

## ВОЗМОЖНОСТИ ИНДИВИДУАЛИЗАЦИИ ОЦЕНКИ АТЕРОГЕННОСТИ ЛИПОПРОТЕИНОВОГО СПЕКТРА КРОВИ

Плехова Н.Г., Невзорова В.А., Родионова Л.В., Репина Н.И., Богданов Д.Ю., Кулакова Н.В., Мокшина М.В., Бродская Т.А.

*ФГБОУ ВО «Тихоокеанский медицинский государственный университет» Министерства здравоохранения РФ, Владивосток, e-mail: pl\_nat@hotmail.com*

К известным факторам сердечно-сосудистого риска относятся изменения липидного спектра сыворотки крови в виде повышения содержания общего холестерина (ХС), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов (ТГ) и/или пониженное содержание липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), которое может сочетаться с пониженным содержанием общего холестерина. Традиционно изменения липидного спектра рассматриваются вместе с увеличением возраста пациентов (старше 40 лет), наличием статуса курения, артериальной гипертензии мужским полом. Вместе с тем остается открытым вопрос, существует ли корреляция между показателями липидограммы, включенными в традиционные шкалы оценки сердечно-сосудистого риска, и наличием иных выше перечисленных факторов в более молодых возрастных категориях пациентов, в том числе у женщин и при иных изменениях липидного спектра. Цель исследования: на основании многофакторного анализа данных показателей липидограммы здоровых обследуемых лиц разработать подходы к индивидуальной оценке риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. У 844 здоровых некурящих и курящих лиц, из которых 498 женщин и 346 мужчин, различных возрастных групп в зависимости от систолического давления в сыворотке крови определяли содержание ХС, ТГ, липопротеина (ЛП), ЛВП, компонента АпоА, ЛНП и его компонента АпоВ. На основании полученных данных проводили статистический анализ для выявления наиболее значимых перечисленных независимых переменных для риска развития сердечно-сосудистой патологии. Показана различная диагностическая ценность исследуемых данных липидограммы и показателей, вычисленных с помощью традиционных методов статистики. Указано, что оценку содержания компонентов атерогенности обследуемых лиц, в том числе моложе 40 лет, необходимо рассматривать в совокупности с другими факторами, а именно – возрастом, полом, курением и значениями систолического давления. Подобный подход с позиций многофакторного анализа позволяет более точно диагностировать состояние липидного обмена у здоровых лиц с целью объективной оценки риска развития сердечно-сосудистых заболеваний для более раннего назначения липидкорректирующей терапии.

Ключевые слова: холестерин, липопротеины высокой и низкой плотности, аполипопротеины, сердечно-сосудистые болезни.

## FEATURES OF INDIVIDUALIZATION ASSESSING THE ATHEROGENIC LIPOPROTEIN BLOOD SPECTRUM

Plekhova N.G., Nevzorova V.A., Rodionova L.V., Repina N.I., Bogdanov D.U., Kulakova N.V., Mokshina M.V., Brodskaya T.V.

*Federal Education Institution of Higher Education Pacific Medical State University of the Russian Federation Ministry of Health, Vladivostok, e-mail: pl\_nat@hotmail.com*

The risk factors of development cardiovascular disease include the indicators of lipidic metabolism specifically the high cholesterol (TC), triglycerides (TG), low density lipoproteins (LDL), and / or low high-density lipoprotein (HDL), and the combined lower cholesterol and HDL. However, the question remains whether there is a correlation between the indices of lipid profile and confounding factors smoking, age and sex of the subjects of healthy individuals. The aim of study: on the basis of multivariate analysis of indicators lipid metabolism healthy subjects design the individual approaches to the objective assessment of the risk of developing cardiovascular disease. In serum of blood 844 healthy non-smoking and smoking persons, of whom 498 women and 346 men of different age groups, was measured cholesterol, triglycerides, lipoprotein (LP), HDL, ApoA component of LDL and apoB component depending systolic blood pressure. The statistical analysis of the data was carried out to identify the most significant independent variables for the risk of cardiovascular disease. A various diagnostic value of the test data and lipid profile parameters, calculated by conventional statistical methods were discussed. It is indicated that the assessment of the content of atherogenic components of the surveyed persons need to be considered in conjunction with other factors, namely age, sex, smoking and systolic blood pressure values. This approach from the standpoint of multivariate analysis allows a more accurate diagnosis of lipid metabolism in healthy individuals for the purpose of an objective assessment of the risk of cardiovascular disease to optimize lipid corrective therapy.

