

Взаимосвязь уровня пропротеинконвертазы субтилизин/кексин 9-го типа с выраженностью атеросклероза сонных артерий у пациентов с гиперлипидемией

А. Б. Попова, Т. В. Балахонова, О. А. Погорелова, М. И. Трипотень, Н. Б. Горнякова, И. В. Сергиенко
ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» МЗ РФ, Москва

Абстракт

Цель. Оценить уровень пропротеинконвертазы субтилизин/кексин 9-го типа (PCSK9) у пациентов с семейной гиперхолестеринемией (СГХС), верифицированной на основании голландских и британских критериев, изучить взаимосвязи концентрации PCSK9 с выраженностью атеросклероза в сонных артериях.

Материалы и методы. Исследованы 220 человек, из них 84 – мужчины и 136 – женщины в возрасте от 18 до 75 лет (53 ± 11 лет) с уровнем общего холестерина (ХС) $\geq 7,5$ ммоль/л и/или холестерина липопротеидов низкой плотности (ХСЛНП) $\geq 4,9$ ммоль/л. В работе были использованы голландские и британские критерии для верификации диагноза СГХС. Всем включенным пациентам проводилось дуплексное сканирование сонных артерий на аппарате Philips iU22 линейным датчиком 3–9 МГц и определялся уровень PCSK9, ЛНП, ЛП (а) в сыворотке крови иммуноферментным методом.

Результаты. По голландским и британским критериям в группе пациентов с определенным диагнозом СГХС уровень PCSK9 достоверно выше (428,8 нг/мл [334,5 нг/мл; 634 нг/мл] и 426,0 нг/мл [372,4 нг/мл; 681,8 нг/мл] соответственно), чем в группе пациентов с вероятным диагнозом (415 нг/мл [280,2 нг/мл; 472,9 нг/мл], $p=0,05$ по голландским критериям), возможным и маловероятным диагнозом (343,9 нг/мл [280,2 нг/мл; 411,2 нг/мл], $p=0,0003$; 358,8 нг/мл [285,9 нг/мл; 459,3 нг/мл], $p=0,4$ соответственно). Достоверной связи между содержанием PCSK9 и суммарным процентом стеноза сонных артерий (СА) не выявлено ($n=220$; $r=0,07$; $p=0,35$). При сравнении степени стеноза СА в зависимости от уровня PCSK9 установлен более высокий уровень PCSK9 в группе со стенозами СА 50–100% (428,8 нг/мл [342,3 нг/мл; 523,8 нг/мл]), чем у больных со стенозами до 49% (351 нг/мл [282,7 нг/мл; 446,1 нг/мл]) ($p=0,02$) и без атеросклеротического поражения сонных артерий (349,9 нг/мл [277,6 нг/мл; 417,4 нг/мл]) ($p=0,03$). Установлено, что уровень PCSK9 у женщин несколько выше, чем у мужчин, и его концентрация не отличалась у курящих и некурящих. В работе представлена выявленная достоверная связь уровня PCSK9 с концентрацией ОХС, ХСЛНП и ЛП (а).

Заключение. Уровень PCSK9 значимо выше у пациентов с определенным диагнозом СГХС и у больных со стенозирующим поражением сонных артерий.

Ключевые слова: пропротеинконвертаза субтилизин / кексин 9-го типа, гиперхолестеринемия, семейная гиперхолестеринемия.

The relationship level proprotein convertase subtilisin/keksin 9 type with the severity of carotid atherosclerosis in patients with hyperlipidemia

A. B. Popova, T. V. Balahonova, O. A. Pogorelova, M. I. Tripoten, N. B. Gornyakova, I. V. Sergienko
Russian Cardiology Research Complex, Moscow, Russia

Abstract

Aim. Rate the level of proprotein convertase subtilisin/keksin type 9 (PCSK9) in patients with familial hypercholesterolemia (FHC), verified on the basis of the Dutch and the British, and the criteria to examine the relationship PCSK9 concentration with the severity of atherosclerosis in the carotid arteries.

Material and Methods. We studied 220 people, including 84 men and 136 women aged 18 to 75 years (53 ± 11 years) with total cholesterol (TC) level $\geq 7.5 \text{ mmol/l}$ and/or low density lipoprotein LDL $\geq 4.9 \text{ mmol/l}$. In the Dutch and the British criteria were used to verify the diagnosis of familial hypercholesterolemia (FHC). All included patients underwent duplex scanning carotid arteries on the unit Philips iU22 linear sensor 3–9MGts and determined PCSK9 levels, LDL, Lp(a) in the serum by enzyme-linked immunoelectrodiffusion assay.

