

PCSK9 при остром коронарном синдроме: анализ ассоциаций с клиническими и лабораторными характеристиками

Дренина Ю. А.^{1,2}, Николаев К. Ю.^{2,3}

¹БУ ХМАО-Югры ОКД “Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии”. Сургут;

²БУ ВО ХМАО-Югры “Сургутский государственный университет”. Сургут; ³Филиал ИЦиГ СО РАН НИИ терапии и профилактической медицины. Новосибирск, Россия

В статье представлен обзор литературы, отражающий значимость определения новых биомаркеров в кардиологии как фундаментального инструмента совершенствования традиционных методов диагностики и стратификации риска у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС). В последнее время появляется все больше публикаций о таких маркерах, в частности о пропротеин конвертазе субтилизин-кексин тип 9 (PCSK9). Целью данного обзора является анализ ассоциаций PCSK9 с клиническими и лабораторными показателями у пациентов с ОКС. Продемонстрировано, что уровень PCSK9 при остром инфаркте миокарда существенно повышен. У пациентов с наличием ОКС уровень PCSK9 прямо связан с длительностью болевого синдрома, тяжестью ишемической болезни сердца, семейной гиперхолестеринемией и липидными показателями, а также с тяжестью коронарного атеросклероза по шкале SYNTAX; при этом установлено, что предшествующая ОКС терапия статинами существенно влияет на связи PCSK9 с показателями липидного профиля. Имеются противоречивые данные об ассоциациях PCSK9 с характеристиками воспалительных реакций при ОКС,

а также единичные свидетельства о положительной роли моноклональных антител к рецептору интерлейкина-6 у пациентов с дислипидемиями при ОКС. Влияние PCSK9 на прогноз ОКС в настоящее время остается неизученным.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, острый инфаркт миокарда, пропротеин конвертаза субтилизин-кексин тип-9.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 09/03-2020

Рецензия получена 12/05-2020

Принята к публикации 01/06-2020



Для цитирования: Дренина Ю. А., Николаев К. Ю. PCSK9 при остром коронарном синдроме: анализ ассоциаций с клиническими и лабораторными характеристиками. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(4):2484. doi:10.15829/1728-8800-2020-2484

PCSK9 in acute coronary syndrome: analysis of associations with clinical and laboratory characteristics

Drenina Yu. A.^{1,2}, Nikolaev K. Yu.^{2,3}

¹Center for Diagnostic and Cardiovascular Surgery. Surgut; ²Surgut State University. Surgut; Research Institution of Internal and Preventive Medicine. Novosibirsk, Russia

The article discusses a literature review reflecting the importance of identifying novel biomarkers in cardiology for improving conventional methods for diagnosing and stratifying risk in patients with acute coronary syndrome (ACS). Recently, more and more studies have published on such markers, in particular, on the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9). The aim of this review was to analyze the associations of PCSK9 with clinical and laboratory parameters in patients with ACS. It has been demonstrated that the PCSK9 level in acute myocardial infarction is significantly increased. In patients with ACS, the level of PCSK9 is directly related to the duration of pain, the severity of coronary artery disease, familial hypercholesterolemia and lipid parameters, as well as the severity of coronary atherosclerosis according to the SYNTAX score. It was found that statin therapy before ACS significantly affects the association of PCSK9 with lipid profile. There are conflicting data on the associations of PCSK9 with the parameters of inflammatory response in ACS, as well as isolated evidence of the positive role of anti-IL-6 receptor monoclonal antibodies in ACS patients with dyslipidemia. The impact of PCSK9 on ACS prognosis is currently unstudied.

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

Relationships and Activities: not.

Drenina Yu. A. * ORCID: 0000-0002-3798-8724, Nikolaev K. Yu. ORCID: 0000-0003-4601-6203.

*Corresponding author: dreninaya@gmail.com

Received: 09/03-2020

Revision Received: 12/05-2020

Accepted: 01/06-2020

For citation: Drenina Yu. A., Nikolaev K. Yu. PCSK9 in acute coronary syndrome: analysis of associations with clinical and laboratory characteristics. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(4):2484. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2020-2484

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: dreninaya@gmail.com

Тел.: +7 (982) 550-25-62

[Дренина Ю. А. — ¹врач-кардиолог, ²преподаватель кафедры кардиологии, ORCID: 0000-0002-3798-8724, Николаев К. Ю. — ²д.м.н., профессор кафедры кардиологии, ³зав. лабораторией неотложной терапии, ORCID: 0000-0003-4601-6203].

ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, КАГ — коронарная ангиография, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ОКС — острый коронарный синдром, ОШ — отношение шансов, PCSK9 — пропротеин конвертаза субтилизин тип 9, СГХС — семейная гиперхолестеринемия, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, СРБ — С-реактивный белок, ХС — холестерин, NT-proBNP — N-терминальный фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида.