Keywords: cholesterol, lipoproteins high and low density, apolipoproteins, cardiovascular disease.

Гиперхолестеринемия и локальные воспалительные изменения сосудистой стенки тесно взаимосвязаны в патогенезе развития атеросклероза сосудов различной локализации [2, 3, 6]. Выявление общего количества холестерина в сыворотке крови не отражает вероятность развития указанного процесса, и более точно проанализировать состояние липидного и липопротеинового обмена в организме позволяет более тонкая оценка состояния липидного спектра [7]. Современные методы исследования позволяют проводить количественное определение холестерина в составе различных фракций липопротеинов, в частности, апобелков и триглицеридов, что является необходимым методическим подходом для оценки степени риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и назначения липидкорректирующей терапии [5].

Соединения эфиров жирных кислот и глицерина в виде триглицеридов (ТГ) являются основным источником энергии и откладываются в виде запасяющих веществ в тканях организма. В крови определяется небольшое количество ТГ, и гипертриглицеридемия нередко сочетается с артериальной гипертензией и изменением других показателей липидограммы, формируя специфические нарушения липидного спектра, характерные для лиц с метаболическим синдромом [4]. В свою очередь, липопротеины высокой плотности (ЛПВП) участвуют в процессе удаления свободного холестерина, накопившегося в периферических клетках, передают его липопротеинам очень низкой плотности (ЛОНП) с последующим их преобразованием в липопротеины низкой плотности (ЛПНП) [6, 7]. ЛПВП являются антиатерогенными факторами, которые транспортируют холестерин периферических тканей в печень для дальнейших метаболических превращений и выведения из организма в виде желчных кислот. Тогда как ЛПНП, напротив, перемещают холестерин в периферические ткани. Определение содержания АпоА (компонент ЛПВП) и АпоВ (компонент ЛПНП) позволяет проводить более точную оценку риска развития сердечно-сосудистых катастроф и возникновения ишемической болезни сердца. Причем, показано, что в совокупности показатели липидограммы позволяют выявлять наследственную предрасположенность к атеросклерозу в молодом возрасте у пациентов, считающихся практически здоровыми [2-5].

К липидным факторам риска развития сердечно-сосудистых заболеваний относят следующие критерии: повышенное содержание холестерина, ЛПНП, ТГ и/или пониженное ЛПВП; а также сочетанное пониженное содержание холестерина и ЛПВП. Причем, указанные показатели липидограммы необходимо рассматривать в сочетании с другими факторами риска, к которым относятся возраст старше 40 лет, мужской пол, наследственная предрасположенность к дислипидемиям и заболеваниям сердца и сосудов, нарушение

углеводного обмена, повышение артериального давления, курение, ожирение, социальное неблагополучие и др. [1, 5]. Известно, что курение повышает агрегацию тромбоцитов, усиливает выраженность и прогрессирование атеросклеротического процесса, повышает содержание фибриногена в крови, снижает уровень антиатерогенных липопротеинов высокой плотности, способствует развитию спазма коронарных артерий [7, 8]. Отказ от курения достоверно уменьшает риск развития ишемической болезни сердца и возникновения индексных сердечно-сосудистых событий [1]. Вместе с тем остается открытым вопрос, существует ли корреляция между показателями липидограммы, включенными в традиционные шкалы оценки сердечно-сосудистого риска, и наличием иных выше перечисленных факторов в более молодых возрастных категориях пациентов, в том числе у женщин и при иных изменениях липидного спектра.

Цель исследования: на основании многофакторного анализа данных показателей липидограммы здоровых обследуемых лиц разработать индивидуализированные подходы к оценке риска развития сердечно-сосудистых заболеваний.