Results. According to the Dutch and the British criteria in a group of the patients with a certain diagnosis of FHC levels of PCSK9 significantly higher (428.8 ng/ml [334.5 ng/ml; 634 ng/ml] and 426.0 ng/ml [372.4 ng/ml; 681.8 ng/ml], respectively) than in the group of the patients with a likely diagnosis (415 ng/ml [280.2 ng/ml; 472.9 ng/ml], $p=0.05$ for the Dutch criteria), possible and unlikely diagnosis (343.9 ng/ml [280.2 ng/ml; 411.2 ng/ml], $p=0.0003$; 358.8 ng/ml [285.9 ng/ml; 459.3 ng/ml], $p=0.4$ respectively). Significant association between PCSK9 and the total percentage of the stenosis of carotid arteries (CA) have been not detected ($n=220$; $r=0.07$; $p=0.35$). When comparing the degree of the stenosis of the CA depending on PCSK9 levels higher levels of PCSK9 was found in the group with stenosis CA 50–100% (428.8 ng/ml [342.3 ng/ml; 523.8 ng/ml]) than in patients with stenosis of 49% (351 ng/ml [282.7 ng/ml; 446.1 ng/ml]) ($p=0.02$) and without atherosclerotic carotid arteries (349.9 ng/ml [277.6 ng/ml; 417.4 ng/ml]) ($p=0.03$). We found that PCSK9 levels in women is slightly higher than that of men and the concentration was not different in smokers and non-smokers. This article presents the identified significant association with the level of PCSK9 concentrations of TC, LDL-C and Lp(a).

Conclusion. The level of PCSK9 significantly higher in patients with a definite diagnosis of FHC and in patients with stenotic lesions of the carotid arteries.

Keywords: proprotein convertase subtilisin/ kexin 9, hypercholesterolemia, familial hypercholesterolemia.

Введение

Повышение уровня липопротеидов низкой плотности (ЛНП) в сыворотке крови связано с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний. ЛНП удаляются из кровотока благодаря рецептору ЛНП (Р-ЛНП). Комплекс ЛНП/Р-ЛНП попадает в гепатоцит, где подвергается эндоцитозу в клатриновых пузырьках. Затем ЛНП деградирует в лизосоме, а Р-ЛНП возвращается на поверхность клетки [1]. В настоящее время очевидно, что отсутствие Р-ЛНП или их инактивация ведет к развитию семейной гиперхолестеринемии. Открытие пропротеин-конвертазы субтилизин/кексин 9-го типа (PCSK9) в 2003 году изменило понимание проблемы уровня холестерина [2, 3]. Доказано, что PCSK9, подобно ЛНП, служит лигандом для Р-ЛНП. Связываясь с ним прочной связью, он приводит к деградации рецептора и делает невозможной рециркуляцию его на поверхность [1]. Мутации в гене, кодирующие PCSK9 и приводящие к снижению его функции, способствуют уменьшению уровня ЛНП и, следовательно, снижению риска сердечно-сосудистых событий. Причем такие мутации не приводят к неблагоприятным последствиям для жизнедеятельности организма [4, 5]. Однако крайне мало работ, изучающих взаимосвязь уровня PCSK9 с выраженностью атеросклероза в сонных артериях.

Материалы и методы

Отбор пациентов производился методом случайной выборки из пациентов, проходящих об-

следование в рамках программы «Использование показателей липидного профиля для стратификации риска сердечно-сосудистых осложнений, оценки распространенности атеросклеротического поражения и выявления семейной гиперхолестеринемии» на базе отделения проблем атеросклероза ФГБУ РКНПК МЗ РФ. Всем больным проведено физикальное обследование, определены факторы риска, выполнены клинический и биохимический анализы крови, проведено дуплексное сканирование сонных артерий на аппарате Philips iU22 линейным датчиком 3–9 МГц. Ключевым моментом работы было определение уровня PCSK9 в сыворотке крови иммуноферментным методом.

В исследование были включены 220 пациентов, из них 84 – мужчины и 136 – женщины в возрасте от 18 до 75 лет (возраст 53 ± 11 лет) с уровнем общего холестерина $\geq 7,5 \text{ ммоль/л}$ и/или ХСЛНП $\geq 4,9 \text{ ммоль/л}$. Лица с почечной (клиренс креатинина $\leq 30 \text{ мл/мин}$) и печеночной (АЛТ и АСТ ≥ 3 верхних границ нормы (ВГН), билирубин ≥ 2 (ВГН)) недостаточностью, гипотиреозом (ТТГ $\geq 1,5$ ВГН), декомпенсированным сахарным диабетом (гликированный гемоглобин $> 8\%$), онкологическими заболеваниями с активностью процесса в течение последних пяти лет были исключены из исследования.

Результаты исследования

Ввиду отсутствия нормального распределения уровня PCSK9 (по критерию Колмогорова–Смирнова (рис. 1)) данные анализировались

непараметрическими методами: средние представлены в виде медианы (межквартильный размах – 1, 3 квартили), корреляционный анализ проводился по Спирмену, сравнение медиан независимых групп – по Манну – Уитни. Обработка данных выполнялась в программах MedCalc 14 и Microsoft Excel.

Проведение генетического анализа крови не всегда доступно в современных условиях. Кроме того, даже при проведении генетического анализа диагноз семейной гиперхолестеринемии ставится на основании комплексного анализа: фенотип, наследственный скрининг и генотип. В настоящее время большое внимание уделяется постановке диагноза с использованием специальных шкал для верификации диагноза семейной гиперхолестеринемии. В нашей работе были использованы бри-

танские (рис. 2) и голландские (рис. 3) критерии для диагностики семейной гиперхолестеринемии.

Таким образом, из 220 пациентов диагноз семейной гиперхолестеринемии был выставлен только 18 пациентам по британским и 33 пациентам по голландским шкалам.

После анализа уровня PCSK9 у разных групп пациентов нами выявлено, что в группе пациентов с определенным диагнозом СГХС концентрация PCSK9 достоверно выше, чем в группе пациентов с вероятным, возможным и маловероятным диагнозом. Достоверных различий между уровнем PCSK9 в группе с вероятным и возможным (включая маловероятный) получено не было (рис. 4, 5).

