

ГИМАДЕЕВА АЛСУ ДАМИРОВНА

**Клиническое значение липопротеина(а) и пропротеиновой конвертазы
субтилизин/ кексин типа 9 у пациентов с инфарктом миокарда**

Специальность 3.1.20 — Кардиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Казань — 2022

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель **Галявич Альберт Сарварович**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой кардиологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России

Официальные оппоненты **Гринштейн Юрий Исаевич**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии института последипломного образования ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Шахнович Роман Михайлович, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела неотложной кардиологии, профессор кафедры кардиологии с курсом интервенционных методов диагностики и лечения, ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, г. Москва

Ведущая организация Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «23» сентября 2022 года в 9:00 на заседании диссертационного совета 21.2.012.01 при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 49.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России по адресу: 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 49Б и на сайте: <http://www.kazangmu.ru>

Автореферат разослан: «___» _____ 2022 года

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор

Г.Р.Хасанова

Общая характеристика работы

Актуальность исследования

В настоящее время установлена прогностическая роль высокого уровня Лп(а) в развитии инфаркта миокарда (ИМ), летальных исходов, госпитализаций в связи с обострением стенокардий, выявлена связь между повышенным уровнем Лп(а) и снижением выживаемости после аортокоронарного шунтирования (Ежов М.В. и др., 2011).

Пропроотеиновая конвертаза субтилизин/ кексин типа 9 (ПКСК9) — это фермент гидролаза, связывающийся с рецептором липопротеидов низкой плотности (Р-ЛНП), который приводит к ее деградации в эндосомах и лизосомах и приводит к увеличению уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (Х-ЛНП) в сыворотке крови (Lagace T.A. et al., 2006, Zhang D.W. et al., 2007).

В ряде исследований показана корреляция уровня ПКСК9 с наличием ишемической болезни сердца (ИБС) (Denis M., 2012; Leander K. 2016; Li S., 2015).

В современных европейских рекомендациях по дислипидемиям (ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias 2019) представлены новые подходы к коррекции нарушений липидного обмена в виде применения моноклональных антител к ПКСК9. Обсуждается вопрос о применении ингибиторов ПКСК9 в лечении ИМ (Gregory G. et al., 2019).

Изучение уровня ПКСК9, ее связи с Лп(а) у пациентов с ИМ представляет значительный клинический интерес в связи с высокой распространённостью связанных с атеросклерозом заболеваний и их большим вкладом в показатели заболеваемости и смертности населения.

Степень разработанности темы

Установлена прогностическая роль повышенного уровня Лп(а) в развитии ИМ, летальных исходов, обострений стенокардий (Ezhov M.V. et al., 2011),

проведена оценка влияния снижения Лп(а) на развитие ИМ и аортального стеноза (Afshar M. et al., 2016), выявлена связь повышенного Лп(а) с развитием хронической сердечной недостаточностью (Kamstrup Pia R. et al., 2016), установлена роль Лп(а) у пациентов с семейной гиперхолестеринемией (Alonso R. et al., 2014). Однако нет единого мнения о целевом уровне Лп(а), до каких уровней его необходимо снижать: менее 30 мг/дл или 50 мг/дл.

Выявлена роль ПКСК9 в активации тромбоцитов и тромбоза у пациентов с ИМ (Zhiyong Q., 2021), не найдена связь уровня ПКСК9 с тяжестью или рецидивом сердечно-сосудистых событий в течение года (Zeller M., 2021).

Референсные значения уровней ПКСК9 у пациентов с ИМ не установлены, не определена роль ПКСК9 в прогнозе неблагоприятных исходов после ИМ.

Цель исследования

Определить клиническое значение уровней Лп(а) и ПКСК9 у пациентов с инфарктом миокарда в возникновении неблагоприятных исходов в течение 1 года.

Задачи исследования

1. Определить уровень Лп(а) у пациентов с острой стадией инфаркта миокарда и оценить его связь с клиническими, лабораторными и инструментальными показателями;
2. Выявить роль уровня Лп(а), измеренного в острой стадии инфаркта миокарда, в отдаленном прогнозе пациентов;
3. Определить уровень ПКСК9 у пациентов с острой стадией инфаркта миокарда и оценить его связь с клиническими, лабораторными и инструментальными показателями;
4. Выявить роль уровня ПКСК9, измеренного в острой стадии инфаркта миокарда, в отдаленном прогнозе пациентов.

Научная новизна

Впервые определены уровни ПКСК9 у пациентов в острой стадии инфаркта миокарда.

Выявлено, что у пациентов с инфарктом миокарда ПКСК9 колеблется от 214 нг/мл до 786 нг/мл.

Установлено, что у пациентов с индексом массы тела менее 25 кг/м² при высоких уровнях Х-ЛНП имеются низкие уровни ПКСК9.

Установлено, что у пациентов с инфарктом миокарда без сахарного диабета уровни Лп(а) выше, чем у пациентов с сахарным диабетом.

Обнаружено, что уровни Лп(а) и ПКСК9, измеренные в острую стадию заболевания, не ассоциированы с прогнозом пациентов в течение года после инфаркта миокарда.