#### **Материалы и методы исследования**

Исследование было проведено как часть региональной (Приморский край) многоцентровой наблюдательной Российской программы «Эпидемиология Сердечно-Сосудистых Заболеваний (ЭССЕ-РФ)». Было включено 844 здоровых лиц: представительные выборки из неорганизованного мужского (346 человек) и женского (498 человек) населения в возрасте от 25–64 лет. В исследование были включены 844 здоровых лиц, из которых 498 женщин и 346 мужчин. В список переменных, которые рассматривались в качестве потенциальных предикторов развития сердечно-сосудистой патологии, были внесены следующие параметры (в скобках приведены их возможные значения): пол обследуемого (мужской или женский); возраст (интервальная переменная); наличие фактора курения (да, нет), значения систолического давления (1 – 90-120, 2 – 120-130, 3 – 130 и выше); содержание в сыворотке крови (интервальные переменные) холестерина, липопротеина (ЛП), липопротеина высокой плотности (ЛВП), компонента АпоА, липопротеина низкой плотности (ЛНП), его компонента АпоВ и триглицерида (ТГ). С использованием указанных критериев вычисляли холестеринный и апопротеиновый коэффициенты атерогенности, отношение ЛНП к ЛВП, отношение ЛВП к ХС и содержание ХС в ЛНП по уравнению Фридвальда. У лиц, включенных в обследование, значения всех переменных были известны.

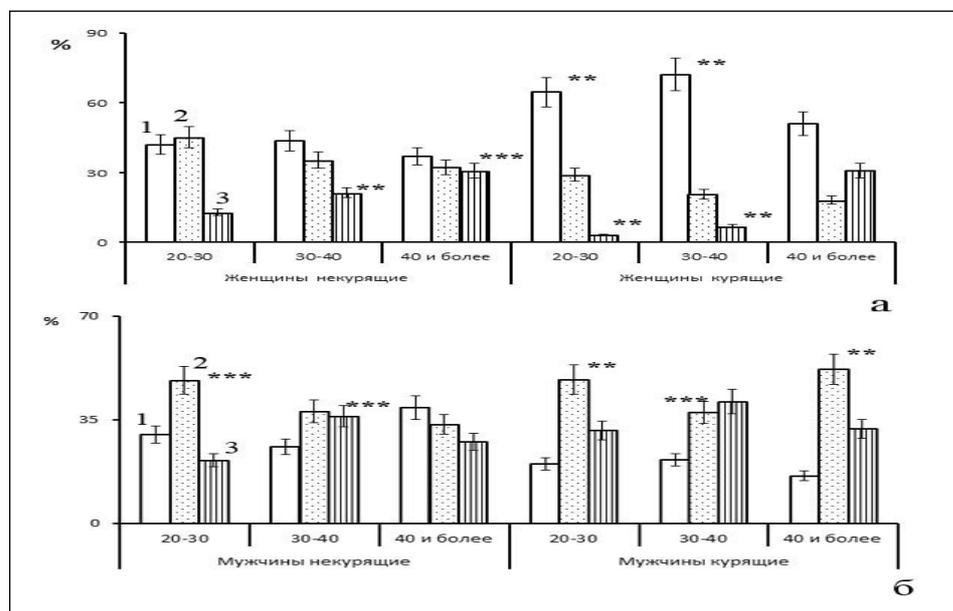
Статистическая обработка данных проводилась для выявления наиболее значимых перечисленных независимых переменных, для риска развития сердечно-сосудистой патологии оценивалось степень влияния фактора курения. Исследуемая бинарная переменная имела 2 значения: «да» (есть влияние) и «нет» (отсутствие влияния). Проводили дисперсионный анализ данных, где в качестве бинарной переменной использовали

критические значения критерия Фишера  $F$ . При этом сравнивали величины выборочных дисперсий двух независимых от остальных выборок при извлечении случайным образом из исследуемой нормально распределенной совокупности. При условии оценки одной и той же величины, а использовали мы в качестве подобных показателей дисперсии совокупности  $\sigma^2$ , значение критерия  $F$  должно быть близко к 1. Если значение  $F$  действительно близко к единице, то полученные в эксперименте данные не противоречат нулевой гипотезе (есть достоверное влияние курения на показатель). Все статистические расчеты проводили с использованием программы SPSS 10.0 и использовали известные графические приемы выражения статистических данных.

## Результаты

Средний возраст в популяции обследуемых лиц составил  $36,6 \pm 0,76$  лет (диапазон: 19-54), из них 59 % составили женщины и 41 % мужчин. В наблюдаемый период времени 32,2 % женщин и 43 % мужчин были курящими. Исследование значений систолического давления показало прямое, однонаправленное соотношение с возрастом у женщин как курящих, так и некурящих, тогда как у мужчин подобной корреляции обнаружено не было (рис. 1). В среднем у курящих мужчин отмечалось более высокие значения систолического давления во всех возрастных группах, чем у женщин.