Проведен анализ корреляции содержания уровня PCSK9 с суммарным процентом стеноза сонных

Рис. 1. Распределение уровня PCSK9 по критерию Колмогорова – Смирнова

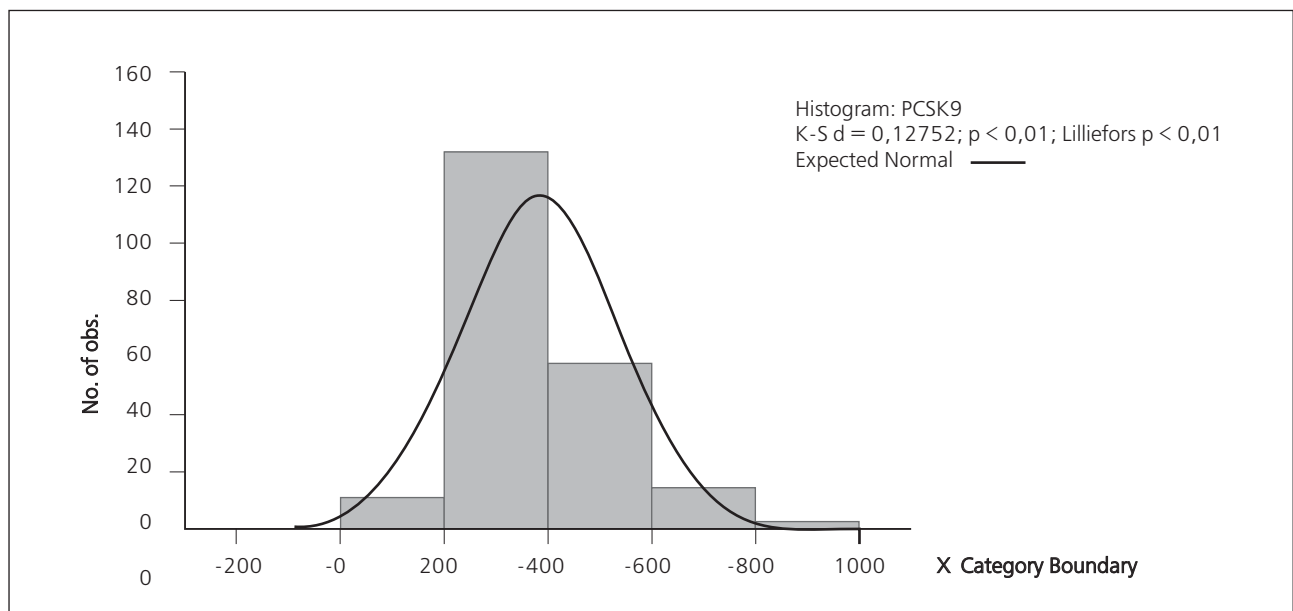


Рис. 2. Результаты коронароангиографии в выделенных группах

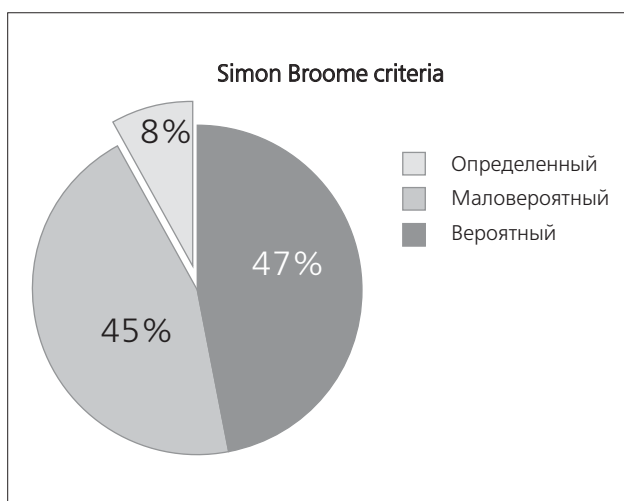


Рис. 3. Количество пациентов с определенным, вероятным, возможным и маловероятным диагнозом СГХС по голландским критериям

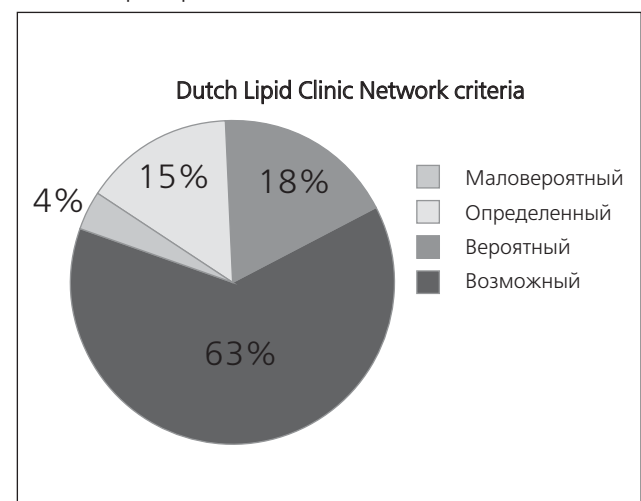


Рис. 4. Уровень PCSK9 у пациентов с маловероятным, вероятным, определенным диагнозом по британским критериям

