

Связь липопротеида(а) и пропротеин конвертазы субтилизин/кексин тип 9 (PCSK9) у молодых мужчин

DOI: 10.34687/2219–8202.JAD.2020.03.0005

© К. С. Бенимецкая^{1,2}, М. П. Ячменева¹, Л. В. Щербакова¹, Д. В. Денисова¹, Ю. И. Рагино¹

¹ Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН), Новосибирск

² Новосибирский национальный исследовательский государственный Университет (НГУ), Новосибирск

Для цитирования: Ксения Сергеевна Бенимецкая, Мария Павловна Ячменева, Лилия Валерьевна Щербакова, Диана Вахтанговна Денисова, Юлия Игоревна Рагино. Связь липопротеида(а) и пропротеин конвертазы субтилизин/кексин тип 9 (PCSK9) у молодых мужчин. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2020; 3(40): 51–59. DOI: 110.34687/2219–8202.JAD.2020.03.0005

Абстракт

Цель. Изучить связь между уровнями липопротеида(а) (Лп(а)) и пропротеин конвертазы субтилизин/кексин тип 9 (PCSK9) в репрезентативной выборке молодых мужчин из популяции Новосибирска.

Материалы и методы: из числа участников одномоментного популяционного обследования случайной выборки населения (25–45 лет) «Мониторинг состояния здоровья и распространенности факторов риска терапевтических заболеваний, их прогнозирование и профилактика в Сибири» была сформирована выборка из 492 мужчин. Определялись уровни общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП), глюкозы, PCSK9, Лп(а).

Результаты: уровень Лп(а) составил 12,56 (10,50; 17,02) мг/дл, уровень PCSK9 – 300,19 (240,20; 361,80) нг/мл. Была показана слабая положительная корреляционная связь Лп(а) с ОХС ($r = 0,286$; $p = 0,0001$), ХС ЛНП ($r = 0,282$; $p = 0,0001$) и PCSK9 ($r = 0,138$; $p = 0,004$). Лп(а) был статистически значимо выше у лиц с ОХС ≥ 5 ммоль/л и с ХС ЛНП ≥ 3 ммоль/л. По данным однофакторного регрессионного анализа были выявлены ассоциации Лп(а) с ОХС ($B (SE) = 1,458 (0,306)$; $p < 0,0001$), ХС ЛНП ($B (SE) = 1,676 (0,348)$; $p < 0,0001$) и PCSK9 ($B (SE) = 0,005 (0,002)$; $p = 0,02$). По данным многофакторного регрессионного анализа были выявлены ассоциации Лп(а) с ОХС ($B (SE) = 1,767 (0,350)$; $p < 0,0001$), ТГ ($B (SE) = -0,934 (0,412)$; $p = 0,02$) и тенденция с PCSK9 ($B (SE) = 0,004 (0,002)$; $p = 0,07$). При применении пошагового метода подтвердились связи с ОХС ($B (SE) = 1,808 (0,333)$; $p < 0,001$) и с ТГ ($B (SE) = -0,875 (0,354)$; $p = 0,01$). В другой модели была выявлена положительная ассоциация Лп(а) с ХС ЛНП ($B (SE) = 1,662 (0,353)$; $p < 0,0001$) и тенденция с PCSK9 ($B (SE) = 0,004 (0,02)$; $p = 0,06$).

Заключение: представлены первые данные о взаимоотношении уровней Лп(а) и PCSK9 в российской популяции. Выявленная связь признанного маркера атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний Лп(а) и перспективного биомаркера PCSK9 позволяет предположить прогностическую ценность последнего.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 18–34–00763.

Ключевые слова: липопротеид(а), Лп(а), пропротеин конвертаза субтилизин/кексин 9 типа, PCSK9, гиперхолестеринемия, популяция

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

K. S. Benimetskaya^{1,2}, M. P. Yachmeneva¹, L. V. Shcherbakova¹, D. V. Denisova¹, Yu. I. Ragino¹

¹Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Science (IIPM – Branch of IC&G SB RAS), Novosibirsk, Russia

²Novosibirsk State University (NSU), Novosibirsk, Russia

Abstract

Objectives: to study the relationship between levels of lipoprotein(a) (Lp(a)) and proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) in a representative sample of young males from the Novosibirsk population.

Methods: a sample of 492 males was formed from the participants of a one-time population (25–45 years old) survey "Monitoring of health status and prevalence of risk factors of therapeutic diseases, their prediction and prevention in Siberia". Levels of total cholesterol (TC), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), triglycerides (TG), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), glucose, PCSK9, and Lp(a) were measured.

