (147,0-387,0)	238,0 (177,0-330,0)	227,0 (148,0-446,0)	НД
Витамин Д, нг/мл	Все	21,1 (14,4-26,4)	21,3 (15,4-30,2)	18,5 (13,2-26,8)	НД
	Муж	22,7 (16,6-26,8)	21,08 (16,1-25,5)	19,1 (14,6-26,4)	НД
	Жен	21,0 (11,3-25,8)	23,9 (15,2-33,2)	16,4 (11-26,8)	НД
Тестостерон, нг/мл [^]	Все	2,5 (0,3-3,9)	0,3 (0,1-3,7)	0,4 (0,1-4,6)	НД
	Муж	3,6 (2,6-4,4)	4,0 (3,0-4,6)	4,4 (3,0-5,0)	НД
	Жен	0,3 (0,2-0,4)***	0,2 (0,04-0,2)***	0,1 (0,1-2,0)***	НД
Эстрадиол, пг/мл [^]	Все	15,5 (6,7-38,7)	7,0 (5,0-23,0)	19,9 (5,0-38,4)	НД
	Муж	29,2 (15,5-38,7)	23,0 (17,2-35,2)	31,6 (26,7-42,8)	НД
	Жен	5,0 (5,0-6,8)***	5,0 (5,0-7,0)***	5,0 (5,0-15,8)***	НД

Примечание: *, **, *** — $P < 0,05$, $P < 0,01$, $P < 0,001$ — внутриквартильные различия между муж/жен, [^] — медиана (межквартильный интервал) и категориальные переменные в виде абсолютных значений и процента.

Сокращения: апоА — аполипопротеин А-I, ароВ — аполипопротеин В, вчСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок, Кв — квартиль, Лп(а) — липопротеид(а), ОХС — общий холестерин, ТГ — триглицериды, ХС ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛОНП — холестерин липопротеидов очень низкой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, 2-ΔΔCt — измеренный методом количественной полимеразной цепной реакции в реальном времени (qPCR), относительный показатель, ассоциированный с количеством повторов KIV-2 в гене LPA, PCSK9 — пропротеиновая конвертаза субтилизин-кексинаового типа 9.

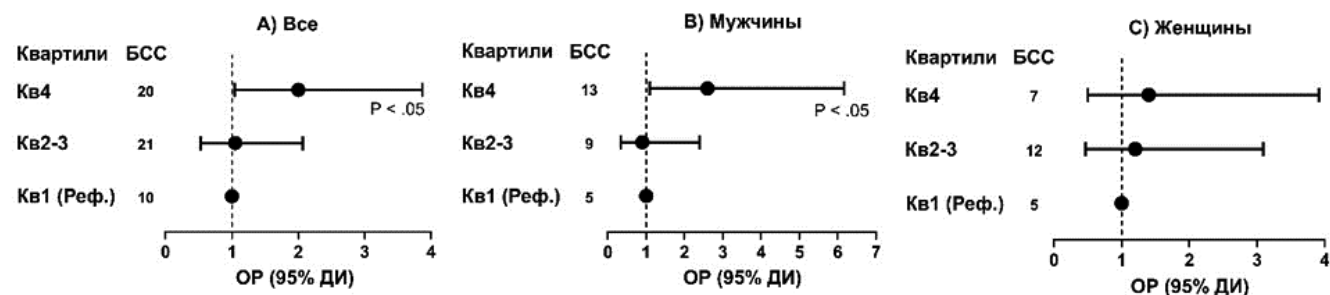


Рис. 1. Риск БСС в зависимости от квартилей Лп(а) у всех пациентов, мужчин и женщин.

Сокращения: БСС — большие сердечно-сосудистые события, ДИ — доверительный интервал, Кв1, Кв2-3, Кв4 — квартили Лп(а), ОР — относительный риск.