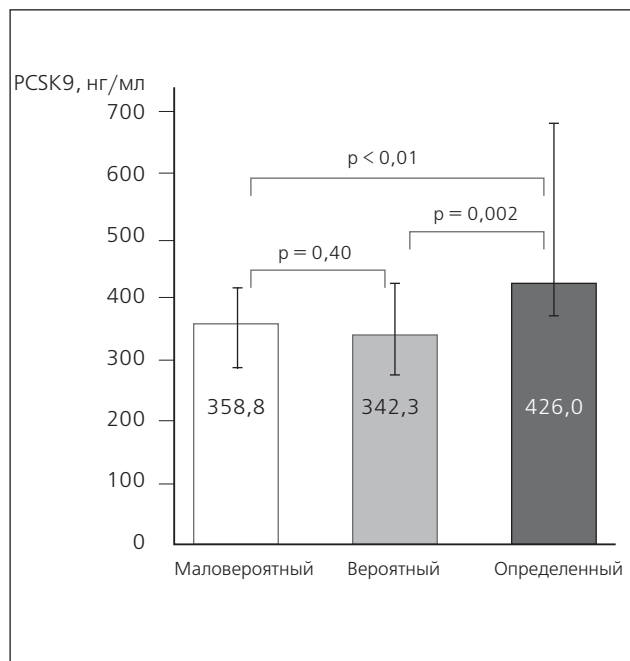


Рис. 5. Уровень PCSK9 у пациентов с возможным (серая зона) в сочетании с маловероятным, вероятным, определенным диагнозом по голландским критериям

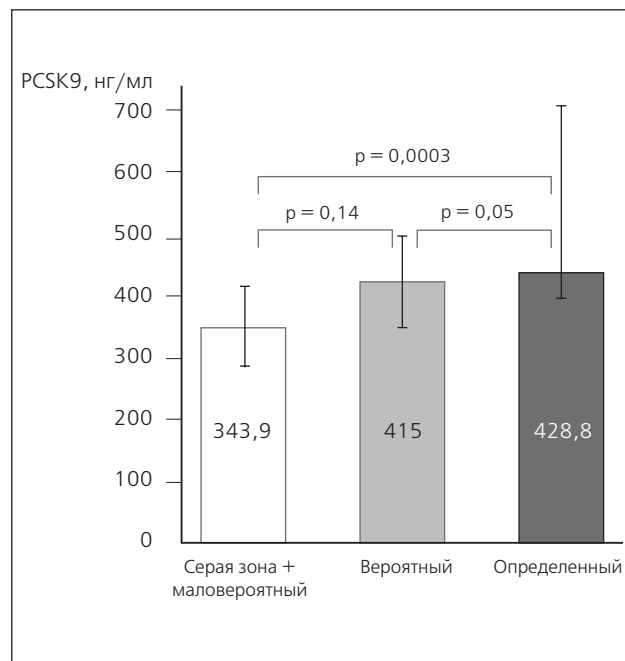
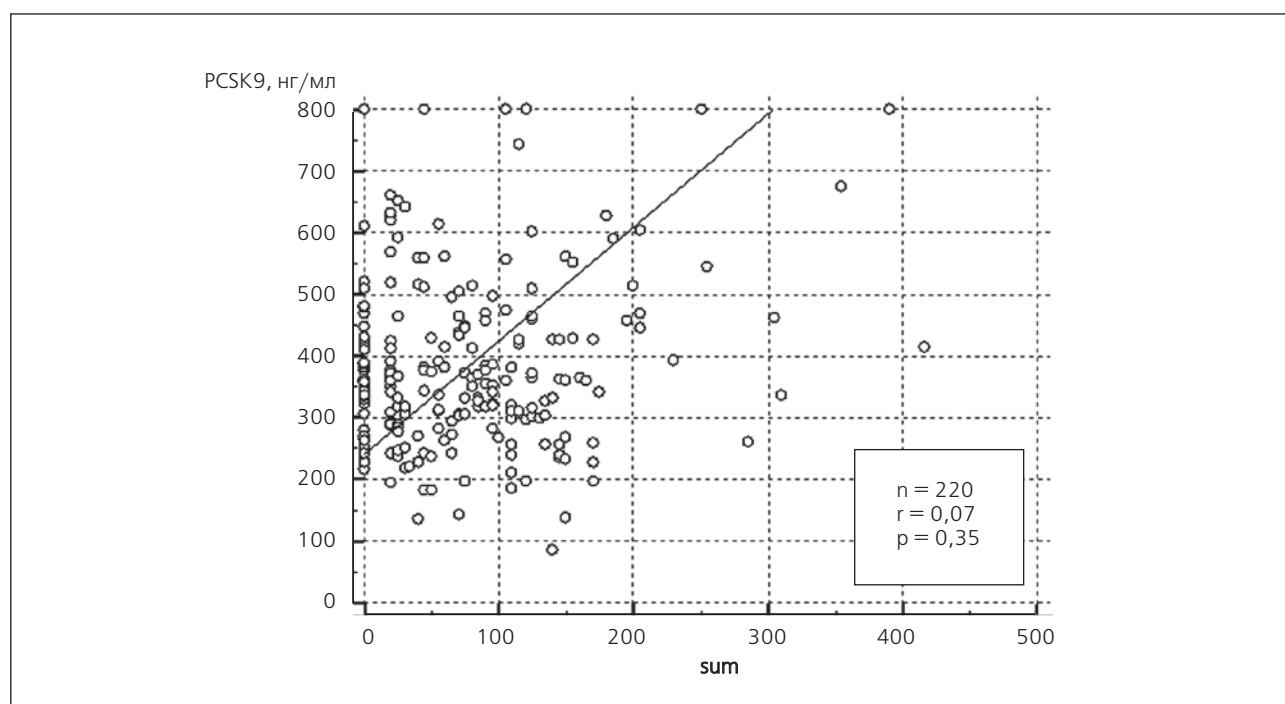


Рис. 6. Связь уровня PCSK9 с суммарным процентом стеноза сонных артерий



Примечание: r – коэффициент ранговой корреляции по Спирмену; p – уровень значимости для r .