При анализе показателей липидограммы в зависимости от пола обследуемых лиц установлены достоверные различия только в отношении содержания ЛП. Причем у мужчин оно было выше, чем у женщин, для всех возрастных групп, вне зависимости от наличия фактора курения ( $p < 0.05$ ). Также установлено, что отношение содержания ЛПНП к ЛПВП достоверно было выше у женщин и у курящих мужчин по отношению к некурящим (рис. 2,  $p < 0.05$ ). Так показатели соотношения указанных показателей составили для женщин  $3.76 \pm 0.45$ , для курящих мужчин  $2.88 \pm 0.3$  и для некурящих  $2.3 \pm 0.18$ .



*Рис. 1. Распределение популяции обследуемых лиц соответственно половой принадлежности (а – женский; б – мужской), по возрастным группам (20-30, 30-40 и 40 и более лет) и в зависимости от значений систолического давления: 1 – от 90 до 120; 2 – от 120 до 130; 3 – 130 и выше мм рт. ст.*

Примечание: \*\*\* – различие между возрастными группами при  $p < 0.05$ ; \*\* – различие между показателями для лиц соответственно половой принадлежности при  $p < 0.05$ .

У некурящих женщин количество ЛП не зависело от возраста и систолического давления, тогда как у молодых курящих женщин при значении систолического давления от 120 и выше мм рт. столба его содержание имело тенденцию к снижению и достоверно отличалось от показателей других возрастных групп ( $p < 0.05$ ). В отношении показателей количества ТГ, ЛПВП, АпоА и АпоВ достоверного различия у женщин в зависимости от возраста и систолического давления не обнаружено (рис. 2,  $p < 0.05$ ). Интерес представляют данные анализа содержания ЛПНП у женщин в зависимости от систолического давления. Так, у некурящих женщин старшей возрастной группы показатели ЛПНП достоверно были выше, чем у женщин от 20 до 30 лет при значениях систолического давления от 90 до 130 мм рт. столба, тогда как у курящих такие показатели обнаруживались у молодых женщин ( $p < 0.05$ ). Достоверное влияние курения обнаружено у молодых женщин на содержание АпоА, критерий Фишера составил 1.45 ( $\alpha = 0,05$ ). В возрастной группе от 30 и более лет достоверное влияние курения было определено в отношении содержания холестерина, ЛПВП, АроВ, АпоА и ТГ, критерий Фишера для них составил 1.265, 1.06, 1.62, 1.05 1.23 соответственно. Причем, у курящих женщин содержание ЛПНП превышали показатели для некурящих ( $p < 0.05$ ).

У некурящих мужчин при значениях систолического давления 120–130 мм рт. столба содержание ЛП отличалось для разных возрастных групп, причем, у курящих выявлялось его достоверное снижение ( $p < 0.05$ ). Повышенное содержание ТГ, тесно связанное с риском развития сахарного диабета, было обнаружено у некурящих мужчин старшей возрастной группы при значениях систолического давления от 90 до 130 мм рт. ст. ( $p < 0.05$ ). У курящих мужчин подобные различия выявлялись при более высоких значениях систолического давления. Необходимо также отметить достоверно высокие показатели содержания ТГ и компонента липопротеина высокой плотности АпоА у курящих мужчин от 40 и более лет, что указывает на нарушение обмена липидов у лиц этой возрастной группы. Достоверно выявлялись различия по показателям ЛПВП и АпоА у некурящих мужчин для разных возрастных групп при значениях от 90 до 130 мм рт. столба систолического давления (рис. 2,  $p < 0.05$ ), при этом определена выраженная положительная корреляция между содержанием указанных компонентов ( $r = 0,81$ ). Также, при данных значениях систолического давления выявлена зависимость содержания ЛПНП от возраста обследуемых, тогда как у курящих подобная зависимость выявлялась у молодых мужчин.