Results: the level of Lp(a) was 12,56 (10.50; 17.02) mg/dl, the level of PCSK9 was 300.19 (240.20; 361.80) ng/ml. A weak positive correlation between Lp(a) and TC ($r = 0.286$; $p = 0.0001$), LDL-C ($r = 0.282$; $p = 0.0001$) and PCSK9 ($r = 0.138$; $p = 0.004$) was shown. Lp(a) was significantly higher in individuals with TC ≥ 5 mmol/l and with LDL ≥ 3 mmol/l. Associations of Lp(a) with TC (B (SE) = 1.458 (0.306); $p < 0.0001$), LDL-C (B (SE) = 1.676 (0.348); $p < 0.0001$) and PCSK9 (B (SE) = 0.005 (0.002); $p = 0.015$) were found according to linear regression analysis. Multivariate regression analysis revealed associations of Lp(a) with TC (B (SE) = 1.767 (0.350); $p < 0.0001$), TG (B (SE) = - 0.934 (0.412); $p = 0.02$) and trend with PCSK9 (B (SE) = 0.004(0.002); $p = 0.07$). The associations with TC (B (SE) = 1.808(0.333); $p < 0,001$) and with TG (B (SE) = - 0.875(0.354); $p=0.01$) were confirmed by step-by-step approach. A positive association of Lp(a) with LDL-C (B (SE) = 1.662 (0.353); $p < 0.0001$) and a trend with PCSK9 (B(SE) = 0.004(0.02); 0.06) were found in another model.

Conclusions: the first data on the relationship between Lp(a) and PCSK9 levels in the Russian population are presented. Found correlation and associations between Lp(a), the avowed biomarker of atherosclerotic cardiovascular diseases, and PCSK9, the promising biomarker, suggests the prognostic value of the last one.

The reported study was funded by RFBR according to the research project № 18–34–00763.

Keywords: lipoprotein(a), Lp(a), proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9, hypercholesterolemia, population.

Введение

Липопротеид(а) (Лп(а)) – липопротеид крови, имеющий строение надмолекулярного комплекса: он состоит из богатой холестерином частицы липопротеида низкой плотности (ЛНП), одной молекулы аполипопротеида В100 и белка аполипопротеида(а), присоединенного дисульфидной связью. Высокий уровень Лп(а) увеличивает риск сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) за счет протромботических/антифибринолитических эффектов благодаря структурной гомологии с плазминогеном и плазмином и отсутствию фибринолитической активности, а также из-за своих провоспалительных эффектов. Измерение Лп(а) рекомендовано производить у взрослых для выявления лиц с высоким риском атеросклеротических ССЗ (при уровне

> 180 мг/дл), у отдельных пациентов с семейной историей ранних ССЗ и для реклассификации у лиц с пограничным (между умеренным и высоким) уровнем риска [1].

Пропротеин конвертаза субтилизин/кexин 9 типа (proprotein convertase subtilisin/kexin-type 9, или PCSK9) синтезируется преимущественно в печени и играет критически важную роль в липидном метаболизме. Наиболее известной функцией PCSK9 является деградация рецепторов ЛНП, на основании чего был разработан новый класс гиполипидемических препаратов – моноклональных антител против PCSK9, которые способны не только снижать уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) на 60% на фоне терапии статинами, но и на 20–35% снижать уровень Лп(а) [2]. Растет количество экспериментальных и клинических

данных, расширяющих понимание механизмов, через которые PCSK9 может способствовать атерогенезу: показано, что PCSK9 обеспечивает эффекты, не связанные исключительно с концентрациями в плазме АпоВ-содержащих липопротеидов. Кроме деградации рецепторов ЛНП PCSK9 участвует и в деградации рецепторов липопротеидов очень низкой плотности, CD36, ApoER2, рецепторов ЛНП 1-го типа (LRP1). Судя по всему, PCSK9 также экспрессируется в атеросклеротической бляшке, в частности на уровне гладкомышечных клеток сосудов и эндотелиоцитов, и оказывает паракринное воздействие на множество рецепторов пенистых клеток [3]. Накапливающиеся данные по участию PCSK9 в эндотелиальной дисфункции показывают связь PCSK9 с артериальным давлением [4]. Вероятно, PCSK9 также участвует в углеводном метаболизме, функции почек и нервной системы, иммунном ответе и онкогенезе [5].

В целом, уровень PCSK9 в крови может являться маркером сердечно-сосудистого риска и иметь прогностическую значимость [6], как и Лп(а). Более того, Tavori H. и коллеги в 2016 году впервые показали, что PCSK9 физически связан с частицами Лп(а) у лиц с высоким уровнем Лп(а) независимо от прямого связывания с аполипопротеидом(а) и способности Лп(а) переносить окисленные фосфолипиды. В своем исследовании авторы изучали 39 пациентов с высоким Лп(а), которые поступили в клинику для проведения Лп(а)-афереза, и трансгенных мышей, экспрессирующих только человеческий апо(а) или человеческий Лп(а). Tavori H. и коллеги сделали выводы о том, что комплекс Лп(а)-PCSK9 может рассматриваться как биомаркер сердечно-сосудистого риска [7]. В 2017 году Lambert G. с коллегами отметили, что изучение связи между PCSK9 и Лп(а) позволит определить роль PCSK9 в метаболизме Лп(а) [8].

Количество данных о связи Лп(а) и PCSK9 невелико, в основном исследования включали пациентов с вероятной или определенной семейной гиперхолестеринемией (СГХС). Целью нашего исследования было изучить связь между уровнями Лп(а), признанного маркера атеросклеротических ССЗ, и PCSK9, перспективного маркера, в репрезентативной выборке молодых мужчин из популяции Новосибирска.