Рис. 7. Уровень PCSK9 с различной выраженностью атеросклероза сонных артерий

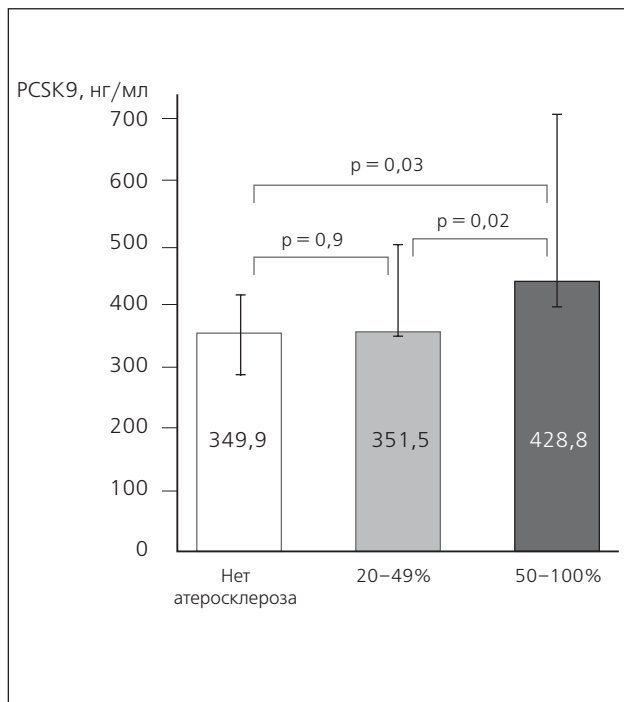
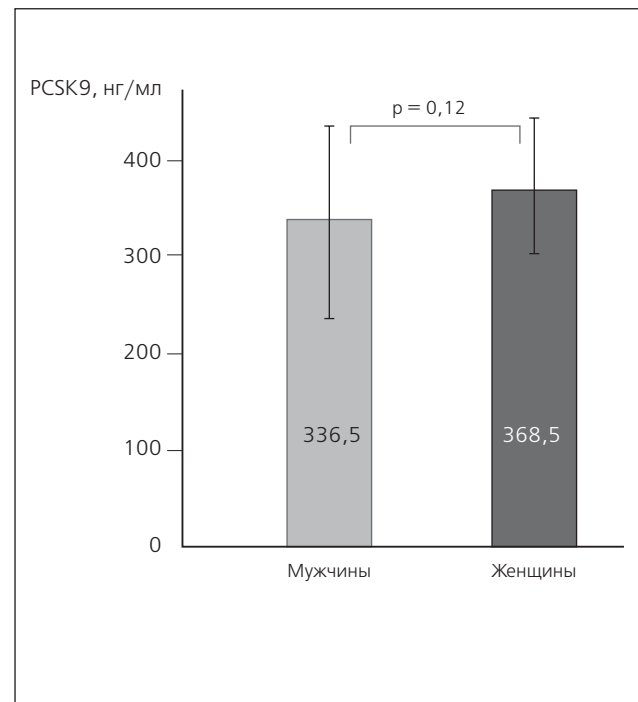


Рис. 8. Уровень PCSK9 у пациентов мужского и женского пола



артерий — достоверной связи получено не было (рис. 6). Пациенты были разделены на три группы на основании выраженности атеросклеротического поражения сонных артерий: группа со стенозом сонных артерий от 50% до 100%, группа от 20% до 49% и группа без атеросклеротического поражения. У пациентов со стенозированием сонных артерий от 49% до 100% концентрация уровня PCSK9 в сыворотке крови была достоверно выше, чем у пациентов без атеросклеротического поражения сонных артерий и со стенозом от 20% до 49%. У пациентов со стенозом 20-49% и с отсутствием атеросклероза концентрация уровня PCSK9 достоверно не различалась (рис. 7).

При анализе содержания PCSK9 у мужчин и у женщин выявлено, что содержание PCSK9 у женщин несколько выше, чем у мужчин, однако достоверных различий не получено (рис. 8). Концентрация PCSK9 достоверно не отличалась у курящих и некурящих (рис. 9).