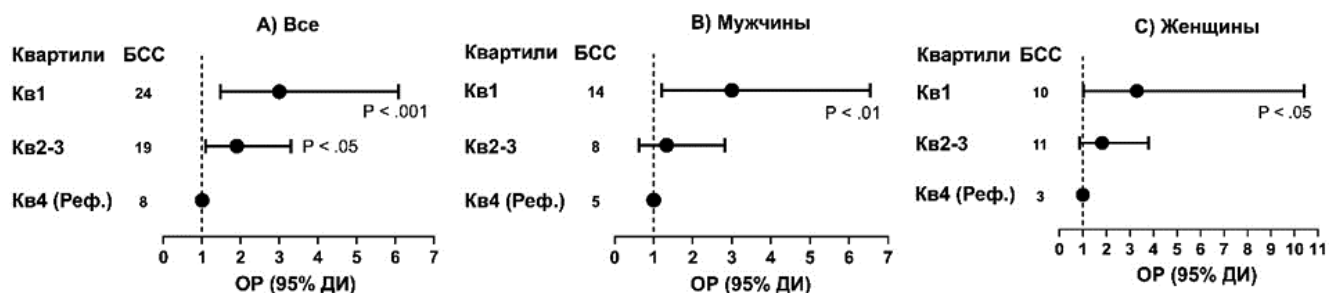


Рис. 2. Риск БСС в зависимости от квартилей показателя 2-ΔΔCt у всех пациентов, мужчин и женщин.

Сокращения: БСС — большие сердечно-сосудистые события, ДИ — доверительный интервал, Кв1, Кв2-3, Кв4 — квартили Лп(а), ОР — относительный риск.

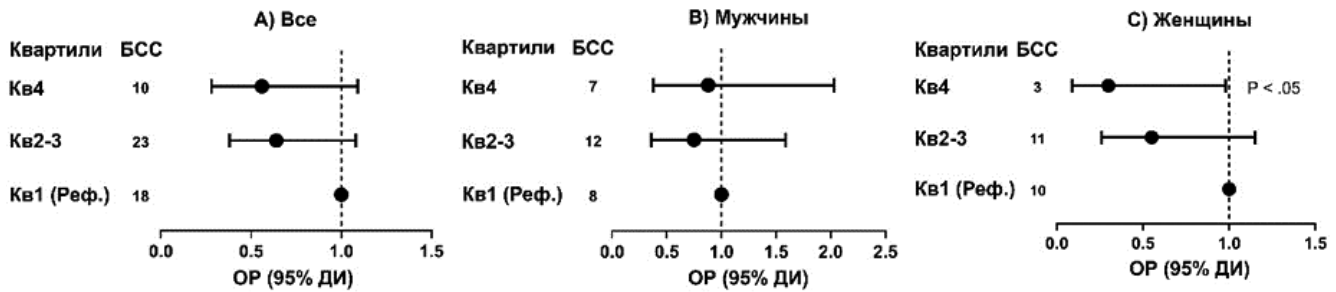


Рис. 3. Риск БСС в зависимости от квартилей apoA у всех пациентов, мужчин и женщин.

Сокращения: БСС — большие сердечно-сосудистые события, ДИ — доверительный интервал, Кв1, Кв2-3, Кв4 — квартили Лп(а), ОР — относительный риск.

ОР БСС для Кв1 vs Кв4 показателя 2-ΔΔCt* был одинаково выше у всех — 3,0 (95% ДИ: 1,48-6,08, $P < 0,001$), у мужчин — 3,0 (95% ДИ: 1,20-6,55, $P < 0,01$) и у женщин — 3,3 (95% ДИ: 1,02-10,4, $P < 0,05$) (рис. 2).

Учитывая корреляцию между ХС ЛВП и apoA, и влияние последнего на соотношение apoB/apoA, мы проанализировали параметры липидного обмена в Кв1 по сравнению с Кв4 apoA для всех пациентов (< 135 vs > 165 мг/дл) и отдельно для мужчин (< 130 vs > 140 мг/дл) и женщин (< 140 vs > 175 мг/дл). У женщин значение apoA ($P < 0,01$) и ХС ЛВП ($P < 0,01$), как и ожидалось, в Кв4 были выше, чем у мужчин.