Материалы и методы

В рамках исследования «Мониторинг состояния здоровья и распространенности факторов риска терапевтических заболеваний, их прогнозирование и профилактика в Сибири» в Научно-исследовательском институте терапии и профилактической медицины – филиал ИЦиГ СО РАН в 2013–2017 гг. проводилось одномоментное популяционное обследование случайной выборки населения. Возраст обследуемых составлял 25–45 лет, все лица проживали в типичных районах Новосибирска. Ло-

кальный этический комитет одобрил проведение исследования, все участники подписывали информированное согласие. Для проведения настоящего исследования из общего числа обследованных была сформирована выборка из 492 мужчин.

Для проведения биохимических исследований пробы крови забирались однократно из локтевой вены утром натощак через 12 ч после приема пищи. Уровни липидных показателей (общий холестерин (ОХС), триглицериды (ТГ), холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП)) и глюкозы в крови определяли энзиматическими методами на автоматическом биохимическом анализаторе KoneLab300i (Финляндия) с использованием реактивов TermoFisher (Финляндия). Содержание ХС ЛНП вычисляли по формуле Фридвальда: $\text{ХС ЛНП} = \text{ОХС} - \text{ХС ЛВП} - \text{ТГ}/2,2$ (ммоль/л). В случаях высокого уровня триглицеридов ХС ЛНП не вычислялся. Методами иммуноферментного анализа (ИФА) был определен уровень PCSK9, используя тест-системы «Human PCSK9 ELISA» (BioVendor, Czech Republic), и уровень Лп(а), используя тест-системы «Human Lp(a) ELISA» (Assaypro LLC, USA).

Для проведения статистического анализа использовалась программа SPSS (v.13). Проверка на нормальность распределения проводилась методом Колмогорова-Смирнова. Количественные признаки представлены как $M \pm SD$, где M – арифметическое среднее, SD – стандартное отклонение и как медиана (Me) и межквартильный размах (25%; 75%), в силу того, что большинство изучаемых показателей имели ненормальное распределение. Сравнение в группах проводилось с помощью непараметрического метода Mann-Whitney (сравнение двух независимых групп). Многомерный анализ проводился с помощью множественной линейной регрессии: в качестве зависимой переменной использовался Лп(а), в качестве независимых переменных в различные модели включались ОХС, ХС ЛНП, ХС ЛВП, ТГ, PCSK9, глюкоза, индекс массы тела (ИМТ), систолическое артериальное давление (САД).

Результаты

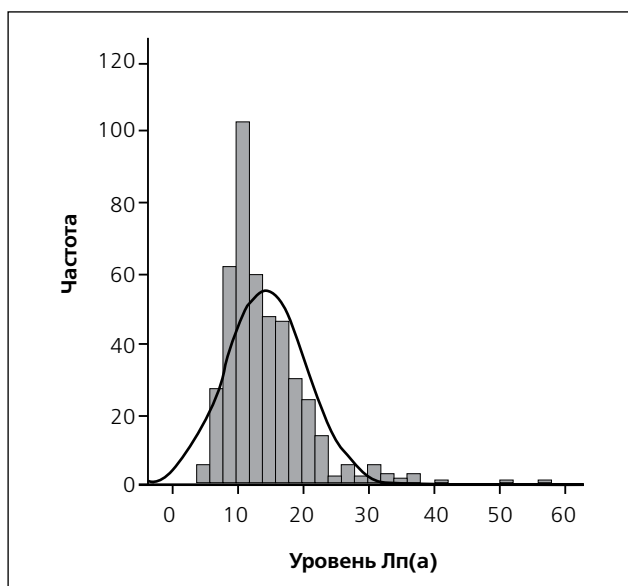
Клиническая характеристика выборки мужчин 25–45 лет ($n=492$) представлена в таблице 1.

Характеристики распределения уровня PCSK9 и его связь с липидными параметрами и глюкозой крови в данной выборке обсуждались отдельно [9]. Средний уровень Лп(а) составил $14,41 \pm 6,35$ мг/дл, медиана и межквартильный размах – 12,56 (10,50; 17,02) мг/дл, минимальный зарегистрированный в группе уровень Лп(а) был 4,31 мг/дл, а максимальный – 57,89 мг/дл. Повышенный уровень Лп(а) (более 30 мг/дл) выявлен у 3,4% лиц. Распределение Лп(а) в исследуемой группе значимо отличалось от нормального по данным теста Колмогорова-Смирнова ($p < 0,001$), гистограмма распределения представлена на рисунке 1.

Таблица 1. Клиническая характеристика обследованных лиц

	M ± SD	Me (25%;75%)
Возраст, годы	35,98 ± 5,86	35,86 (31,17;41,08)
ИМТ	26,65 ± 4,95	26,49 (23,16;29,48)
ОХС, ммоль/л	5,11 ± 1,02	5,06 (4,39;5,73)
ХС ЛНП, ммоль/л	3,27 ± 0,88	3,21 (2,62;3,83)
ХС ЛВП, ммоль/л	1,21 ± 0,28	1,16 (1,03;1,37)
ТГ, ммоль/л	1,40 ± 0,98	1,10 (0,77;1,69)
РССК9, нг/мл	325,9 ± 141,97	300,19 (240,20; 361,80)
Глюкоза	5,91 ± 0,84	5,83 (5,52; 6,24)
АД, мм рт ст	126,13 ± 13,4/ 82,91 ± 9,93	124,50 (117,00;133,50)/ 82,00 (76,00;89,50)

Примечание: M – арифметическое среднее, SD – стандартное отклонение, Me – медиана, 25%; 75% – межквартильный размах, АД – артериальное давление, ИМТ – индекс массы тела, ОХС – общий холестерин, ТГ – триглицериды, ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, РССК9 – пропротеин конвертаза субтилизин/кексин 9 типа.