Обсуждение

Несмотря на то что многочисленные работы по изучению PCSK9 ведутся с 2003 года, данное направление является актуальной медицинской проблемой. В настоящее время влияние PCSK9 на развитие и прогрессирование атеросклероза не вызывает сомнений. Однако по результатам нашего исследования при анализе данных взаимосвязи между суммарным процентом стеноза сонных

Рис. 9. Уровень PCSK9 у пациентов курящих, некурящих и куривших ранее

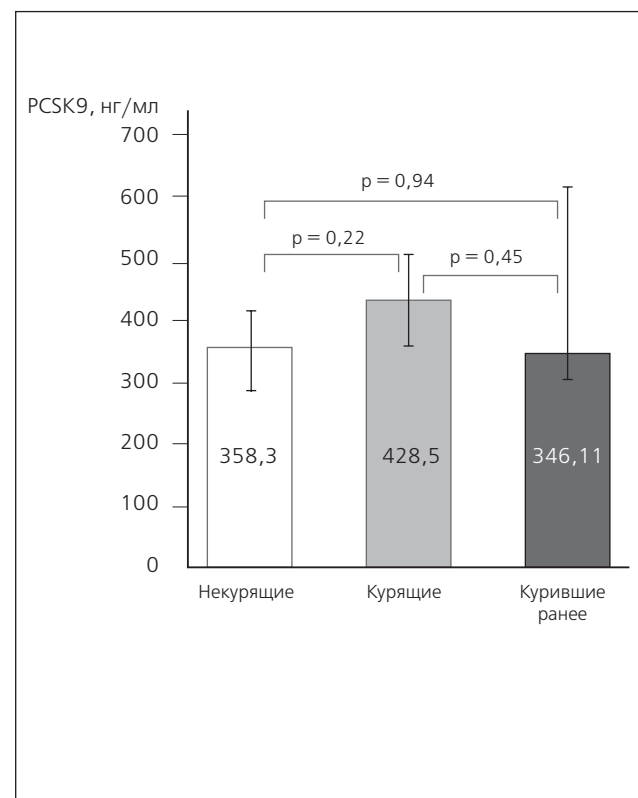
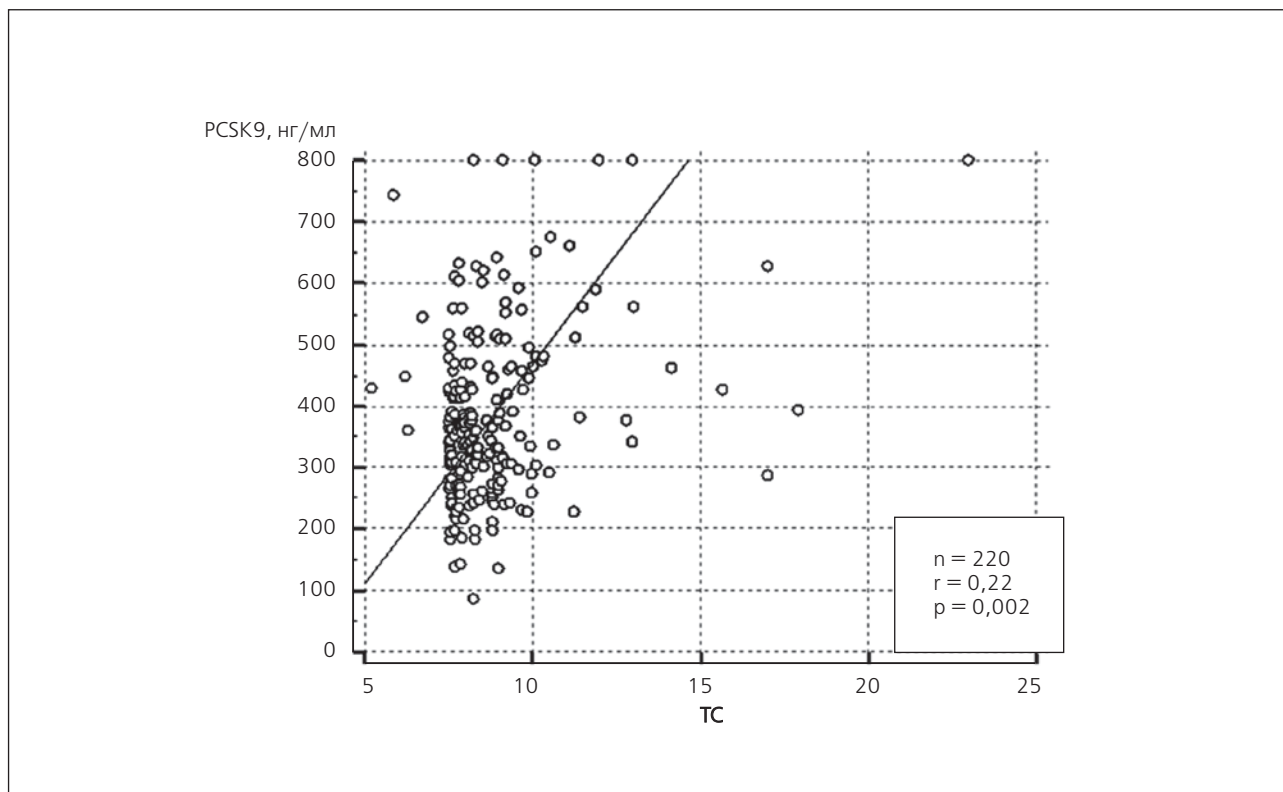
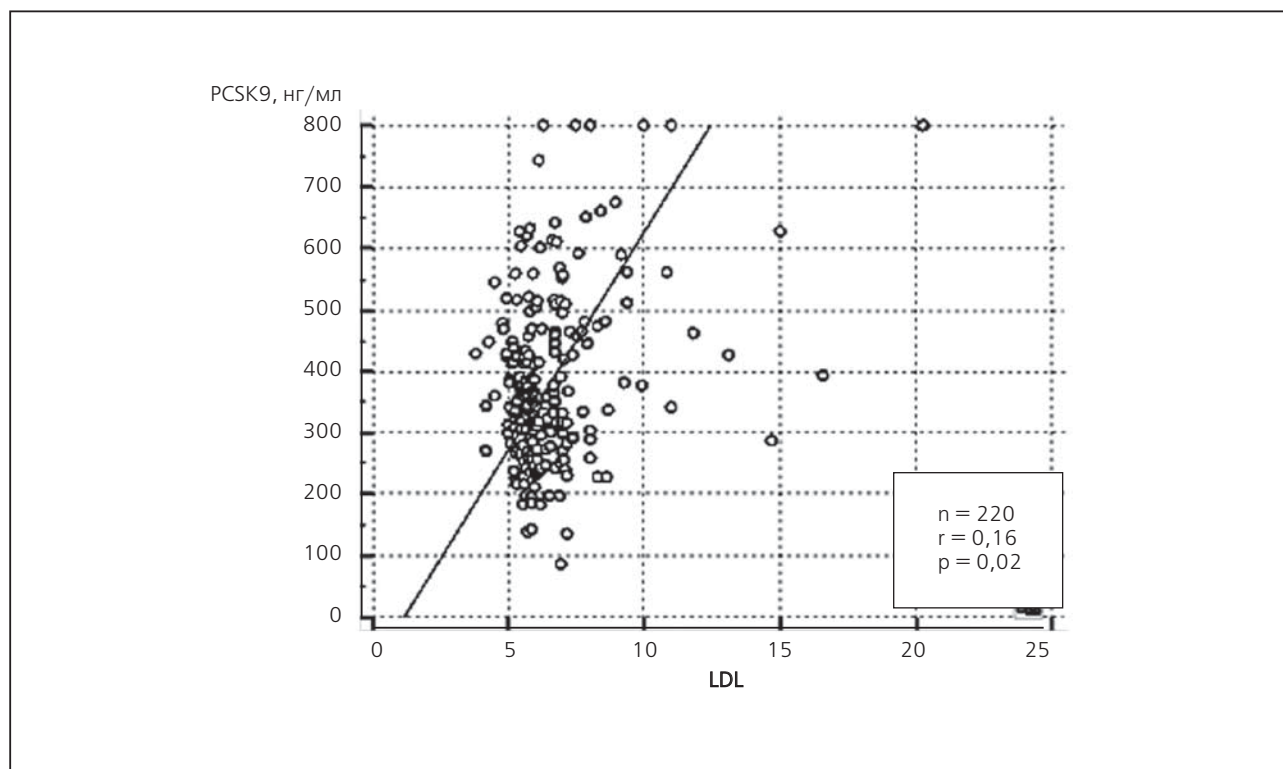
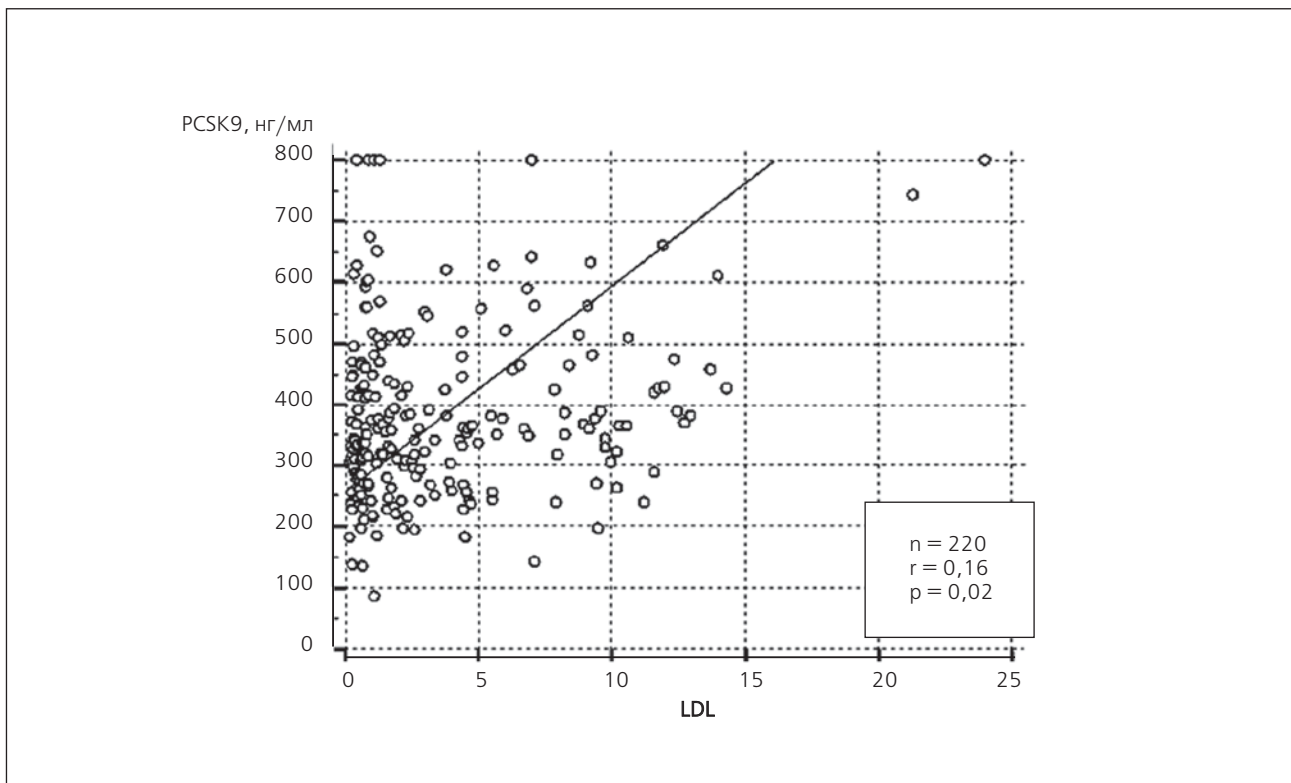


