

https://russjcardiol.elpub.ru
doi:10.15829/1560-4071-2020-2-3724

ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)

Уровни пропротеин конвертазы субтилизин/кексин 9 типа у пациентов с острым инфарктом миокарда

Гимадеева А. Д., Галявич А. С., Галеева З. М., Балеева Л. В.

Цель. Изучить уровни пропротеин конвертазы субтилизин/кексин 9 типа (PCSK9) у пациентов с острым инфарктом миокарда (ИМ).

Материал и методы. В исследование были включены 74 пациента с острым ИМ. Определение уровня PCSK9 производилось методом иммуноферментного анализа.

Результаты. Средние величины уровней PCSK9 были $479,7 \pm 15,4$ нг/мл. Не выявлено статистически значимой корреляции уровня PCSK9 с уровнем общего холестерина, холестерином липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛНП), холестерином липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛВП), триглицеридами. В группе курящих пациентов выявлена значимая обратная корреляция между уровнями PCSK9 и ХС-ЛВП ($r = -0,45$; $p = 0,039$). В группе пациентов с индексом массы тела (ИМТ) < 25 кг/м² выявлена значимая обратная корреляция уровней PCSK9 с общим холестерином ($r = -0,45$, $p = 0,008$) и ХС-ЛВП ($r = -0,42$; $p = 0,029$) и ХС-ЛНП ($r = -0,47$; $p = 0,003$).

Заключение. У пациентов с ИМ корреляция уровней PCSK9 с показателями липидного профиля выявлена у курящих, а также у лиц с низким ИМТ.

Ключевые слова: пропротеинконвертаза субтилизин/кексин 9 типа, инфаркт миокарда.

Отношения и деятельность: нет.

ФГБОУ ВО Казанский государственный медицинский университет Минздрава России, Казань, Россия.

Гимадеева А. Д. — аспирант кафедры кардиологии ФПК и ППС, ORCID: 0000-0001-7644-7587, Галявич А. С.* — д. м. н., профессор, зав. кафедры кардиологии ФПК и ППС, ORCID: 0000-0002-4510-6197, Галеева З. М. — к. м. н., доцент кафедры кардиологии ФПК и ППС, ORCID: 0000-0002-9580-3695, Балеева Л. В. — ассистент кафедры кардиологии ФПК и ППС, ORCID: 0000-0002-7974-5894.

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

ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, ХС-ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС-ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, PCSK9 — пропротеинконвертаза субтилизин/кексин 9 типа.

Рукопись получена 21.01.2020

Рецензия получена 03.02.2020

Принята к публикации 10.02.2020



Для цитирования: Гимадеева А. Д., Галявич А. С., Галеева З. М., Балеева Л. В. Уровни пропротеин конвертазы субтилизин/кексин 9 типа у пациентов с острым инфарктом миокарда. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(2):3724.

doi:10.15829/1560-4071-2020-2-3724

Levels of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 in patients with acute myocardial infarction

Gimadeeva A. D., Galyavich A. S., Galeeva Z. M., Baleeva L. V.

Aim. To study the levels of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) in patients with acute myocardial infarction (MI).

Material and methods. The study included 74 patients with acute MI. PCSK9 was determined by enzyme-linked immunosorbent assay.

Results. The mean PCSK9 levels were $479,7 \pm 15,4$ ng/ml. No significant correlation was found between PCSK9 and total cholesterol, low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C), triglycerides. In the group of smokers, a significant inverse correlation was found between the levels of PCSK9 and HDL-C ($r = -0,45$; $p = 0,039$). In the group of patients with body mass index < 25 kg/m², a significant inverse correlation of PCSK9 levels with total cholesterol ($r = -0,45$, $p = 0,008$), HDL-C ($r = -0,42$; $p = 0,029$) and LDL-C ($r = -0,47$; $p = 0,003$) was found.

Conclusion. In patients with MI, a correlation of PCSK9 levels with lipid profile was found in smokers, as well as in patients with a low body mass index.

Key words: proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, myocardial infarction.

Relationships and Activities: not.

Kazan State Medical University, Kazan, Russia.

Gimadeeva A. D. ORCID: 0000-0001-7644-7587, Galyavich A. S. ORCID: 0000-0002-4510-6197, Galeeva Z. M. ORCID: 0000-0002-9580-3695, Baleeva L. V. ORCID: 0000-0002-7974-5894.

