

Исследование маркеров транспорта и обмена липопротеинов у больных инфарктом миокарда в коллекции образцов крови лаборатории "Биобанк Югры"

Воробьев А. С.^{1,2,4}, Донников М. Ю.², Глотов О. С.³, Коваленко Л. В.², Николаев К. Ю.^{2,4}, Урванцева И. А.^{1,2}, Дренина Ю. А.², Морозкина А. В.², Чернышева Г. Н.¹

¹БУ ХМАО-Югры "Окружной кардиологический диспансер "Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии". Сургут;

²БУ ВО ХМАО-Югры "Сургутский государственный университет". Сургут; ³ФГБУ "Детский научно-клинический центр

инфекционных болезней ФМБА". Санкт-Петербург; ⁴НИИ терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ

"ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН". Новосибирск, Россия

Цель. Оценка клинических ассоциаций и предиктивной значимости маркеров транспорта и обмена липопротеинов (ТОЛ), определенных в коллекции образцов сыворотки больных инфарктом миокарда (ИМ).

Материал и методы. В лаборатории "Биобанк Югры" сформирована коллекция образцов крови 88 больных в острой фазе ИМ для последующей биохимической оценки сывороточных уровней маркеров ТОЛ. Все пациенты включены в клиническое проспективное исследование на протяжении 48 мес. с регистрацией клинических событий и томографической оценкой отдаленного поражения коронарных артерий (КА) по завершении наблюдения.

Результаты. Установлены прямые ассоциации между уровнями PCSK9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, пропротеиновая конвертаза субтилизин-кexинового типа 9) и величинами холестерина липопротеинов низкой плотности, коронарным атеросклерозом, риском шкалы GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) 2.0, а также риском повторного острого коронарного синдрома. Уровни липопротеина(а) >50 мг/дл выявлены у 28,4% больных ИМ и ассоциированы с клиническими событиями в анамнезе, атеросклерозом КА и экстракардиальных артерий, коморбидностью, повторным поражением КА, а также риском крупных кардиальных событий по завершении наблюдения. Определена связь высокого (5,14) триглицеридно-глюкозного индекса с коморбидностью, повторным поражением КА и риском смерти по завершении наблюдения.

Заключение. Лаборатория "Биобанк Югры" — эффективная база для проведения лабораторных исследований. Маркеры ТОЛ ассоциированы с клиническими факторами, коморбидностью, сосудистым атеросклерозом и негативным прогнозом у больных ИМ.

Ключевые слова: биобанк, маркеры транспорта и обмена липопротеинов, инфаркт миокарда.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено при финансовой поддержке Фонда научно-технологического развития Югры в рамках научного проекта № 2023-574-05.

Поступила 03/09-2024

Рецензия получена 08/10-2024

Принята к публикации 03/11-2024



Для цитирования: Воробьев А. С., Донников М. Ю., Глотов О. С., Коваленко Л. В., Николаев К. Ю., Урванцева И. А., Дренина Ю. А., Морозкина А. В., Чернышева Г. Н. Исследование маркеров транспорта и обмена липопротеинов у больных инфарктом миокарда в коллекции образцов крови лаборатории "Биобанк Югры". Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2024;23(11):4178. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4178. EDN QDOSBG

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: a.s.vorobyov@gmail.com

[Воробьев А. С.* — к.м.н., доцент, зам. зав. кафедрой кардиологии, в.н.с. научно-образовательного центра Медицинского института, врач-кардиолог отдела госпитализации с телемедицинским центром, ORCID: 0000-0001-7014-2096, Донников М. Ю. — к.м.н., в.н.с. научно-образовательного центра Медицинского института, ORCID: 0000-0003-0120-4163, Глотов О. С. — д.б.н., руководитель НИО экспериментальной медицинской вирусологии, молекулярной генетики и биобанкинга, в.н.с. отдела геномной медицины, ORCID: 0000-0002-0091-2224, Коваленко Л. В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой общей патологии и патофизиологии, директор Медицинского института, ORCID: 0000-0002-0918-7129, Николаев К. Ю. — д.м.н., профессор, зав. лабораторией неотложной терапии, профессор кафедры кардиологии, ORCID: 0000-0003-4601-6203, Урванцева И. А. — к.м.н., доцент, зав. кафедрой кардиологии, Медицинский институт, главный врач, ORCID: 0000-0002-5545-9826, Дренина Ю. А. — аспирант кафедры кардиологии, Медицинский институт, ORCID: 0000-0002-3798-8724, Морозкина А. В. — к.б.н., в.н.с. научно-образовательного центра Медицинского института, ORCID: 0009-0000-1598-9542, Чернышева Г. Н. — врач-кардиолог, кардиологическое отделение № 2, ORCID: 0009-0000-1598-9542].