Рисунок 1. Гистограмма распределения уровней Лп(а) в исследуемой группе

По данным корреляционного анализа по Спирману была показана слабая положительная статистически значимая корреляционная связь уровня Лп(а) с ОХС ($r = 0,286$; $p = 0,0001$), ХС ЛНП ($r = 0,282$; $p = 0,0001$) и с уровнем РССК9 ($r = 0,138$; $p = 0,004$).

Сравнивали уровень Лп(а) в подгруппах, контрастных по уровню ОХС, ХС ЛНП, ХС ЛВП, ТГ, глюкозы, возрасту, ИМТ, артериальному давлению, статусу курения. Было показано, что Лп(а) был статистически значимо выше в выборке с уровнем ОХС ≥ 5 ммоль/л, чем в выборке ОХС < 5 ммоль/л при сравнении пары независимых выборок,

отличающихся по уровню ОХС; в выборке с ХС ЛНП ≥ 3 ммоль/л, чем в выборке с ХС ЛНП < 3 ммоль/л при сравнении пары независимых выборок, отличающихся по уровню ХС ЛНП; В независимых выборках, отличающихся по уровню ХС ЛВП, ТГ, возрасту, ИМТ, артериальному давлению, статусу курения уровень Лп(а) не различался (таблица 2).

Для оценки связи Лп(а) с показателями возраста, ОХС, ТГ, ХС ЛВП, РССК9, глюкозы, ИМТ, САД был проведен множественный регрессионный анализ. На первом этапе проводился однофакторный регрессионный анализ с включением каждого из вышеперечисленных факторов риска со стандартизацией по возрасту (Таблица 3, Модель 1). Статистически значимые ассоциации были выявлены с ОХС, ХС ЛНП и РССК9, все ассоциации были положительными. Данные модели объясняли 5,1%, 5,2% и 1,5% вариабельности Лп(а) у мужчин 25–45 лет, соответственно.

Модель 2 включала одновременно все показатели: ОХС, ТГ, ХС ЛВП, РССК9, глюкозу, ИМТ, САД, стандартизованные по возрасту (Таблица 3, Модель 2). Статистически значимые ассоциации были выявлены с ОХС, ТГ и тенденция с РССК9. С ОХС и РССК9 ассоциация была положительная, а с ТГ – отрицательная. Данная модель объясняла 7,3% вариабельности Лп(а). При применении пошагового метода подтвердились вышеуказанные связи с ОХС ($B(SE) = 1,808(0,333)$; $p < 0,001$) и с ТГ ($B(SE) = -0,875(0,354)$; $p = 0,01$).

Поскольку была получена статистически достоверная ассоциация Лп(а) с ХС ЛНП, то было интересно проанализировать многофакторную модель с включением этого показателя. В данную многофакторную модель были включены перемен-

Таблица 2. Распределение показателя Лп(а) в парах независимых выборок, отличающихся по уровню ОХС, ХС ЛНП, ХС ЛВП, ТГ, глюкозе, возрасту, ИМТ, артериальному давлению, статусу курения

Факторы риска		Количество наблюдений	Лп(а)		p
			M ± SD	Me (25%;75%)	
ОХС	≥ 5 ммоль/л	226	15,29 ± 6,15	14,07 (11,17; 18,36)	< 0,0001
	< 5 ммоль/л	213	13,47 ± 6,44	11,72 (9,65; 15,57)	
ХС ЛНП	≥ 3 ммоль/л	261	15,47 ± 6,76	14,15 (11,17; 18,19)	< 0,0001
	< 3 ммоль/л	177	12,90 ± 5,32	11,69 (9,41; 15,12)	
ХС ЛВП	≤ 1,03 ммоль/л	100	13,98 ± 5,61	12,87 (10,74; 16,40)	0,90
	> 1,03 ммоль/л	339	14,53 ± 6,55	12,33 (10,47; 17,35)	
ТГ	≥ 1,7 ммоль/л	110	14,44 ± 6,12	12,87 (10,71; 17,81)	0,65
	< 1,7 ммоль/л	329	14,40 ± 6,43	12,37 (10,50; 16,92)	
Глюкоза	≥ 6,1 ммоль/л	151	15,01 ± 7,26	12,88 (10,81; 17,52)	0,36
	< 6,1 ммоль/л	288	14,09 ± 5,80	12,42 (10,44; 16,88)	
	≥ 5,6 ммоль/л	305	14,39 ± 6,53	12,40 (10,50; 16,94)	0,71
	< 5,6 ммоль/л	134	14,44 ± 5,92	12,60 (10,51; 17,07)	
Возраст	≥ 35 лет	232	14,61 ± 6,96	12,22 (10,65; 16,82)	0,94
	< 35 лет	207	14,18 ± 5,59	12,80 (10,17; 17,35)	
ИМТ	≥ 25	259	14,62 ± 6,59	12,87 (10,64; 17,32)	0,42
	< 25	180	14,10 ± 5,99	12,15 (10,38; 16,62)	
АД	≥ 140/90 мм рт. ст.	110	15,20 ± 7,99	13,23 (10,63; 18,07)	0,34
	< 140/90 мм рт. ст.	328	14,10 ± 5,65	12,33 (10,50; 16,67)	
Курение	Курит	191	14,70 ± 6,62	12,94 (10,68; 17,05)	0,24
	Не курит или бросил более 3 месяцев назад	247	14,13 ± 6,09	12,21 (10,38; 16,83)	