Received: 21.01.2020 **Revision Received:** 03.02.2020 **Accepted:** 10.02.2020

For citation: Gimadeeva A. D., Galyavich A. S., Galeeva Z. M., Baleeva L. V. Levels of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 in patients with acute myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(2):3724. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-2-3724

Пропротеиновая конвертаза субтилизин/кексин 9 типа (PCSK9) — это фермент гидролаза, связывающийся с рецептором липопротеидов низкой плотности, который приводит к ее деградации в эндосомах и лизосомах и способствует увеличению уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛНП) в сыворотке

крови. Имеется ряд исследований по корреляции уровней PCSK9 и ишемической болезнью сердца (ИБС). Так, авторы нашли значимую прямую связь между уровнем PCSK9 и сердечно-сосудистыми событиями, наблюдая за 4232 здоровыми мужчинами и женщинами на протяжении 15 лет [1]. В исследовании Caselli C, et al. у 412

пациентов со стабильной ИБС было обнаружено, что уровень PCSK9 в плазме являлся независимым предиктором тяжести коронарного атеросклероза [2].

Dalgic Y, et al. при обследовании 168 пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST, нашли, что уровень PCSK9 является независимым предиктором высокого показателя шкалы SYNTAX (оценки тяжести поражения коронарного русла) [3]. В настоящее время рассматривается вопрос о применении ингибиторов PCSK9 в острой стадии инфаркта миокарда (ИМ) [4]. В связи с этим представляется важным изучение уровня PCSK9 у лиц с ИМ, что и стало целью нашего исследования.

Материал и методы

В исследование было включено 74 пациента с ИМ, подтвержденным общепринятыми критериями: увеличение уровня кардиального тропонина I, типичная клиническая картина, характерные изменения электрокардиограммы (ЭКГ), данные коронарографии. Критериями включения в исследование были острая стадия ИМ, возраст пациентов от 40 до 70 лет, подписанное информированное согласие пациента. Критериями исключения были возраст пациента старше 70 лет, отказ пациента подписать информированное согласие на участие в исследовании, недостаточность кровообращения, нарушение мозгового кровообращения менее чем за 6 мес. до включения в исследование, выраженная почечная недостаточность (креатинин >160 мкмоль/л), печеночная недостаточность (превышение нормального уровня трансаминаз в 3 раза и более), любые нарушения ритма сердца, требующие медикаментозной терапии, атриовентрикулярные блокады II или III степени, брадикардия ≤ 50 уд./мин, синоатриальная блокада, дыхательная недостаточность II степени и более, неэффективная контрацепция для женщин детородного возраста, беременность и период лактации, алкоголизм и наркомания, онкологические заболевания в анамнезе.

Всем поступившим в стационар пациентам проводились следующие исследования: определение уровней тропонина I, про-мозгового натрийуретического пептида, липидов, глюкозы, общий анализ крови, ЭКГ, определение индекса массы тела (ИМТ), определение факта курения, подсчет баллов по шкале Gensini по данным коронарной ангиографии. Определение уровней PCSK9 в крови проводилось методом иммуноферментного анализа с использованием тест-системы Human PCSK9 ELISA (BioVendor, Чехия), при этом образцы крови замораживались при температуре -70°C .

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен Локальным Этическим комитетом.

Методы статистического анализа. Проверку на нормальность распределения определяли с помощью W кри-

терия Шапиро-Уилка. Для описания количественных признаков с нормальным распределением использовали среднюю арифметическую величину (M), среднеквадратическое (стандартное) отклонение (σ) в виде выражения формата $M \pm \sigma$. Для описания выборочного распределения количественных признаков, которые отличались от нормального, использовали медиану (Me), нижний (25%) и верхний (75%) квартили (Q_1 и Q_3) в формате $Me [Q_1; Q_3]$. Статистическая значимость различий количественных показателей оценивалась по непараметрическому U критерию Манна-Уитни. Для выявления ассоциации между уровнем PCSK9 и другими количественными переменными использовался непараметрический корреляционный анализ Спирмена.

Результаты

В исследование было включено 74 пациента: 59 (79,7%) мужчин в возрасте 58 лет (межквартильный размах: 52-64 лет), 15 (20,3%) женщин в возрасте 63 года (межквартильный размах: 62-65 лет). У 43 пациентов был ИМ с зубцом Q.

Уровни PCSK9 в крови в группе в целом, отдельно у мужчин и у женщин представлены в таблице 1. Статистически значимой разницы между уровнями PCSK9 у мужчин и женщин выявлено не было ($p=0,122$). Минимальный зарегистрированный в группе уровень PCSK9 был равен 214 нг/мл, максимальный — 786 нг/мл.