Lipoprotein transport and metabolism markers in patients with myocardial infarction in the Biobank of Yugra blood sample collection

Vorobyov A. S.^{1,2,4}, Donnikov M. Yu.², Glotov O. S.³, Kovalenko L. V.², Nikolaev K. Yu.^{2,4}, Urvantseva I. A.^{1,2}, Drenina Yu. A.², Morozkina A. V.², Chernysheva G. N.¹

¹District Cardiology Dispensary "Center for Diagnostics and Cardiovascular Surgery". Surgut; ²Surgut State University. Surgut;

³Children's Research and Clinical Center for Infectious Diseases. Saint Petersburg; ⁴Research Institute of Therapy and Preventive Medicine — branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics. Novosibirsk, Russia

Aim. To evaluate clinical associations and predictive value of lipoprotein transport and metabolism markers determined in a collection of serum samples from patients with myocardial infarction (MI).

Material and methods. Collection of blood samples from 88 patients with the acute MI was created in the Biobank of Yugra laboratory for subsequent biochemical assessment of serum levels of lipoprotein transport and metabolism markers. All patients were included in a clinical prospective study for 48 months with registration of medical events and remote tomographic assessment of coronary artery (CA) involvement upon follow-up completion.

Results. Direct associations were established between proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) levels and low-density lipoprotein cholesterol levels, coronary atherosclerosis, Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) 2.0 risk score, and the risk of recurrent acute coronary syndrome. Lipoprotein (a) levels >50 mg/dl were detected in 28,4% of patients with MI and were associated with prior medical events, coronary and non-coronary artery atherosclerosis, comorbidity, recurrent coronary lesions, and the risk of major cardiac events at the end of follow-up. A relationship was established between a high (5,14) triglyceride-glucose index and comorbidity, recurrent coronary lesions, and the death risk at the end of follow-up.

Conclusion. The Biobank of Yugra laboratory is an effective base for laboratory research. Lipoprotein transport and metabolism markers are associated with clinical factors, comorbidity, vascular atherosclerosis and a negative prognosis in patients with MI.

Keywords: biobank, lipoprotein transport and metabolism markers, myocardial infarction.

Relationships and Activities. The study was financially supported by the Science and Technology Development Fund of Yugra within the project № 2023-574-05.

Vorobyov A. S.* ORCID: 0000-0001-7014-2096, Donnikov M. Yu. ORCID: 0000-0003-0120-4163, Glotov O. S. ORCID: 0000-0002-0091-2224, Kovalenko L. V. ORCID: 0000-0002-0918-7129, Nikolaev K. Yu. ORCID: 0000-0003-4601-6203, Urvantseva I. A. ORCID: 0000-0002-5545-9826, Drenina Yu. A. ORCID: 0000-0002-3798-8724, Morozkina A. V. ORCID: 0009-0000-0547-4959, Chernysheva G. N. ORCID: 0009-0000-1598-9542.

*Corresponding author:
a.s.vorobyov@gmail.com

Received: 03/09-2024

Revision Received: 08/10-2024

Accepted: 03/11-2024

For citation: Vorobyov A. S., Donnikov M. Yu., Glotov O. S., Kovalenko L. V., Nikolaev K. Yu., Urvantseva I. A., Drenina Yu. A., Morozkina A. V., Chernysheva G. N. Lipoprotein transport and metabolism markers in patients with myocardial infarction in the Biobank of Yugra blood sample collection. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(11):4178. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4178. EDN QDOSBG

ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, КА — коронарные артерии, ЛНП — липопротеины низкой плотности, Лп(а) — липопротеин(а), ОКС — острый коронарный синдром, ТОЛ — транспорт и обмен липопротеинов, ХС — холестерин, АУС — area under curve (площадь под кривой), PCSK9 — proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (пропротеиновая конвертаза субтилизин-кексинового типа 9), ТГ индекс — триглицеридно-глюкозный индекс, GRACE 2.0 — Global Registry of Acute Coronary Events 2.0 (обновленная версия).

Введение

Последние два десятилетия ознаменовались стремительным развитием геномных и протеомных технологий. Поиск новых генов и биологических молекул привел к существенным достижениям в понимании механизмов патогенеза, диагностике, прогнозировании исходов, а также таргетной терапии сердечно-сосудистых заболеваний преимущественно наследственной природы [1]. Наибольший удельный вес в структуре кардиоваскулярной смертности занимают острые и хронические формы ишемической болезни сердца (ИБС), которая относится к многофакторным заболеваниям [2]. Известно, что в основе ИБС ключевое место отводится нарушениям транспорта и обмена липопротеинов (ТОЛ) плазмы крови. По данным международной и отечественной литературы повышенные уровни холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛНП), триглицеридов, а также липопротеина(а) (Лп(а)) и пропротеиновой кон-