Примечание: M – арифметическое среднее, SD – стандартное отклонение, Me – медиана, 25%; 75% – межквартильный размах, ОХС – общий холестерин, ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ТГ – триглицериды, ИМТ – индекс массы тела, АД – артериальное давление.

ные: ХС ЛНП, PCSK9, глюкоза, САД, ИМТ (Таблица 3, Модель 3). Другие липидные показатели не были включены в силу высокой корреляции с ХС ЛНП. Была выявлена статистически значимая положительная ассоциация Лп(а) с ХС ЛНП и тенденция положительной связи с PCSK9. Данная модель объясняла 6,4% вариативности Лп(а). При применении пошагового метода статистически значимым фактором являлся ХС ЛНП ($B(SE) = 1,663(0,339)$; $p < 0,0001$).

Была проанализирована множественная линейная регрессионная модель, где в качестве независимых переменных были включены дихотомические переменные: возрастные группы ($25 \leq \text{возраст} < 35$ / $35 \leq \text{возраст} \leq 45$ лет); факт наличия/отсутствия

артериальной гипертензии; группа ИМТ ($\text{ИМТ} \leq 25$ / $\text{ИМТ} > 25$); группа по уровню ОХС ($\text{ОХС} < 5$ ммоль/л / $\text{ОХС} \geq 5$ ммоль/л); группа по уровню глюкозы плазмы (глюкоза плазмы $< 6,1$ / глюкоза плазмы $\geq 6,1$), ХС ЛВП ($\text{ХС ЛВП} > 1,03$ ммоль/л / $\text{ХС ЛВП} \leq 1,03$ ммоль/л), ТГ ($\text{ТГ} < 1,7$ ммоль/л / $\geq 1,7$ ммоль/л) и непрерывная переменная – уровень PCSK9. Результаты анализа подтверждают выводы предыдущих моделей: статистически значимые ассоциации выявлены с группой ОХС ($B(SE) = 1,829(0,642)$; $p = 0,005$) и тенденция с PCSK9 ($B(SE) = 0,004(0,002)$; $p = 0,05$). При исключении из вышеприведенной модели категориальных переменных по уровням ОХС, ЛВП, ТГ и включении группы по уровню ХС ЛНП ($\text{ХС ЛНП} < 3$ ммоль/л

Таблица 3. Результаты регрессионного анализа связи факторов риска с Лп(а) в выборке мужчин 25–45 лет

Параметры	Модель 1*		Модель 2**		Модель 3**	
	B (SE)	p	B (SE)	p	B (SE)	p
ОХС, ммоль/л	1,458 (0,306)	< 0,0001	1,767 (0,350)	< 0,0001		
ХС ЛНП, ммоль/л	1,676 (0,348)	< 0,0001			1,662 (0,353)	< 0,0001
ХС ЛВП, ммоль/л	0,952 (1,091)	0,38	-0,363 (1,238)	0,77		
ТГ, ммоль/л	0,006 (0,328)	0,99	-0,934 (0,412)	0,02		
PCSK9, г/мл	0,005 (0,002)	0,02	0,004(0,002)	0,07	0,004(0,02)	0,06
Глюкоза, мг/л	0,281 (0,415)	0,50	-0,001(0,437)	0,99	-0,003(0,434)	0,99
САД	0,020 (0,230)	0,40	0,019(0,025)	0,44	0,021(0,025)	0,39
ДАД	0,044 (0,031)	0,16				
ИМТ	0,007 (0,064)	0,92	-0,037(0,074)	0,62	-0,079(0,069)	0,25

Примечание: B – коэффициент регрессии, SE – стандартная ошибка коэффициента, ОХС – общий холестерин, ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ТГ – триглицериды, PCSK9 – пропротеин конвертаза субтилизин/кексин 9 типа, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ИМТ – индекс массы тела.

* В модель включен показатель, стандартизованный по возрасту.

** В модель включены все указанные показатели, стандартизованные по возрасту.

/ ХС ЛНП ≥ 3 ммоль/л) также подтвердились результаты предыдущих моделей. Выявлена статистически значимая положительная связь с группой ХС ЛНП (B(SE) = 2,442(0,613); $p < 0,001$) и PCSK9 (B(SE) = 0,004(0,002); $p = 0,04$). При применении пошагового метода статистически значимыми факторами являются ОХС (B(SE) = 1,673(0,599); $p = 0,005$) и PCSK9 (B(SE) = 0,005(0,002); $p = 0,03$), и ЛНП (B(SE) = 2,479(0,602); $p < 0,0001$) и PCSK9 (B(SE) = 0,005(0,002); $p = 0,02$) в двух моделях, соответственно.