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) по-прежнему занимают лидирующие позиции в структуре смертности во всем мире. В США коэффициент смертности по причине болезней сердца за 2017г составил 165,0 на 100 тыс. населения [1].

В странах Европейского Союза стандартизованный показатель смертности от ишемической болезни сердца (ИБС), по последним данным — за 2015г, был на уровне 266,5 на 100 тыс. населения, из которых 96,5 на 100 тыс. населения — это смертность от инфаркта миокарда (ИМ) [2]. По данным Федеральной службы государственной статистики России за 2017г коэффициент смертности от болезней системы кровообращения представлен цифрой 273,8 на 100 тыс. населения, из них 143,7 на 100 тыс. населения приходится на ИБС [3].

Самым распространенным фактором риска развития ССЗ по данным Многоцентрового наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации) является повышенный уровень холестерина (ХС) в плазме крови; распространенность гиперхолестеринемии составляет 57,6% [4]. Важную роль в контроле над уровнем ХС играет рецептор липопротеинов низкой плотности (ЛНП), обнаруженный генетиками М. Брауном и Дж. Гольдштейном, за что они в 1985г были удостоены Нобелевской премии по физиологии и медицине [5, 6]. Было доказано, что удаление частиц ЛНП из кровотока опосредуется специфическим ЛНП-рецептором, но вопрос о механизме его разрушения на клеточной поверхности оставался открытым [6, 7]. Только в 2003г были получены первые данные о белке — пропротеин конвертазе субтилизин кексин тип 9 (PCSK9), который, связываясь с вышеуказанным рецептором, препятствует его рециркуляции на поверхность мембраны клетки и способствует его разрушению [8]. С этого времени роль PCSK9 в развитии ССЗ, в частности семейной гиперхолестеринемии (СГХС), активно изучается. В литературе имеются данные о том, что помимо СГХС PCSK9 может иметь значение в качестве потенциального маркера при остром коронарном синдроме (ОКС) [9]. Однако в настоящий момент таких исследований немного. Целью данного обзора было проанализировать ассоциации PCSK9 с клиническими и лабораторными показателями у пациентов с ОКС.

Основная часть

В 2014г было выполнено исследование по оценке уровня PCSK9 у 3273 пациентов с ИБС в Оттаве (The Ottawa Heart Genomics Study) [10]. В группу

контроля вошли пациенты, которым была выполнена коронарная ангиография (КАГ) до операции на клапане сердца, а также пациенты со стенозом <30% (645 чел.). Среди пациентов обеих групп были лица как принимавшие, так и не принимавшие статины.

В ходе исследования было установлено, что уровень PCSK9 плазмы крови повышен у 45 больных острым ИМ по сравнению с 398 пациентами с ИБС, но без ИМ. Однако различий между уровнем PCSK9 у 49 пациентов с предшествующим ИМ и у 398 — с ИБС, но без ИМ, обнаружено не было.

Кроме того, отсутствовала ассоциация между уровнями PCSK9 и ХС ЛНП у больных ИБС, не принимающих статины, а также у пациентов с ИБС и лиц контрольной группы, принимающих статины. Между тем, у лиц контрольной группы, не принимающих статины, была установлена слабая положительная связь между уровнями PCSK9 и ХС ЛНП.

Данный результат был подтвержден в исследовании Emory Cardiology Biobank, в котором уровень PCSK9 был повышен у 74 больных с острым ИМ в сравнении с 273 пациентами с ИБС, но без ИМ. При этом корреляция между уровнями PCSK9 и ХС ЛНП как у пациентов с ИБС, так и у лиц контрольной группы, не принимающих статины, отсутствовала. Таким образом, результаты двух независимых исследований показывают, что уровень PCSK9 при остром ИМ повышен [10].

Двумя годами позже (2016) было проведено многоцентровое, проспективное, когортное исследование, включившее 2030 пациентов с ОКС в больницах Швейцарии, которым была выполнена КАГ. Пациентам трижды брали кровь для определения уровня PCSK9: первый раз — при проведении КАГ, второй — через 12-24 ч после ОКС и последний — через год после ОКС. Концентрация PCSK9 спустя 12-24 ч после ОКС по сравнению с начальным уровнем увеличивалась. Пациенты с более высокими уровнями PCSK9 чаще всего имели признаки СГХС, получали гиполипидемическую терапию, испытывали более длительный болевой синдром, у них был более высокий уровень С-реактивного белка (СРБ). Кроме того, пациенты с высоким уровнем PCSK9 реже достигали рекомендованного целевого уровня ХС ЛНП (<1,8 ммоль/л, или <70 мг/дл) через 1 год [11]. Тем не менее, существенной связи между уровнями PCSK9 и смертью от всех причин через 30 дней или через 1 год после коррективки на балл GRACE обнаружено не было [12].