вертазы субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK9) являются маркерами сердечно-сосудистого прогноза и эффективности проводимой гиполипидемической терапии у лиц с ИБС, в т.ч. перенесших инфаркт миокарда (ИМ) [3]. Принципы и методология набора, транспортировки, обработки и хранения коллекции образцов крови пациентов с ИМ, проходивших лечение в Бюджетном учреждении Ханты-Мансийского автономного округа — Югры Окружном кардиологическом диспансере "Центре диагностики и сердечно-сосудистой хирургии" (БУ ХМАО-Югры "ОКД "ЦД и ССХ"), в условиях лаборатории "Биобанк Югры" (бюджетное учреждение высшего образования ХМАО-Югры "Сургутский государственный университет" — СурГУ) опубликованы ранее (2023г) [4]. В настоящей статье представлены результаты биохимического исследования маркеров ТОЛ на фрагменте коллекции образцов крови больных ИМ, хранимых в лаборатории "Биобанк Югры" СурГУ.

Ключевые моменты**Что известно о предмете исследования?**

- Биобанк является универсальной и надежной высокотехнологичной платформой для обработки, долговременного хранения, извлечения биоматериала для последующего генетического и биохимического анализа у кардиологических пациентов.
- Повышенные уровни маркеров транспорта и обмена липопротеинов определяют сердечно-сосудистый прогноз и эффективность гиполипидемической терапии у лиц с ишемической болезнью сердца.

Что добавляют результаты исследования?

- Собранная на базе лаборатории "Биобанк Югры" коллекция образцов биоматериала позволила успешно провести одноцентровое проспективное исследование биохимических маркеров в когорте пациентов с инфарктом миокарда, проживающих в ХМАО-Югре.
- Сывороточные уровни маркеров транспорта и обмена липопротеинов (PCSK9, липопротеин(а), триглицеридно-глюкозный индекс), определенные у пациентов в острой фазе инфаркта миокарда, достоверно ассоциированы с клиническими факторами, коморбидностью, сосудистым атеросклерозом и негативным прогнозом в постинфарктном периоде.

Key messages**What is already known about the subject?**

- The biobank is a universal and reliable high-tech platform for processing, long-term storage, extraction of biomaterial for genetic and biochemical analysis in cardiovascular patients.
- Elevated levels of lipoprotein transport and metabolism markers specify the cardiovascular prognosis and the effectiveness of lipid-lowering therapy in patients with coronary artery disease.

What might this study add?

- A biomaterial collection of the Biobank of Yugra laboratory made it possible to conduct a single-center prospective study of biochemical markers in a cohort of patients with myocardial infarction living in the Khanty-Mansi Autonomous Okrug.
- Serum levels of lipoprotein transport and metabolism markers (PCSK9, lipoprotein(a), triglyceride-glucose index), determined in patients with acute myocardial infarction, are reliably associated with clinical factors, comorbidity, vascular atherosclerosis and a negative prognosis in the post-infarction period.

Цель исследования — оценка клинических ассоциаций и предиктивной значимости маркеров транспорта и обмена липопротеинов, определенных в образцах сыворотки больных острым ИМ.

Материал и методы

На первом этапе (рисунок 1) у 88 больных острым ИМ при поступлении в приемное отделение БУ ХМАО-Югры "ОКД "ЦД и ССХ" был проведен однократный сбор образцов биоматериала: периферической венозной крови в вакуумные пробирки "Vacuette" с активатором свертывания (для получения сыворотки).

Все пациенты проходили курс стационарного обследования и лечения в клинике, в рамках которого проводилась реваскуляризация миокарда в объеме чрескожного коронарного вмешательства — ангиопластики и стентирования инфаркт-связанной артерии или аортокоронарного шунтирования, и медикаментозная терапия в соответствии с клиническими рекомендациями [5]. Клиническая характеристика лиц с ИМ представлена в таблице 1.

У всех исследуемых больных было взято информированное согласие на сбор биоматериала и участие в проспективном клиническом исследовании. Все 88 лиц после перенесенного индексного ИМ наблюдались в консультативном кардиологическом отделении БУ ХМАО-Югры "ОКД "ЦД и ССХ" на протяжении 48 мес. (4 года). Клинические события (сердечно-сосудистая смерть, повторный острый коронарный синдром (ОКС),

повторная симптом-обусловленная реваскуляризация миокарда, ишемический инсульт) регистрировались на протяжении указанного периода наблюдения. По завершении периода наблюдения всем постинфарктным пациентам была выполнена мультиспиральная компьютерная томография для морфологической оценки отдаленного поражения коронарных артерий (КА). Исследование проводилось на компьютерном томографе "Revolution CT" фирмы "General Electric" (США) с внутривенным болюсным введением контраста.

Критерии включения: острый ИМ с/без подъема сегмента ST; первые 24 ч от начала болевого синдрома; возраст 35-70 лет. Критерии не включения: болевой синдром >24 ч; непереносимость гиполипидемических препаратов; беременность и лактация; неизлечимое онкологическое заболевание, вирус иммунодефицита человека, отказ пациента от участия в исследовании.