Обсуждение

Эпидемиологические исследования показали, что концентрация Лп(а) наиболее низкая у лиц европеоидной расы (медиана 12 мг/дл, межквартильный размах 5 – 32), китайского населения (медиана 11 мг/дл, межквартильный размах 4 – 22) и японцев (медиана 13 мг/дл, межквартильный размах 5 – 26), несколько выше у латиноамериканцев (медиана 19 мг/дл, межквартильный размах 8 – 43), еще более высокие уровни можно наблюдать у лиц африканского происхождения (медиана 39 мг/дл, межквартильный размах 19–69) [10]. По данным исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология

сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах Российской Федерации) в популяции жителей регионов (Ивановская, Вологодская, Тюменская области, Приморский край, Республика Северная Осетия [Алания], город Томск) медиана и межквартильный размах Лп(а) составили 11,1 мг/дл (3,9; 20,2) [11]. Полученные нами данные по медиане и межквартильному размаху Лп(а) 12,56 мг/дл (10,50; 17,02) согласуются с эпидемиологическими данными по уровню Лп(а) у европеоидов и в российской популяции. Интересно, что при этом повышенный уровень Лп(а) (более 30 мг/дл) в нашем исследовании был выявлен у 3,4% лиц, в то время как по литературным данным уровень Лп(а) > 25 мг/дл встречается примерно у 30% европеоидов [12].

В представленном нами исследовании была установлена положительная корреляция Лп(а) с ОХС и ХС ЛНП, более высокий уровень Лп(а) у лиц с уровнем ОХС ≥ 5 ммоль/л, ХС ЛНП ≥ 3 ммоль/л и ассоциации с ОХС, ХС ЛНП и ТГ. Положительные связи Лп(а) с ОХС и ХС ЛНП отмечались также в эпидемиологическом исследовании ЭССЕ-РФ [11] и крупном популяционном исследовании на европейской популяции с участием более чем 56 тысяч человек BiomarcARE [13], что согласовывает-

ся с нашими данными.

В настоящем исследовании показана слабая положительная статистически значимая корреляционная связь уровня Лп(а) с уровнем PCSK9, а также ассоциация Лп(а) с PCSK9 по данным однофакторного регрессионного анализа и тенденция ассоциации Лп(а) с PCSK9 по данным двух различных моделей многофакторного регрессионного анализа. Нам не удалось найти других исследований, где оценивался бы уровень Лп(а), PCSK9 и характер их взаимоотношений в популяционных выборках за исключением нескольких исследований, где фигурировали контрольные группы.

В исследовании Neikaies Y. и коллег (2018) была показана корреляция PCSK9 и Лп(а) в объединенной группе пациентов с сахарным диабетом 2 типа ($n=50$) и без него ($n=50$) ($r=0,254$, $p<0,0138$) (контрольная группа), а также изолированно в группе пациентов с сахарным диабетом 2 типа ($r=0,287$, $p=0,05$), но не в контрольной группе отдельно, что в некоторой степени соответствует полученным нами данным. Neikaies Y. и коллеги предположили роль синергического эффекта Лп(а) и PCSK9 в развитии атерогенной дислипидемии и макрососудистых осложнений при сахарном диабете 2 типа [14], что безусловно должно лечь в основу дальнейших исследований.

Среди немногочисленных исследований, где рассматривались взаимоотношения показателей Лп(а) и PCSK9, большинство включало пациентов с тяжелой гиперхолестеринемией или диагностированной СГХС.

В исследовании Афанасьевой О. И. и коллег (2018) с участием 205 пациентов с тяжелой гиперхолестеринемией (ОХС $> 7,5$ ммоль/л, ХС ЛНП $> 4,9$ ммоль/л) была обнаружена слабая корреляционная связь уровней Лп(а) и PCSK9 ($r = 0,16$; $p < 0,05$), которая усиливалась в подгруппе пациентов с низкомолекулярным фенотипом апо(а) ($r = 0,46$; $p = 0,001$). Также Лп(а) был показан независимым предиктором уровня PCSK9 ($r = 0,16$; $p = 0,005$) по данным многофакторного регрессионного анализа [15], что согласуется с полученными в настоящем исследовании данными по связи этих показателей. Также слабая положительная корреляция уровня PCSK9 и Лп(а) ($r = 0,16$, $p = 0,02$) была показана Поповой А. Б. и коллегами (2016) в группе 220 пациентов с уровнем ОХС $\geq 7,5$ ммоль/л и/или ХС ЛНП $\geq 4,9$ ммоль/л [16].

В исследовании Сао Y. X. и коллег (2018) была обнаружена тесная корреляция между PCSK9 и Лп(а) у пациентов с гетерозиготной СГХС (геСГХС) ($n = 151$, $r = 0,254$, $p < 0,001$). Причем пациенты с наиболее высокими концентрациями PCSK9 и Лп(а) имели самую высокую распространенность и тяжесть атеросклеротических поражений, а многофакторный регрессионный анализ показал, что PCSK9 был независимо связан с ИБС и заболеваниями периферических артерий, в то время как Лп(а) был связан только с ИБС [17].