Не было выявлено статистически значимой корреляции PCSK9 с уровнями общего холестерина, ХС-ЛПН, холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛВП), триглицеридами. Однако, в группе курящих пациентов ($n=22$) выявлена обратная корреляция средней силы между PCSK9 и ХС-ЛВП ($-0,45$, $p=0,039$).

Была выявлена значимая корреляция между уровнями PCSK9 и показателями липидного обмена в зависимости от ИМТ: в группе пациентов с ИМТ < 25 кг/м² ($n=22$) обратная корреляция уровня PCSK9 с уровнями общего холестерина ($-0,45$, $p=0,008$), ХС-ЛВП ($-0,42$, $p=0,029$) и ХС-ЛНП ($-0,47$, $p=0,003$).

Обсуждение

Изучение уровней PCSK9 представляет большой практический интерес, поскольку доказан эффект лекарственных средств для его снижения — алирокумаб, эволокумаб [5, 6].

Таблица 1

Уровни PCSK9 в крови у пациентов с ИМ

	Уровни PCSK9 (нг/мл) M \pm σ Me [Q ₁ ; Q ₃]	p (между подгруппами мужчин и женщин)
Общая группа (n=74)	479,7 \pm 15,4 466,0 [378,0-582,8]	
Мужчины (n=59)	465,6 \pm 16,2 461 [375,5-556,5]	
Женщины (n=15)	534,9 \pm 38,9 515 [441,5-658,0]	0,122

В работе авторы изучили уровни PCSK9 у мужчин (44–73 года) в разных популяционных подгруппах, его связь с факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и с отдаленным 7-летним неблагоприятным прогнозом, где средний уровень PCSK9 оказался значительно ниже [7], чем в нашем исследовании (131,1±4,2 нг/мл, медиана 119,8 нг/мл).

В другом популяционном исследовании с участием мужчин в возрасте 25–45 лет средний уровень PCSK9 составил 325,9±141,97 нг/мл, медиана и межквартильный размах — 300,19 нг/мл (240,20 нг/мл; 361,80 нг/мл) и была отмечена более высокая вариабельность от 20,90 нг/мл до 1249,04 нг/мл [8], чем в нашем исследовании.

Высокая вариабельность уровней PCSK9 отмечалась также и в DallasHeartStudy минимальный — 33 нг/мл, максимальный — 2988 нг/мл [8, 9]. Возможно, это связано с популяционной специфичностью уровня PCSK9.

Рядом исследователей были выявлены различия в уровнях PCSK9 в зависимости от ИМТ и пола пациентов. Так, в Dallas Heart Study уровень PCSK9 был выше у женщин — 517 нг/мл, чем у мужчин — 450 нг/мл [8, 9], что было отмечено и в нашем исследовании: 515 нг/мл у женщин, 461 нг/мл у мужчин.

Zhu YM, et al. в своей работе продемонстрировали, что уровни инсулина, ХС-ЛНП, триглицеридов были независимыми предикторами высокой концентрации PCSK9, а ИМТ обратно коррелировал с уровнем PCSK9, что отличается от наших данных [10].

У молодых мужчин без сердечно-сосудистых заболеваний в независимых выборках, отличавшихся по факту курения, авторы обнаружили, что уровень PCSK9 был выше в выборке лиц, которые курят (339,49±139,86 нг/мл; 311,82 нг/мл (251,04;369,78 нг/мл), чем в выборке некурящих (315,17±143,16 нг/мл; 286,16 нг/мл

(229,91;351,71 нг/мл) (p=0,011) [11]. Leander K, et al. продемонстрировали, что в 3 и 4 квартилях уровни PCSK9 у курильщиков были выше, чем у некурящих [1]. В популяционном исследовании Ridker P, et al. не была найдена связь белка PCSK9 со статусом курения [12].

В работе по изучению уровня PCSK9 у пациентов с ИМ без подъема сегмента ST оценивали тяжесть атеросклеротического поражения по шкалам Gensini, Jeopardy, SYNTAX и определили, что уровни PCSK9, общего холестерина, ХС-ЛНП, креатинина были независимыми предикторами высокого показателя SYNTAX [3]. В нашей работе оценка выраженности атеросклеротического поражения коронарных артерий проводилась по шкале Gensini, при этом нами не было найдено взаимосвязи между выраженностью коронарного атеросклероза и уровнем PCSK9. В швейцарской популяции при остром коронарном синдроме уровни PCSK9 достигали 374±149 нг/мл [13].