На втором этапе собранные образцы крови у больных ИМ были переданы для обработки и долговременного хранения в лабораторию "Биобанк Югры" СурГУ. В соответствии с разработанными и утвержденными стандартными операционными процедурами была сформирована коллекция биоматериала из аликвот-криопробирок (цельная кровь, сыворотка), размещенная на долговременное хранение при температуре -80°С [4, 6].

На третьем этапе для проведения биохимического исследования маркеров ТОЛ были взяты образцы размороженной сыворотки всех включенных в исследование больных ИМ. При проведении биохимического исследо-

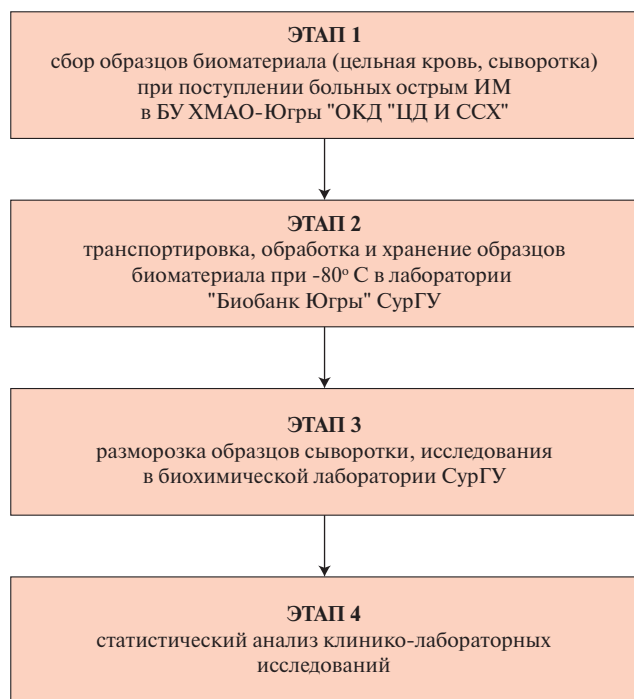


Рис. 1 Схема маршрутизации образцов биоматериала, использованных в настоящем исследовании, между клиникой, биобанком и биохимической лабораторией.

Примечания: ИМ — инфаркт миокарда.

Таблица 1

Клиническая характеристика больных ИМ (n=88)

Характеристики	Количество больных	
	Абс.	%
Пол:		
— мужской (53,7±8,4 лет)	75	85,2
— женский (62,1±4,4 лет)	13	14,8
Индексный ИМ:		
— первый	79	89,8
— повторный	9	10,2
Тип ИМ по ЭКГ:		
— с подъемом сегмента ST	60	68,2
— без подъема сегмента ST	28	31,8
Локализация ИМ:		
— передняя	38	43,2
— задняя	46	52,3
— боковая	4	4,5
Классы Killip:		
— I-II	84	95,5
— III-IV	4	4,5
Риск смерти по шкале GRACE 2.0:		
— низкий (≤10%)	58	65,9
— средний (11-30%)	24	27,3
— высокий (≥30%)	6	6,8
Гипертоническая болезнь	75	85,2
Сахарный диабет 2 типа	22	25,0
ХБП (стадия С3а и выше)	10	11,4

Примечания: Абс. — абсолютная величина, ИМ — инфаркт миокарда, ХБП — хроническая болезнь почек, ЭКГ — электрокардиограмма, n — количество пациентов; GRACE 2.0 — Global Registry of Acute Coronary Events 2.0.

вания сывороточные уровни ХС ЛНП, глюкозы и Лп(а) определены на автоматизированной модульной платформе Roche Cobas (Швейцария); уровни белка PCSK9 измерены с использованием иммуноферментной тест-системы BioVendor Laboratory Medicine (Чехия). Расчёт значений триглицеридно-глюкозного (TyG) индекса выполнен по формуле: $\ln(\text{триглицериды, ммоль/л} \times \text{глюкоза, ммоль/л натощак})/2$. Риск наступления кардиальной смерти на протяжении 3-х лет после индексного ИМ рассчитан по соответствующей формуле шкалы GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) 2.0, далее — риск GRACE 2.0. Выраженность коморбидности установлена при подсчете значений индекса коморбидности по Чарлсону (Charlson Comorbidity Index).

На четвертом этапе проводился статистический анализ клинических данных и результатов лабораторных исследований с применением корреляционного анализа (r) и анализа таблиц сопряженности (χ^2) — для оценки наличия ассоциаций между признаками, ROC-анализа и логистической регрессии — для оценки предиктивной значимости биомаркеров. Уровень статистической достоверности (p) <0,05 считали достаточным для отвержения нулевой гипотезы.