Показанная в исследовании Сао Y. X. и коллег корреляция PCSK9 и Лп(а) поддерживается нашими результатами, также авторы в своих выводах предполагают, что PCSK9 может быть лучшим, чем Лп(а) предиктором атеросклеротических ССЗ у пациентов с геСГХС.

Наши данные согласуются с исследованием Sun D. и коллег (2018), где была показана ассоциация между уровнем Лп(а) и PCSK9 ($r = 0,254$, $p < 0,001$) у пациентов с СГХС [18].

В исследовании Alonso R. и коллег (2016) у 161 пациента с СГХС, подтвержденной молекулярно-генетическим методом, не оценивалась связь между Лп(а) и PCSK9, но более высокие уровни PCSK9 и Лп(а) определялись в группе с более выраженной кальцификацией коронарных артерий, что подтверждалось в многофакторном регрессионном анализе [19]. Эти данные подчеркивают роль обоих показателей как маркеров атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний.

Так Chan D. C. и коллеги (2016) изучали асимптомных взрослых из выборки популяционного исследования CUDAS ($n = 295$) и показали, что, хотя PCSK9 не коррелировал с Лп(а), был статистически значимым предиктором толщины комплекса интима-медиа сонных артерий, причем эта ассоциация была независима от сердечно-сосудистых факторов риска, включающих пол, артериальную гипертензию, курение, ожирение, ХС ЛНП, триглицериды, маркеры воспаления и Лп(а) [20]. Полученные Chan D. C. и коллегами данные говорят о значимости PCSK9 в развитии атеросклероза вне зависимости от липидных показателей и других факторов риска, что подчеркивает важность дальнейшего его исследования.

Заключение

Настоящее исследование представляет первые данные о связи уровней Лп(а) и PCSK9 в репрезентативной выборке из российской популяции. Показанная связь признанного маркера атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний Лп(а) и перспективного биомаркера PCSK9 позволяет предположить прогностическую ценность последнего. Поиск взаимосвязей между Лп(а) и PCSK9 является перспективным направлением, способным открыть новые возможности применения PCSK9 в качестве биологического маркера атеросклеротических ССЗ.

Конфликт интересов

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта №18-34-00763.