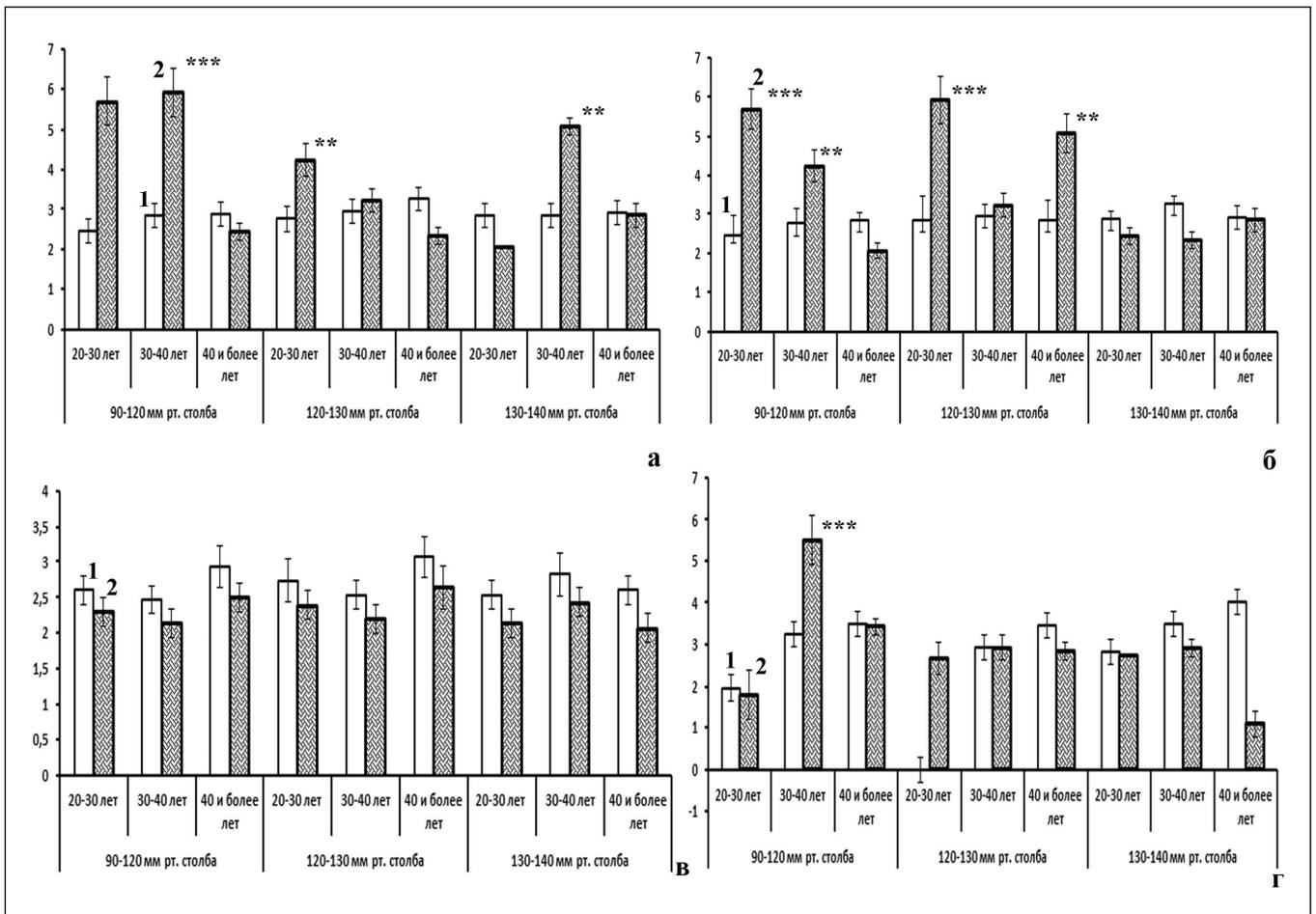


Рис. 2. Коэффициент атерогенности (1) и отношение содержания ЛПНП к ЛПВП (2) в условных единицах (ось ординат) у обследуемых лиц соответственно возрастным группам (20-30, 30-40 и 40 и более лет) и в зависимости от значений систолического давления.

Представлены показатели для некурящих (а, в) и курящих (б, в) женщин (а, б) и мужчин (в, г)

Примечание: \*\*\* – различие между возрастными группами при  $p < 0.05$ ; \*\* – различие между показателями для лиц соответственно половой принадлежности при  $p < 0.05$ .

Значимая величина коэффициента Фишера была выявлена в отношении показателей ЛПНП и ТГ – 1.754 и 1.139 ( $\alpha = 0,05$ ) в возрастной группе 20–30 лет, что указывало на влияние курения на уровень указанных показателей. У обследуемых возрастной группы 30–40 лет также было обнаружено достоверное влияние курения на содержание ЛПНП и АпоВ ( $p < 0.05$ ), при этом отмечалась выраженная положительная корреляция между ними ( $r = 0,78 \pm 0,08$ ). У мужчин старшего возраста выявлено влияние курения на показатели холестерина, ЛПВП, АпоВ, АпоА, ТГ, кроме ЛПНП ( $\alpha = 0,05$ ). Величина критерия Фишера для этих показателей составила 1.415, 1.35, 1.02, 1.24 и 1.575, соответственно.