Результаты

Нами установлены статистически значимые прямые ассоциации между сывороточными уровнями PCSK9 и риском GRACE 2.0 (p<0,001), классами Killip (p=0,005), уровнями Лп(а) (p=0,001), уровнями ХС ЛНП у пациентов на этапе индексного ИМ; количеством пораженных КА (неоатеросклероз, рестенозы в стентах, тромбозы шунтов) по завершении наблюдения (p<0,001), что представлено в таблице 2. По результатам бинарной логистической регрессии установлена прямая ассоциация PCSK9 с повторным ОКС в 4-летнем постинфарктном периоде (Exp (B) =1,006, 95% доверительный интервал (ДИ): 1,003-1,010, p<0,001). При проведении ROC-анализа (рисунок 2) определено отрезное (cut-off) значение PCSK9 в сыворотке крови, равное 303 нг/мл, превышение которого достоверно ассоциируется с наступлением повторного ОКС с чувствительностью — 100%, специфичностью — 72,1%, площадью под ROC-кривой 86,7% на протяжении указанного периода наблюдения (4 года).

Известно, что сывороточные уровни Лп(а) >50 мг/дл расцениваются как высокие [7]. В исследуемой когорте сывороточные уровни Лп(а) >50 мг/дл выявлены у 25 (28,4%) больных ИМ. Показано, что уровни Лп(а) >50 мг/дл были прямо ассоциированы с перенесенными ранее (до индексного ИМ) ОКС (p<0,001) и сосудистой реваскуляризацией (p<0,001) по данным анамнеза; наличием экстракардиального атеросклероза, представляющего значимые стенозы брахиоцефальных артерий и/или нижних конечностей (p<0,001), индексом коморбидности по Charlson (p=0,029), 3-сосудистым коронарным поражением (p=0,011) у пациентов на этапе индексного ИМ; значимым стенозом ствола

Таблица 2

Ассоциации маркеров ТОЛ
с клинико-инструментальными показателями
и прогнозом у больных ИМ в рамках
проспективного наблюдения (4 года)

Пары признаков	Ассоциации (χ^2 , r)	p
До индексного ИМ (в анамнезе)		
Лп(а) — ИМ, перенесенный ранее	$\chi^2=9,96$ (прямая)	0,004
Лп(а) — сосудистая реvascularизация в любом русле	$\chi^2=29,57$ (прямая)	<0,001
На этапе индексного ИМ		
PCSK9 — риск GRACE 2.0	$r=0,72$ (прямая)	<0,001
PCSK9 — классы Killip	$r=0,31$ (прямая)	0,005
PCSK9 — ХС ЛНП	$r=0,57$ (прямая)	<0,001
PCSK9 — уровни Лп(а)	$r=0,36$ (прямая)	0,001
Лп(а) — экстракардиальный атеросклероз	$\chi^2=42,16$ (прямая)	<0,001
Лп(а) — индекс коморбидности по Charlson	$r=0,25$ (прямая)	0,029
Лп(а) — 3-х сосудистое поражение КА	$\chi^2=6,86$ (прямая)	0,011
Индекс TuG — индекс коморбидности по Charlson	$r=0,33$ (прямая)	0,002
Индекс TuG — стадия ХБП	$\chi^2=9,16$ (прямая)	0,027
По завершению постинфарктного наблюдения		
PCSK9 — количество пораженных КА	$r=0,45$ (прямая)	<0,001
Лп(а) — значимый стеноз стволом левой КА и/или КА	$\chi^2=14,87$ (прямая)	<0,001
Лп(а) — повторная реvascularизация миокарда	$\chi^2=7,38$ (прямая)	0,011
Индекс TuG — количество пораженных КА	$r=0,32$ (прямая)	0,009

Примечания: ИМ — инфаркт миокарда, КА — коронарные артерии, Лп(а) — липопротеин(а), ХБП — хроническая болезнь почек, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ТОЛ — транспорт и обмен липопротеинов, TuG индекс — триглицеридно-глюкозный индекс, PCSK9 — пропротеиновая конвертаза субтилизин-кексин 9 типа.

левой КА и/или стенозами КА ($p<0,001$), повторной симптом-обусловленной реvascularизацией миокарда ($p=0,011$) по завершению постинфарктного наблюдения. Результаты анализа с помощью логистической регрессии демонстрируют достоверное 4-кратное увеличение риска комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, повторный ОКС, повторная симптом-обусловленная реvascularизация миокарда, ишемический инсульт) по завершению постинфарктного наблюдения при наличии уровней Лп(а) >50 мг/дл у обследуемых лиц (Exp (B) =4,01, 95% ДИ:1,39-11,54; $p=0,01$).