В 2017г были опубликованы данные проспективного наблюдательного одноцентрового исследования, проводимого с 2011 по 2013гг. Задача

этого исследования состояла в изучении ассоциаций между уровнем PCSK9 в сыворотке крови и тяжестью поражения коронарных артерий у пациентов, госпитализированных по поводу ОКС с подъемом и без подъема сегмента ST по данным электрокардиограммы. Обследовали 174 пациента, из которых 119 до госпитализации не получали никакой гиполипидемическую терапию (“статины -”), а 55 чел. принимали эти препараты (“статины +”). Концентрацию PCSK9 в сыворотке крови измеряли при поступлении (день 0) до применения статинов в максимальных дозировках и в течение последующих 4-х дней нахождения в стационаре. Исследование показало, что в день поступления показатели PCSK9 были значительно выше в группе “статины -” с высоким или средним и низким уровнем поражения по шкале SYNTAX, но не в группе “статины +”. Уровни циркулирующей PCSK9 были прямо связаны с тяжестью ИБС у пациентов с ОКС и, по крайней мере, частично не зависели от уровня ХС ЛНП. Отмечалось, что показатели PCSK9 быстро повышались после начала терапии статинами в максимальных дозировках (через 24 ч). Концентрация PCSK9 положительно коррелировала с уровнем общего ХС, ХС ЛНП и аполипопротеина В в группе “статины -”, но не в группе “статины +”. Уровень PCSK9 был положительно связан как с содержанием в крови триглицеридов, так и с ХС ЛНП в группах “статины -” и “статины +”. Ассоциаций между уровнями циркулирующей PCSK9 и гликемическими параметрами (уровень глюкозы натощак, индекс инсулинорезистентности), концентрацией СРБ или N-терминальным фрагментом предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) обнаружено не было [13].

Исследование Вае К-Н, et al. (2018г) также подтверждает связь сывороточного уровня PCSK9 с поражением коронарных артерий. С декабря 2009 по июль 2012гг было проведено ретроспективное перекрестное наблюдательное исследование с участием лиц, которые поступали в больницу Национального университета Кёнбук с диагнозом ОКС, включая нестабильную стенокардию, ИМ с подъемом и без подъема сегмента ST. Из 121 пациента 100 чел. имели один или несколько стенозов, суживающих просвет коронарной артерии на $\geq 50\%$ и 21 чел. без таких поражений. Уровень лейкоцитов, аспартаттрансферазы, креатинкиназы МВ фракции, тропонина I, СРБ, NT-proBNP были значительно выше у лиц с поражением коронарных артерий, чем без поражения. Концентрация PCSK9 в сыворотке крови была выше у пациентов с наличием стенозов по данным КАГ, чем у лиц без подтвержденного поражения. Было продемонстрировано, что уровень PCSK9 прямо связан с количеством баллов по шкалам SYNTAX (Synergy between Percutaneous

Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery) и GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) [14].

В 2018г опубликованы данные исследования, которое было частью рандомизированного, двойного-слепого, плацебо-контролируемого исследования, выполненного с целью оценки эффекта разовой дозы рекомбинантных гуманизированных моноклональных антител к человеческому рецептору интерлейкина (ИЛ)-6 — тоцилизумаба у пациентов с ИМ без подъема сегмента ST. Пациентам в возрасте от 18 до 80 лет ($n=117$) с диагнозом острый ИМ без подъема сегмента ST после взятия крови на определение уровня PCSK9 и перед проведением КАГ вводили препарат тоцилизумаб или плацебо. Результаты показали, что пациенты с ИМ без подъема сегмента ST имели повышенный уровень PCSK9 по сравнению с группой контроля (27 здоровых лиц) с максимальным увеличением на 2-й день. Корреляция между PCSK9 и СРБ или ИЛ-6 отсутствовала, но были обнаружены положительные связи с количеством лейкоцитов и нейтрофилов и наличием гиперхолестеринемии, при этом ассоциации с маркерами воспаления, а также с показателями липидного профиля отсутствовали. Количество лейкоцитов и нейтрофилов на фоне лечения тоцилизумабом снижалось, а при корректировке на лекарственную терапию сохранялась связь между площадью под ROC-кривой для PCSK9 и лейкоцитов, а также для PCSK9 и гиперхолестеринемии. Авторы пришли к выводу, что терапия моноклональными антителами к человеческому рецептору ИЛ-6 может быть полезной в отношении снижения уровня PCSK9 у пациентов с ИМ и наиболее атерогенным липидным профилем [15].

Заключение

Установлено, что уровень PCSK9 при остром ИМ существенно повышен. У пациентов с наличием ОКС концентрация PCSK9 прямо связана с длительностью болевого синдрома, тяжестью ИБС, СГХС и липидными показателями, а также с тяжестью коронарного атеросклероза по шкале SYNTAX, при этом установлено, что предшествующая терапия ОКС статинами существенно влияет на связь между PCSK9 и показателями липидного профиля.