Список литературы

1. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, Chapman MJ, de Backer GG, Delgado V, Ference BA, Graham IM, Halliday A, Landmesser U, Mihalovska B, Pedersen TR, Riccardi G, Richter DJ, Sabatine MS, Taskinen MR, Tokgozoglu L, Wiklund O; ESC Scientific Document Group. 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). *Eur Heart J*. 2020;41(1):111–88.
2. Raal FJ, Giugliano RP, Sabatine MS, Koren MJ, Blom D, Seidab NG, Honarpour N, Lira A, Xue A, Chiruvolu P, Jackson S, Di M, Peach M, Somaratne R, Wasserman SM, Scott R, Stein EA. PCSK9 inhibition-mediated reduction in Lp(a) with evolocumab: an analysis of 10 clinical trials and the LDL receptor's role. *J Lipid Res*. 2016;57(6):1086–96.
3. D'Ardes D, Santilli F, Guagnano MT, Bucci M, Cipollone F. From Endothelium to Lipids, Through microRNAs and PCSK9: A Fascinating Travel Across Atherosclerosis. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2020;27:1–8.
4. Benimetskaya KS, Yachmeneva MP, Astrakov SV, Shcherbakova LV, Denisova DV, Ragino YI, Voevoda MI. Association of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 with hypertension and smoking. *Innovative medicine of the Kuban*. 2019;13(1):20–7. Russian (Бенимецкая КС, Ячменева МП, Астраков СВ, Щербакова ЛВ, Денисова ДВ, Рагино ЮИ, Воевода МИ. Связь пропротеин конвертазы субтилизин/кексин 9 типа (PCSK9) с уровнем артериального давления и статусом курения. *Инновационная медицина Кубани*. 2019;13(1):20–7).
5. Cesaro A, Bianconi V, Gragnano F, Moscarella E, Fimiani F, Monda E, Scudiero O, Limongelli G, Pirro M, Calabro P. Beyond cholesterol metabolism: The pleiotropic effects of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9). *Genetics, mutations, expression, and perspective for long-term inhibition*. *BioFactors*. 2020;1–14. Epub 2020 Jan 30.
6. Schindler TH, Leucker TM. PCSK9: Entering a new era of cardiovascular risk prediction. *Int J Cardiol*. 2018;263:152–3.
7. Tavori H, Christian D, Minnier J, Plubell D, Shapiro MD, Yeang C, Giunzioni I, Croyal M, Duell PB, Lambert G, Tsimikas S, Fazio S. PCSK9 Association With Lipoprotein(a). *Circ Res*. 2016;119(1):29–35.
8. Lambert G, Thebret A, Croyal M, Ramin-Mangata S, Couret D, Diotel N, Nobücourt-Dupuy E, Krempf M, LeBail JC, Poirier B, Blankenstein J, Villard EF, Guillot E. The complexity of lipoprotein(a) lowering by PCSK9 monoclonal antibodies. *Clin Sci (Lond)*. 2017;131(4):261–8.
9. Benimetskaya KS, Yachmeneva MP, Smolina MO, Shcherbakova LV, Denisova DV, Ragino YI, Voevoda MI. Association of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 with lipid parameters and blood glucose. *JAD*. 2019;36(3):29–36. Russian (Бенимецкая КС, Ячменева МП, Смолина МО, Щербакова ЛВ, Денисова ДВ, Рагино ЮИ, Воевода МИ. Связь пропротеин конвертазы субтилизин/кексин тип 9 (PCSK9) с показателями липидного спектра и глюкозой крови. *Ауд*. 2019;36(3):29–36).
10. Matthews KA, Sowers MF, Derby CA, Stein E, Miracle-McMabill H, Crawford SL, Pasternak RC. Ethnic differences in cardiovascular risk factor burden among middle-aged women: Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Am Heart J*. 2005;149(6):1066–73.
11. Shalnova SA, Ezhov MV, Metelskaya VA, Evstifeeva SE, Tarasov VI, Muromtseva GA, Balanova YA, Imaeva AE, Kapustina AV, Shabunova AA, Belova OA, Trubacheva IA, Efanov AY, Astakhova ZT, Kulakova NV, Boytsov SA, Drapkina OM on behalf of ESSE-RF-2 researchers. Association Between Lipoprotein(a) and Risk Factors of Atherosclerosis in Russian Population (Data of Observational ESSE-RF study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2019;15(5):612–21. Russian (Шальнова СА, Ежов МВ, Метельская ВА, Евстифеева СЕ, Тарасов ВИ, Муромцева ГА, Баланова ЮА, Имаева АЭ, Капустина АВ, Шабунова АА, Белова ОА, Трубачева ИА, Ефанов АЮ, Астахова ЗТ, Кулакова НВ, Бойцов СА, Драпкина ОМ; от имени участников исследования ЭССЕ-РФ. Ассоциация липопротеида(а) с факторами риска атеросклероза в российской популяции (данные наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2019;15(5):612–21).
12. Tsimikas S, Hall JL. Lipoprotein(a) as a potential causal genetic risk factor of cardiovascular disease: a rationale for increased efforts to understand its pathophysiology and develop targeted therapies. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(8):716–21.
13. Waldeyer C, Makarova N, Zeller T, Schnabel RB, Brunner FJ, Juergensen T, Linneberg A, Niiranen T, Salomaa V, Jousilahti P, Yarnell J, Ferrario MM, Veronesi G, Brambilla P, Signorini SG, Iacoviello L, Costanzo S, Giampaoli S, Palmieri L, Meisinger C, Thorand B, Kee F, Koenig W, Ojeda F, Kontto J, Landmesser U, Kuulasmaa K, Blankenberg S. Lipoprotein(a) and the risk of cardiovascular disease in the European population: results from the BiomarCaRE consortium. *Eur Heart J*. 2017;38(32):2490–8.
14. Nekaies Y, Baudin B, Sakly M, Attia N. Plasma proprotein convertase subtilisin/Kexin type 9 (PCSK9) is associated with Lp(a) in non-CAD type 2 diabetic patients. *Archives of Cardiovascular Diseases Supplements*. 2018;10(1):116.
15. Afanasieva OI, Ezhov MV, Razova OA, Afanasieva MI, Utkina EA, Pokrovsky SN. Apolipoprotein(a) phenotype determines the correlations of lipoprotein(a) and proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 levels in patients with potential familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2018;277:477–82.

16. Popova AB, Balabonova TV, Pogorelova OA, Tripoten MI, Gornyakova NB, Sergienko IV. The relationship level proprotein convertase subtilisin / kexin 9 type with the severity of carotid atherosclerosis in patients with hyperlipidemia. *JAD*. 2016;23(2):33–40. Russian (Попова АБ, Балахонова ТВ, Погорелова ОА, Трипотень МИ, Горнякова НБ, Сергиенко ИВ. Взаимосвязь уровня протеинконвертазы субтилизин/кексин 9-го типа с выраженностью атеросклероза сонных артерий у пациентов с гиперлипидемией. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2016;23(2):33–40).
17. Cao YX, Liu HH, Sun D, Jin JL, Xu RX, Guo YL, Wu NQ, Zhu CG, Li S, Zhang Y, Sun J, Li JJ. The different relations of PCSK9 and Lp(a) to the presence and severity of atherosclerotic lesions in patients with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2018;277:7–14. Sun D, Li S, Zhao X, Wu NQ, Zhu CG, Guo YL, Gao Y, Qing P, Cui CJ, Liu G, Sun J, Dong Q, Li JJ. Association between lipoprotein(a) and proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia: a case-control study. *Metabolism*. 2018;79:33–41.
18. Alonso R, Mata P, Muciz O, Fuentes-Jimenez F, Diaz JL, Zambyn D, Tombs M, Martin C, Moyon T, Croyal M, Thebrez A, Lambert G. PCSK9 and lipoprotein (a) levels are two predictors of coronary artery calcification in asymptomatic patients with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2016;254:249–53.
19. Chan DC, Pang J, McQuillan BM, Hung J, Beilby JP, Barrett PH, Watts GF. Plasma Proprotein Convertase Subtilisin Kexin Type 9 as a Predictor of Carotid Atherosclerosis in Asymptomatic Adults. *Heart Lung Circ*. 2016;25(5):520–5.