### Заключение

Замедленное развитие атеросклероза сопровождается обратным транспортом холестерина от периферических тканей к печени, тем самым обеспечивая антиатерогенную роль липопротеина высокой плотности. Высокая концентрация ЛПВП существенно снижает

риск развития атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний в отличие от содержания ЛПНП [1, 6]. Притом, что этот показатель не выходит за пределы допустимого диапазона значений, не всегда проявляется его ожидаемая диагностическая ценность. Так, например, его изменение не зависит от возраста мужчин, но при рассмотрении в совокупности со значением верхних пределов систолического давления это различие определяемо. Несколько иная картина у женщин, где обнаруженное с возрастом достоверное повышение содержания ЛПНП коррелировало с систолическим давлением от 90 до 130 мм рт. столба. Достоверное влияние курения, обнаруженное нами у молодых женщин по одному показателю, а с увеличением возраста в отношении содержания уже пяти показателей (холестерин, ЛПВП, ApoB, ApoA, TG) указывает на необходимость рекомендации обследования состояния липидного обмена у таких женщин. Особенно этот вывод усиливается тем фактом, что у курящих женщин содержание ЛПНП превышает показатели для некурящих. Принятый с целью оптимизации коэффициент атерогенности также не позволяет в должной мере оценить состояние липидного обмена у здоровых обследуемых, тогда как отношение ЛПНП к ЛПВП, в отличие от отношения ЛПВП к ХС и ХС к ЛПНП, демонстрирует корреляцию с полом, возрастом и курением.

Итак, приведенные нами данные доказывают, что при определении риска развития сердечно-сосудистых заболеваний на основании оценки содержания компонентов атерогенности липидного спектра, несмотря на их значения в пределах допустимого диапазона, необходимо их рассмотрение в совокупности с другими факторами, а именно, возрастом, полом, курением и систолическим давлением. Подобный подход с позиций многофакторного анализа позволяет правильно диагностировать состояние липидного обмена у обследуемых лиц с целью объективной оценки риска развития сердечно-сосудистых заболеваний для более раннего назначения липидкорректирующей терапии.

### Список литературы

1. Метельская В.А., Шальнова С.А., Деев А.Д., Невзорова В.А., Недогода С.В. и др. Анализ распространенности показателей, характеризующих атерогенность спектра липопротеинов, у жителей Российской Федерации (по данным исследования ЭССЕ-РФ) // Кардиология и ангиология. – 2016. – Т. 19. – № 1. – С. 15-23.
2. Невзорова В.А., Бродская Т.А., Саковская А.Н., Чикаловец И.В. Состояние жесткости аорты и содержание адипокинов в сыворотке крови у пациентов молодого и среднего возраста с гипертонической болезнью // ТМЖ. – 2015. – № 1 (59). – С. 43-47.

3. Яковлев В.В., Голофеевский В.Ю., Сотников А.В. Факторы риска развития повторного инфаркта миокарда у мужчин молодого и среднего возраста // Тер. архив. – 2010. Т. 82. – № 9. – С. 13-17.
4. Budoff M. Triglycerides and Triglyceride-Rich Lipoproteins in the Causal Pathway of Cardiovascular Disease // Am. J. Cardiol. 2016. Vol. 118. N 1. – P. 138-45.
5. Doganer Y.C., Angstman K., Rohrer J., Merry S. Impact of predictors upon the reduction of lipid parameters in family medicine practice // Sao Paulo Med J. 2015. Vol. 133. N 5. – P. 428-34.
6. Ito T., Arima H., Fujiyoshi A., Miura K., Takashima N., Ohkubo T., Kadota A., Hayakawa T., Kita Y., Miyagawa N., Okayama A., Okamura T., Ueshima H. Relationship between non-high-density lipoprotein cholesterol and the long-term mortality of cardiovascular diseases: NIPPON DATA 90. // Int. J. Cardiol. 2016. Vol. 220. – P. 262-267.
7. Toth P.P. Triglyceride-rich lipoproteins as a causal factor for cardiovascular disease // Vascular Health and Risk Manag. 2016. Vol. 12. – P. 171–183.
8. Tada H., Kobayashi J. Optimal management target for non-high density lipoprotein cholesterol // J. Atheroscl. and Thromb. 2016. Vol. 23. – P. 422-430.