Рис. 10. Связь уровня PCSK9 с концентрацией общего холестерина в сыворотке крови

Примечание: r – коэффициент ранговой корреляции по Спирмену; p – уровень значимости для r .

Рис. 11. Связь уровня PCSK9 с концентрацией ЛНП в сыворотке крови

Примечание: r – коэффициент ранговой корреляции по Спирмену; p – уровень значимости для r .

Рис. 12. Связь уровня PCSK9 с концентрацией ЛП (а) в сыворотке крови

Примечание: r – коэффициент ранговой корреляции по Спирмену; p – уровень значимости для r .

артерий и концентрацией PCSK9 получено не было. Достоверно отличалось содержание PCSK9 у пациентов со стенозом сонных артерий более 50%. Кроме того, повышение PCSK9 отмечалось в группе пациентов с определенным диагнозом СГХС, чем в группе пациентов с вероятным, возможным и маловероятным диагнозом.

В ряде работ показано, что содержание PCSK9 у мужчин и у женщин различно [6]. Кроме того, с возрастом уровень плазменного PCSK9 у мужчин уменьшается, а у женщин, наоборот, увеличивается [7]. Данный факт объяснялся влиянием эстрогенов: повышенный уровень эстрогенов способствует уменьшению экспрессии PCSK9 [8]. Однако в нашей работе достоверных различий уровня PCSK9 у мужчин и женщин выявлено не было.

Не было выявлено различий уровня PCSK9 также у курящих и некурящих.

Установленная корреляция PCSK9 в плазме с концентрацией ЛНП прослеживается начиная с детского возраста [9, 10, 11].

Таким образом, до сих пор остаются неясными вопросы, ответы на которые будут получены из последующих исследований.

Выводы

Уровень PCSK9 был значительно выше у пациентов с определенным диагнозом СГХС и у больных со стенозирующим поражением сонных артерий. В данной работе установлена взаимосвязь уровня PCSK9 с концентрацией общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности и ЛП (а).

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

Список литературы

1. Farnier M. PCSK9: From discovery to therapeutic applications. *Archives of Cardiovascular Diseases*. 2014;107(1):58-66.
2. Seidah NG, Benjannet S, Wickham L, Marcinkiewicz J, Jasmin SB, Stifani S, Basak A, Prat A, Chretien M. The secretory proprotein convertase neural apoptosis-regulated convertase 1 (NARC-1): liver regeneration and neuronal differentiation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2003;100(3):928-33.
3. Abifadel M, Varret M, Rabus JP, Allard D, Ouguerram K, Devillers M, Cruaud C, Benjannet S, Wickham L, Erlich D, Derrü A, Villüger L, Farnier M, Beucler I, Bruckert E, Chambaz J, Chenu B, Lecerf JM, Luc G, Moulin P, Weissenbach J, Prat A, Krempf M, Junien C, Seidah NG, Boileau. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat. Genet.* 2003;34(2):154-6.
4. Cohen J, Pertsemlidis A, Kotowski IK, Graham R, Garcia CK, Hobbs HH. Low LDL cholesterol in individuals of African descent resulting from frequent nonsense mutations in PCSK9. *Nat Genet.* 2005;37(2):161-5.
5. Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley Jr TH, Hobbs HH. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N Engl J Med.* 2006;354(12):1264-72.
6. Lakoski SG, Lagace TA, Cohen JC, Horton JD, Hobbs HH. Genetic and metabolic determinants of plasma PCSK9 levels. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(7):2537-43.
7. Baass A, Dubuc G, Tremblay M, Delvin EE, O'Loughlin J, Levy E, Davignon J, Lambert M. Plasma PCSK9 is associated with age, sex, and multiple metabolic markers in a population-based sample of children and adolescents. *Clin Chem.* 2009;55(9):1637-45.
8. Persson L, Henriksson P, Westerlund E, Hovatta O, Angelin B, Rudling M. Endogenous estrogens lower plasma PCSK9 and LDL cholesterol but not Lp(a) or bile acid synthesis in women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2012;32(8):810-4.
9. Alborn WE, Cao G, Careskey HE, Qian YW, Subramaniam DR, Davies J, Conner EM, Konrad RJ. Serum proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 is correlated directly with serum LDL cholesterol. *Clin Chem.* 2007;53(10):1814-9.
10. Lakoski SG, Lagace TA, Cohen JC, Horton JD, Hobbs HH. Genetic and metabolic determinants of plasma PCSK9 levels. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:2537-43.
11. Araki S, Suga S, Miyake F, Ichikawa S, Kinjo T, Yamamoto Y, Kusubara K. Circulating PCSK9 levels correlate with the serum LDL cholesterol level in newborn infants. *Early Hum Dev.* 2014;90(10):607-11.