Определены прямые ассоциации величин индекса TuG со значениями индекса коморбидности по Charlson ($p=0,002$), стадиями хронической болезни почек у пациентов на этапе индексного ИМ, а также количеством пораженных КА ($p=0,009$) по завершению постинфарктного 4-летнего наблюде-

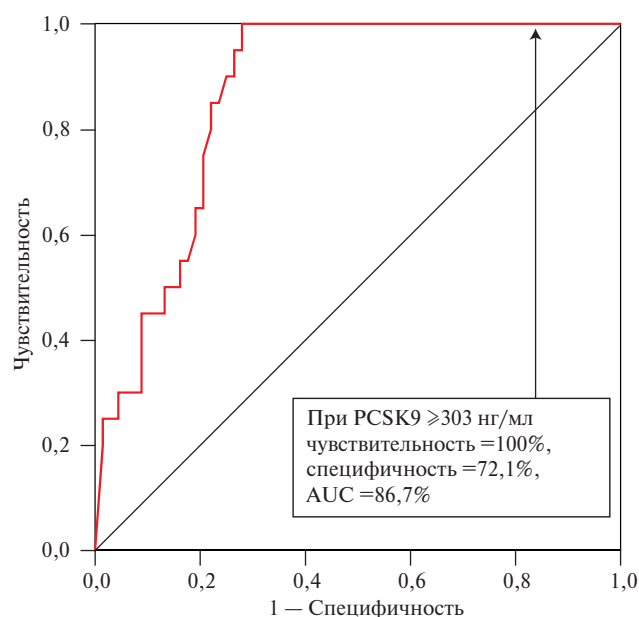


Рис. 2 ROC-анализ: прогностическая значимость отрезного сыровороточного значения PCSK9 (303 нг/мл) в изучаемой выборке 88 пациентов с ИМ в отношении развития повторного ОКС.

Примечание: ИМ — инфаркт миокарда, ОКС — острый коронарный синдром, AUC — area under curve (площадь под кривой), PCSK9 — proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (пропротеиновая конвертаза субтилизин-кексин 9 типа).

ния. Значение индекса TuG в 3-м квантиле составило 5,14 в данной выборке больных ИМ и определено нами как высокое. По результатам бинарной логистической регрессии установлено, что высокие значения индекса TuG ($\geq 5,14$) существенно (в >4 раза) увеличивают риск сердечно-сосудистой смерти в 4-летнем постинфарктном периоде (Exp (B) =4,41, 95% ДИ:1,07-18,27; $p=0,041$).

Обсуждение

Ввиду географических особенностей ХМАО-Югры и существенной удаленности многих населенных пунктов в пределах округа от клинических центров, а также высокого риска инвалидизации и смерти пациентов после перенесенного ИМ, своевременный сбор образцов биоматериала в период их лечения в стационарах представляет большое значение для науки и практического здравоохранения. Однако длительное хранение крови и ее компонентов в стандартных клинико-диагностических лабораториях несет риск потери качества биообразцов из-за отсутствия специализированных систем низкотемпературного охлаждения, бесперебойного электроснабжения, медицинского персонала с компетенциями по биобанкированию и других принципиальных условий. Размещение биоматериала в лаборатории "Биобанк Югры" СурГУ позволило собрать, обработать и разместить на долговременное хранение репрезентативную выборку образцов

больных ИМ, часть из которых (n=88) проанализирована в настоящей работе [4, 8].

С 2003г по настоящее время подробно изучено нарушение рециркуляции рецептора ЛНП на поверхность мембраны гепатоцита вследствие его связывания с PCSK9, внутриклеточной интернализацией и последующим разрушением. Открытие этого механизма привело к пониманию взаимодействия ЛНП и их рецепторов, что легло в основу создания нового высокоэффективного класса гиполипидемических препаратов — ингибиторов PCSK9. При этом роль PCSK9 в качестве потенциального биомаркера все еще активно изучается [9]. Результаты настоящего исследования демонстрируют достоверную прямую связь между уровнями PCSK9 и ХС ЛНП, а также количеством пораженных артерий у больных ИМ. Французские авторы в клиническом исследовании PC-SCA-9 (Relevance of Plasma PCSK9 Concentration as a Biomarker in Acute Coronary Syndrome) продемонстрировали подобную связь между PCSK9, ХС ЛНП и выраженностью коронарного поражения по шкале SYNTAX (Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention With TAXUS and Coronary Artery Bypass Surgery) [10], а южнокорейские исследователи показали прямые ассоциации сывороточных концентраций PCSK9 как с поражением КА по шкале SYNTAX, так и с риском GRACE [11]. В то же время канадские коллеги в рамках проекта Ottawa Heart Genomics Study не выявили ассоциацию PCSK9 с ХС ЛНП ни у больных хронической ИБС, ни у лиц без коронарного атеросклероза [12]. Заслуживают внимания данные швейцарских ученых, которые отметили менее частое достижение целевых уровней ХС ЛНП на фоне лечения у лиц с высокими уровнями PCSK9 в острой фазе и в течение года после ОКС, но не установили связи с риском по шкале GRACE [13, 14]. Результаты настоящего исследования показывают отчетливую прямую ассоциацию PCSK9 с риском по шкале GRACE 2.0 у больных на этапе индексного ИМ, а также с риском повторного ОКС при завершении 4-летнего постинфарктного наблюдения.