Имеются противоречивые данные об ассоциациях PCSK9 с характеристиками воспалительных реакций при ОКС, а также единичные свидетельства о положительной роли моноклональных антител к рецептору ИЛ-6 у пациентов с дислипидемиями при ОКС. Влияние PCSK9 на прогноз ОКС в настоящее время остается неизученным.

Проведенный анализ литературных данных свидетельствует об актуальности и перспективности дальнейшего изучения ассоциаций PCSK9

с провоспалительными факторами, липидными показателями, а также тяжестью поражения коронарных артерий при ОКС.

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

Литература/References

1. Mortality in United States, 2017: NCHS Data Brief No. 328. <https://www.cdc.gov/nchs/products/databriefs/db328.htm> (November 2018).
2. Cardiovascular diseases statistics: Eurostat Statistics Explained. https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Cardiovascular_diseases_statistics#Deaths_from_cardiovascular_diseases (November 2019).
3. Death rate by cause of death: Federal State Statistics Service. (In Russ.) Смертность населения по причинам смерти: Федеральная служба государственной статистики. <https://www.gks.ru/incomparisons>
4. Muromtseva GA, Kontsevaya AV, Konstantinov VV, et al. Prevalence of non-infectious diseases risk factors in russian population in 2012-2013 years. The results of ecvd-rf. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2014;13(6):4-11. (In Russ.) Муромцева Г. А., Концевая А. В., Константинов В. В. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012-2013 гг. Результаты исследований ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13(6):4-11. doi:10.15829/1728-8800-2014-6-4-11.
5. Goldstein JL, Brown MS. The LDL receptor. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2009; 29(4):431-8. doi:10.1161/ATVBAHA.108.179564.
6. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1985: The Nobel Prize. <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1985/summary/>
7. Kukharchuk VV, Bajan SS. Proprotein convertase subtilisin/keksin type 9 (PCSK9) — control the expression of low-density lipoprotein receptor. The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias. 2013;2(11):19-25. (In Russ.) Кухарчук В. В., Бажан С. С. Пропропротеин конвертаза субтилизин/кексин типа 9 (PCSK9) — регулятор экспрессии рецепторов липопротеинов низкой плотности. Атеросклероз и дислипидемии. 2013;2(11):19-25.
8. Popova AB, Nozadze DN, Sergienko IV. The Role of PCSK9 in Coronary Vascular Disease Development. The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias. 2016;3:5-14. (In Russ.) Попова А. Б., Нозадзе Д. Н., Сергиенко И. В. Роль PCSK9 в генезе развития сердечно-сосудистых заболеваний. Атеросклероз и дислипидемии. 2016;3:5-14.
9. Drenina YA. Protein convertase subtilisin/kexin type 9 as marker reflecting the degree of lipid metabolism imbalance and its role in coronary vascular disease progression. Vestnik SurGU Medicina. 2019;2(40):100-4. (In Russ.) Дренина Ю. А. Протеин конвертаза субтилизин-кексин тип 9 (PCSK9) — маркер, отражающий степень нарушения липидного обмена и его роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. Вестник СурГУ. Медицина. 2019;2(40):100-4.
10. Almontashiri NA, Vilmundarson RO, Ghasemzadeh N, et al. Plasma PCSK9 levels are elevated with acute myocardial infarction in two independent retrospective angiographic studies. PLoS One. 2014;9(9):e106294. doi:10.1371/journal.pone.0106294.
11. Gencer B, Montecucco F, Nanchen D, et al. Prognostic value of PCSK9 levels in patients with acute coronary syndromes. European Heart Journal. 2016;37(6):546-53. doi:10.1093/eurheartj/ehv637.
12. Lim GB. Low prognostic utility of measuring PCSK9 levels in ACS. Nature Reviews Cardiology. 2016;13:62-3. doi:10.1038/nrcardio.2015.197.
13. Cariou B, Guerin P, Le May C, et al. Circulating PCSK9 levels in acute coronary syndrome: Results from the PC-SCA-9 prospective study. Diabetes Metab. 2017;43(6):529-35. doi:10.1016/j.diabet.2017.07.009.
14. Bae KH, Kim SW, Choi YK, et al. Serum Levels of PCSK9 Are Associated with Coronary Angiographic Severity in Patients with Acute Coronary Syndrome. Diabetes Metab J. 2018;42(3):207-14. doi:10.4093/dmj.2017.0081.
15. Ueland T, Kleveland O, Michelsen AE, et al. Serum PCSK9 is modified by interleukin-6 receptor antagonism in patients with hypercholesterolaemia following non-ST-elevation myocardial infarction. Open Heart. 2018;5(2):e000765. doi:10.1136/openhrt-2017-000765.