Снижение ОР БСС в Кв4 по сравнению с Кв1 apoA (рис. 3) составило 0,56 (95% ДИ: 0,28-1,09) у всех пациентов, 0,88 (95% ДИ: 0,38-2,03) у мужчин и статистически значительно ниже — 0,30 (95% ДИ: 0,10-0,98, $P < 0,05$) у женщин.

Обсуждение

Лп(а) является самостоятельным фактором риска сердечно-сосудистой заболеваемости, однако результаты 3 когортных исследований (Women's Health Study, Women's Health Initiative и JUPITER) продемонстрировали его ограниченное влияние на ССР у женщин [10].

В проспективном исследовании "ATTICA Cohort Study" [11] при 10-летнем наблюдении у 1890 первоначально здоровых мужчин и женщин было показано, что при уровне Лп(а) ≥ 50 мг/дл риск первого фатального или нефатального БСС в 2 раза повышен у мужчин, но не у женщин. При этом риск повышался у мужчин и женщин при низком ХС ЛВП и apoA ($P < 0,05$). В исследовании общей популяции Копенгагена (CGPS) [5] обнаружено, что уровни Лп(а) увеличивались с возрастом у женщин из-за снижения концентрации эстрадиола. Однако при этом среднее увеличение Лп(а) на 27% не сопровождалось увеличением БСС.

Известно, что из-за половых различий как правило уровни ХС ЛВП и apoA у женщин выше, чем у мужчин, и хотя ХС ЛВП снижается после менопаузы, его средние уровни остаются выше, чем у мужчин [12].

Однако apoA биологически является более эффективным маркером ИБС, чем ХС ЛВП, поскольку не все частицы ХС ЛВП равны по размеру. В исследовании Study of Women's Health Across the Nation (SWAN) было показано, что через 12 мес. после менопаузы у женщин, несмотря на увеличение общего ХС, ХС ЛНП и apoB, концентрации apoA не уменьшались [13]. Способность повышенных уровней apoA снижать развитие атеросклероза в присутствии повышенного уровня Лп(а) была ранее продемонстрирована в экспериментальном исследовании Liu AC, et al. [14] на мышцах с использованием трансгенной модели.

Размер apo(a), составной части Лп(а) генетически предопределен и преимущественно "малые" изоформы ассоциируются с повышенным ССР [15]. В нашем исследовании в Кв1 распределения 2-ΔΔCt, который коррелирует с количеством повторов KIV-2 LPA [6, 7], и следовательно, "малыми" изоформами apo(a) [8], риск БСС был в одинаковой степени повышен в целом по выборке ($P < 0,001$), у мужчин ($P < 0,01$) и женщин ($P < 0,05$) (рис. 2).

Ограничения исследования. Настоящее исследование имеет ограничения. Во-первых, оно включает относительно небольшое количество пациентов с ИБС ($n=216$), 96 мужчин и 120 женщин. Во-вторых, использованный метод qPCR позволяет получить относительную величину (2-ΔΔCt), позволяющую сравнивать относительное количество повторов в группах случаев и контролей. Дальнейшие исследования с большим числом наблюдений необходимы для более полного изучения и понимания наблюдаемых различий.

Заключение

Значение показателя 2-ΔΔCt в нижнем квартиле, ассоциированное с низким количеством повторов KIV-2 в гене LPA, более точно отражает риск БСС у женщин с ИБС. Также ОР у женщин был ниже в верхнем квартиле apoA по сравнению с нижним.