Повышенные концентрации Лп(а) имеют широкую распространенность как в общей популяции, так и у пациентов высокого кардиоваскулярного риска. Известна их отчетливая связь с прогрессированием коронарного атеросклероза у лиц с ИБС, окклюзией венозных шунтов и увеличением риска кардиоваскулярных событий у больных после аортокоронарного шунтирования. Частота выявления Лп(а) в крови >50 мг/дл установлена у 20% общей популяции, а у лиц с хронической ИБС может достигать 39-48% [15]. Необходимо отметить, что у больных ИМ в настоящем исследовании сывороточные уровни Лп(а) >50 мг/дл выявлены в 28,4% случаев. Установлены достоверные ассоциации уровней Лп(а) >50 мг/дл с сердечно-сосудистыми событиями в анамнезе, наличием атеросклероза ко-

ронарных и экстракардиальных артерий, высокой коморбидностью при индексном ИМ, а также развитием повторных поражений КА (неоатеросклероз, рестенозы в стентах, тромбозы шунтов) и клиническими событиями по завершении 4-летнего наблюдения. Следует отметить противоречивость данных о ценности Лп(а) в постинфарктном прогнозе. Австрийские исследователи не установили достоверный риск кардиальной и общей смерти на протяжении 5 лет наблюдения у 1245 больных с уровнями Лп(а) >60 мг/дл, однако выявили более частое многососудистое коронарное поражение [16]. В то же время Bittner V, et al, анализируя выборку 18924 пациентов с ОКС исследования ODYSSEY OUTCOMES (Evaluation of Cardiovascular Outcomes After an Acute Coronary Syndrome During Treatment With Alirocumab), позиционируют Лп(а) >60 мг/дл как мощный фактор остаточного риска, сопоставимый по влиянию на исходы ОКС с недостижением целевого уровня ХС ЛНП [3, 17].

При изучении величин индекса TyG нами получены ассоциации с высокой коморбидностью на этапе индексного ИМ, а также количеством пораженных КА и высоким риском кардиальной смерти по завершении 4-летнего наблюдения. Результаты недавнего (2023г) комплексного метаанализа (41 исследование) китайских ученых, посвященного изучению индекса TyG у различных категорий больных ИБС (коронарный атеросклероз, стабильная стенокардия, ОКС), демонстрируют отчетливое повышение риска коронарных осложнений и крупных клинических событий в когортах на фоне высокого индекса TyG. Авторами показана более высокая частота отдаленных коронарных осложнений (рестеноз в стенте, прогрессия атеросклероза и кальциноза артерий) и клинических событий (общая смерть, кардиальная смерть, ишемический инсульт, повторный ИМ, повторная реваскуляризация миокарда) у больных с ОКС и высокими величинами индекса TyG на протяжении длительного периода наблюдения (12-63 мес. после индексного ОКС), что отчетливо согласуется с результатами настоящего исследования [18].

Проведенное нами исследование было ограничено сбором образцов крови на одной клинической базе, небольшой выборкой больных ИМ, а также представлением результатов биохимической оценки сывороточных уровней маркеров ТОЛ без изучения вариантов кодирующих их генов.

Заключение

Лаборатория "Биобанк Югры" СурГУ является универсальной и надежной высокотехнологичной платформой для обработки, хранения и последующего биохимического анализа образцов крови у больных ИМ. Маркеры ТОЛ (PCSK9, Лп(а), индекс TyG), определенные у пациентов в острой фа-

зе ИМ, достоверно ассоциированы с клиническими факторами, коморбидностью, атеросклерозом коронарных и экстракардиальных артерий, а также негативным прогнозом в постинфарктном периоде.