Полученные в нашем исследовании данные характеризуют уровни PCSK9, характер его распределения, его взаимосвязь с другими показателями липидного обмена у пациентов с ИМ.

Заключение

1. У пациентов с ИМ с ИМТ <25 кг/м² имеется значимая обратная корреляция уровня PCSK9 с уровнями общего холестерина (-0,45, p=0,008), ХС-ЛВП (-0,42, p=0,029) и ХС-ЛНП (-0,47, p=0,003).

2. У курящих пациентов с ИМ имеется значимая обратная корреляция между уровнями PCSK9 и ХС-ЛВП (-0,45, p=0,039, n=22).

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

Литература/References

1. Leander K, Mälarstig A, Van't Hooft FM, et al. Circulating Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 (PCSK9) Predicts Future Risk of Cardiovascular Events Independently of Established Risk Factors. *Circulation*. 2016;133(13):1230-9. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018531.
2. Caselli C, Ragusa R, Del Turco S, et al. Low PCSK9 plasma level is an independent predictor of coronary atherosclerotic burden in patients with stable coronary artery disease, EVINCI study. *European Heart Journal*. 2019;40, Issue Supplement 1, doi:10.1093/eurheartj/ehz746.0774.
3. Dalgic Y, Abaci O, Kocas C. The relationship between protein convertase subtilisin kexin type-9 levels and extent of coronary artery disease in patients with non-ST-elevation myocardial infarction. *Coronary Artery Disease*. 2020;31(1):81-6. doi:10.1097/MCA.0000000000000774.
4. Koskinas K, Windecker S, Pedrazzini G, et al. Evolocumab for early reduction of LDL cholesterol levels in patients with acute coronary syndromes (EVOPACS). *J Am Coll Cardiol*. 2019;74:2452-62. doi:10.1016/j.jacc.2019.08.010.
5. Sabatine M, Giugliano R, Keech A, et al. FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2017;376:1713-22. doi:10.1056/NEJMoa1615664.
6. Schwartz G, Steg P, Szarek M, et al. ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2018;379:2097-107. doi:10.1056/NEJMoa1801174.
7. Ragino YI, Astrakova KS, Shakhshneider EV. Blood Levels of Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 (PCSK9) in Men from Different Population Groups and Its Relation to Unfavorable Long-Term Prognosis. *Cardiology*. 2017;4:72-6. (In Russ.) Рагино Ю.И., Астракова К.С., Шахтшнейдер Е.В. и др. Уровень пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового 9-го типа в крови у мужчин разных популяционных подгрупп и его связь с неблагоприятным отдаленным прогнозом. *Кардиология*. 2017;4:72-6. doi:10.18565/cardio.2017.4.72-76.
8. Benimetskaya KS, Yachmeneva MP, Smolina MO. Association of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 with lipid parameters and blood glucose, Atherosclerosis and dislipidemias. 2019;3(36):29-36. (In Russ.) Бенимецкая К.С., Ячменева М.П., Смолина М.О. и др. Связь пропротеин конвертазы субтилизин/кексин тип 9 (PCSK9) с показателями липидного спектра и глюкозой крови. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2019;3(36):29-36. doi:10.34687/2219-8202.JAD.2019.03.0004.
9. Lakoski S, Lagace T, Cohen J, et al. Genetic and Metabolic Determinants of Plasma PCSK9 Levels. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(7):2537-43. doi:10.1210/jc.2009-0141.
10. Zhu YM, Anderson TJ, Sikdar Kh, et al. Association of Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 (PCSK9) With Cardiovascular Risk in Primary Prevention, Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 2015;35:2254-9. doi:10.1161/ATVBAHA.115.306172.
11. Benimetskaya KS, Yachmeneva MP, Astrakov SV, et al. Association of proprotein convertase subtilisin /kexin type 9 with hypertension and smoking. *Innovative medicine of Kuban*. 2019;(1):20-7. (In Russ.) Бенимецкая К.С., Ячменева М.П., Астраков С.В. и др. Связь пропротеин конвертазы субтилизин/кексин 9 типа (PCSK9) с уровнем артериального давления и статусом курения. *Инновационная медицина Кубани*. 2019;1:20-7.
12. Ridker PM, Rifai N, Bradwin G, et al. Plasma proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 levels and the risk of first cardiovascular events. *Eur Heart J*. 2016;37(6):554-60. doi:10.1093/eurheartj/ehv568. Epub 2015 Oct 27.
13. Gencer B, Montecucco F, Nanchen D, et al. *European Heart Journal*. 2016;37:546-53. doi:10.1093/eurheartj/ehv637.