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

Литература/References

1. Ezhov MV, Kukharchuk VV, Sergienko IV, et al. Disorders of lipid metabolism. Clinical Guidelines 2023. Russian Journal of Cardiology. 2023;28(5):5471. (In Russ.) Ежов М. В., Кухарчук В. В., Сергиенко И. В. и др. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023. Российский кардиологический журнал. 2023;28(5):5471. doi:10.15829/1560-4071-2023-5471. EDN YVZOWJ.
2. Ezhov MV, Shalnova SA, Yarovaya EB, et al. Lipoprotein(a) in an adult sample from the Russian population: distribution and association with atherosclerotic cardiovascular diseases. Arch Med Sci. 2023;19(4):995-102 doi:10.5114/aoms/131089.
3. Kronenberg F, Mora S, Stroes ESG, et al. Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerosis Society consensus statement. Eur. Heart J. 2022;43(39):3925-46. doi:10.1093/eurheartj/ehac361.
4. Guertin J, Kaiser Y, Manikpurage H, et al. Sex-Specific Associations of Genetically Predicted Circulating Lp(a) (Lipoprotein(a)) and Hepatic LPA Gene Expression Levels with Cardiovascular Outcomes: Mendelian Randomization and Observational Analyses. Circ Genom Precis Med. 2021;14(4):485-94. doi:10.1161/CIRCGEN.120.003271.
5. Simony SB, Mortensen MB, Langsted A, et al. Sex differences of lipoprotein(a) levels and associated risk of morbidity and mortality by age: the Copenhagen General Population Study. Atherosclerosis. 2022;355:76-82. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2022.06.1023.
6. Lanktree MB, Rajakumar C, Brunt JH, et al. Determination of lipoprotein(a) kringle repeat number from genomic DNA: copy number variation genotyping using qPCR. J Lipid Res. 2009;50(4):768-72. doi:10.1194/jlr.D800050-JLR200.
7. Untergasser A, Cutcutache I, Koressaar T, et al. Primer3—new capabilities and interfaces. Nucleic Acids Res. 2012;40(15):2-12. doi:10.1093/nar/gks596.
8. Sticchi E, Magi A, Kamstrup PR, et al. Apolipoprotein(a) Kringle-IV Type 2 Copy Number Variation Is Associated with Venous Thromboembolism. PLoS ONE. 2016;11(2):1-14. doi:10.1371/journal.pone.0149427.
9. Fogacci F, Di Micoli V, Avagimyan A, et al. Assessment of Apolipoprotein(a) Isoform Size Using Phenotypic and Genotypic Methods. Int. J. Mol. Sci. 2023;24:1-14. doi:10.3390/ijms241813886.
10. Cook NR, Mora S, Ridker PM. Lipoprotein(a) and Cardiovascular Risk Prediction among Women. J Am Coll Cardiol. 2018;72(3):287-96. doi:10.1016/j.jacc.2018.04.060.
11. Kouvari M, Panagiotakos DB, Chrysoshoou C, et al. Lipoprotein (a) and 10-year cardiovascular disease incidence in apparently healthy individuals: A sex-based sensitivity analysis from ATTICA Cohort Study. Angiology. 2019;70(9):819-29. doi:10.1177/0003319719854872.
12. Razavi AC, Jain V, Gowtham R, et al. Does Elevated High-Density Lipoprotein Cholesterol Protect Against Cardiovascular Disease? The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2024;109(2):321-32. doi:10.1210/clinem/dgad406.
13. Matthews KA, Crawford SL, Chae CU, et al. Are Changes in Cardiovascular Disease Risk Factors in Midlife Women due to Chronological Aging or to the Menopausal Transition? J Am Coll Cardiol. 2009;54(25):2366-73. doi:10.1016/j.jacc.2009.10.009.
14. Liu AC, Lawn RM, Verstuyft JG, Rubin EM. Human apolipoprotein A-I prevents atherosclerosis associated with apolipoprotein (a) in transgenic mice. Journal of Lipid Research. 1994;35:2263-67.
15. Afanasieva OI, Ezhov MV, Tmoyan NA, et al. Low Molecular Weight Apolipoprotein(a) Phenotype Rather Than Lipoprotein(a) Is Associated with Coronary Atherosclerosis and Myocardial Infarction. Front. Cardiovasc. Med. 2022;9:1-7. doi:10.3389/fcvm.2022.843602.