Литература/References

1. Dolgoplov IS, Rykov MYu. The evolution of personalized medicine: literature review. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2022;9(3):117-28. (In Russ.) Долгополов И. С., Рыков М. Ю. Эволюция персонализированной медицины: обзор литературы. Исследования и практика в медицине. 2022;9(3):117-28. doi:10.17709/2410-1893-2022-9-3-9.
2. Shuvalova YA, Moskalenko SA, Kaminnyi AI. Contribution of polymorphisms of genes of the Interleukin-6 system to the development of atherosclerosis. Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias. 2020;4(41):5-11. (In Russ.) Шувалова Ю. А., Светлана А. М., Каминный А. И. Вклад полиморфизмов генов системы интерлейкина-6 в развитие атеросклероза. Атеросклероз и дислипидемии. 2020;4(41):5-11. doi:10.34687/2219-8202.JAD.2020.04.0001.
3. Mora S. Lp(a)'s Odyssey: Should We Measure Lp(a) Post-ACS and What Should We Do With the Results? J Am Coll Cardiol. 2020;75(2):145-7. doi:10.1016/j.jacc.2019.11.016.
4. Morozkina AV, Vorobyov AS, Donnikov MYu, et al. Creation of a biosample collection from patients after myocardial infarction in the Khanty-Mansi Autonomous Okrug — Yugra. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2023;22(11):3805. (In Russ.) Морозкина А. В., Воробьев А. С., Донников М. Ю. и др. Создание в Ханты-Мансийском автономном округе — Югре коллекции биологических образцов пациентов, перенесших инфаркт миокарда. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023;22(11):3805. doi:10.15829/1728-8800-2023-3805.
5. Russian Society of Cardiology (RSC). 2020 Clinical practice guidelines for Acute ST-segment elevation myocardial infarction. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(11):4103. (In Russ.) Российское кардиологическое общество (РКО). Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4103. doi:10.15829/29/1560-4071-2020-4103.
6. Borisova AL, Pokrovskaya MS, Meshkov AN, et al. ISO 20387 biobanking standard. Analysis of requirements and experience of implementation. Russian Clinical Laboratory Diagnostics. 2020;65(9):587-92. (In Russ.) Борисова А. Л., Покровская М. С., Мешков А. Н. и др. Стандарт по биобанкированию ISO 20387. Анализ требований и опыт внедрения. Клиническая лабораторная диагностика. 2020;65(9):587-92. doi:10.18821/0869-2084-2020-65-9-587-592.
7. Emelyanchik VS, Marilovtseva OV, Khomchenkov RV, et al. Lipoprotein(a) in the diagnosis of cardiovascular risk. The values of lipoprotein (a) and apolipoprotein B in the adult population of Krasnoyarsk. Russian Journal of Cardiology. 2023;28(7):5499. (In Russ.) Емельянчик В. С., Мариловцева О. В., Хомченков Р. В. и др. Липопротеин (а) в диагностике сердечно-сосудистого риска. Значения липопротеина (а) и аполипопротеина В во взрослой популяции г. Красноярск. Российский кардиологический журнал. 2023;28(7):5499. doi:10.15829/1560-4071-2023-5499.
8. Kalinin RS, Goleva OV, Illarionov RA, et al. Development of a biobank in the structure of scientific and diagnostic and treatment institutions and prospects for interregional integration. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2022;21(11):3401. (In Russ.) Калинин Р. С., Голева О. В., Илларионов Р. А. и др. Формирование биобанка в структуре научных и лечебно-диагностических учреждений и перспективы межрегиональной интеграции Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(11):3401. doi:10.15829/1728-8800-2022-3401.
9. Ugovšek S, Šebešljen M. Non-Lipid Effects of PCSK9 Monoclonal Antibodies on Vessel Wall. J Clin Med. 2022;11(13):3625. doi:10.3390/jcm11133625.
10. 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 J. 2017;43(6):529-35. doi:10.1016/j.diabet.2017.07.009.
11. 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.
12. 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.
13. Gencer B, Montecucco F, Nanchen D, et al. Prognostic value of PCSK9 levels in patients with acute coronary syndromes. Eur Heart J. 2016;37(6):546-53. doi:10.1093/eurheartj/ehv637.
14. Drenina YuA, Nikolaev KYu. PCSK9 in acute coronary syndrome: analysis of associations with clinical and laboratory characteristics. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2020;19(4):2484. (In Russ.) 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.
15. Simerzin VV, Fatenkov OV, Gagloeva IV, et al. Residual Risk of Cardiovascular Complications in Case of Adequate Lipid-Lowering Therapy. Science and Innovations in Medicine. 2018;3(2):19-25. (In Russ.) Симерзин В. В., Фатенков О. В., Гаглоева И. В. и др. Остаточный риск сердечно-сосудистых осложнений при адекватной липидкорректирующей терапии. Наука и инновации в медицине. 2018;3(2):19-25. doi:10.35693/2500-1388-2018-0-2-19-25.
16. Roth C, Krychtiuk KA, Gangl C, et al. Lipoprotein(a) plasma levels are not associated with survival after acute coronary syndromes: An observational cohort study. PLoS ONE. 2020;15(1):e0227054. doi:10.1371/journal.pone.0227054.
17. Bittner VA, Szarek M, Aylward PE, et al. ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Effect of Alirocumab on Lipoprotein(a) and Cardiovascular Risk After Acute Coronary Syndrome. J Am Coll Cardiol. 2020;75(2):133-44. doi:10.1016/j.jacc.2019.10.057.
18. Liang S, Wang C, Zhang J, et al. Triglyceride-glucose index and coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis of risk, severity, and prognosis. Cardiovasc Diabetol. 2023;22(1):170. doi:10.1186/s12933-023-01906-4.