Теоретическая и практическая значимость работы

Результаты проведенного исследования позволяют расширить представление об уровнях Лп(а) и ПКСК9 у пациентов с острым инфарктом миокарда, также о прогностическом значении неблагоприятных сердечно-сосудистых событий этих показателей у данных пациентов.

Материал диссертации может быть использован в учебном процессе при преподавании дисциплины «кардиология» в рамках программ ординатуры и курсов повышения квалификации врачей, а также в научных исследованиях, посвящённых изучению нарушений липидного обмена, дальнейшего изучения прогностической значимости Лп(а) и ПКСК9 у пациентов с ИМ.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. В острой стадии инфаркта миокарда повышенные уровни Лп(а) выявляются у 1/5 пациентов.
2. Статистически значимой разницы в уровнях Лп(а) и ПКСК9 у пациентов с острой стадией инфаркта миокарда в зависимости от вида инфаркта миокарда и выраженности коронарного атеросклероза не имеется.

3. Определение уровней Лп(а) и ПКСК9 в острой стадии инфаркта миокарда не играет значимой роли в прогнозе пациентов в течение года наблюдения

Степень достоверности результатов

Исследование проведено с использованием современных клинических, инструментальных и лабораторных методик, основано на положениях доказательной медицины. Достоверность результатов определяется достаточным объёмом выборочной совокупности (119 пациентов с ИМ) и использованием адекватных методов математического анализа. Полученные данные представлены в виде таблиц и рисунков, наглядно подтверждающих уровень доказательности положений, выносимых на защиту, выводов и практических рекомендаций. В диссертационной работе отсутствуют заимствования без ссылки на автора и/или источник заимствования, результаты научно-исследовательских работ, полученных соискателем в соавторстве при отсутствии ссылок на авторов.

Публикации и апробация работы

По материалам диссертации опубликовано 8 печатных работ, из них 3 статьи в журналах, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации для публикации результатов диссертационных исследований.

Основные положения и результаты исследования представлены и обсуждены на Всероссийской научно-практической конференции «Кардиология на марше» (Москва, 2020), конгрессе Американской ассоциации сердца (онлайн, 2020), конгрессах Европейского общества атеросклероза (Лиссабон, 2018; онлайн, 2020).

Внедрение результатов работы в практику

Полученные результаты диссертационного исследования внедрены в учебный процесс кафедры кардиологии ФПК и ППС ФГБОУ Казанский ГМУ Минздрава России.

Личный вклад автора

Автором проведены поиск и анализ литературы по данной теме, планирование и проведение исследования по всем разделам диссертации, статистическая обработка данных, полученных в ходе исследования. Автор сформулировал основные положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации, дальнейшие перспективы развития данной темы, оформила публикации по теме диссертационной работы.

Объем и структура диссертации

Материал диссертации изложен на 117 страницах машинописного текста и включает введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, главы собственных исследований, обсуждение результатов, заключение, выводы, практические рекомендации и список литературы. Список литературы представлен 199 источниками (5 отечественными и 194 зарубежными). Работа включает 11 таблиц и 22 рисунка.

Содержание работы

В исследование включено 119 пациентов в возрасте до 75 лет с неосложненным ИМ с подъемом и без подъема сегмента ST на электрокардиограмме (ЭКГ).

Диагноз ИМ был выставлен на основании данных клинического осмотра, лабораторно-инструментальных методов исследований: наличие признаков острого повреждения миокарда — повышение уровней сердечного тропонина I, ЭКГ признаки, изменения на эхокардиоскопии (ЭХОКС), коронарной ангиографии.

Критерии исключения были: возраст <30 лет и >75 лет, острая сердечная недостаточность II класса и выше по Т. Killip, сердечная недостаточность с фракцией выброса $\leq 40\%$ по результатам ЭХОКС, онкологическое заболевание в анамнезе, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) или транзиторная ишемическая атака менее чем за 6 месяцев до включения в исследование, почечная недостаточность (креатинин более 160 мкмоль/л), печеночная недостаточность (превышение нормального уровня трансаминаз в 3 раза и более), любые нарушения ритма сердца, требующие медикаментозной терапии, атриовентрикулярная блокада II или III степени, брадикардия ≤ 50 уд. /мин, синоатриальная блокада, беременность и период лактации, алкоголизм и наркомания, отказ пациента от участия в исследовании, хроническая обструктивная болезнь легких. В исследование включались пациенты, выписанные из стационара.

Обследование проводилось в период лечения в стационаре. Всем поступившим в стационар пациентам проводились следующие исследования: сбор жалоб и анамнеза, физикальные методы исследования, определение факта курения, определение индекса массы тела (ИМТ), общий анализ крови, определение аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), глюкозы, креатинина, мочевины, скорости клубочковой фильтрации

(СКФ) по MDRD (Modification of diet in renal disease), калия, натрия, общего белка, липидов: общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности (Х-ЛНП), липопротеидов высокой плотности (Х-ЛВП), триглицеридов; тропонина I, N-терминального промозгового натрийуретического пептида (про-МНУП); фибриногена, активированного частичного тромбопластинового времени, протромбинового времени, протромбинового индекса, общего анализа мочи, ЭКГ, ЭХОКС, рентгенограммы органов грудной клетки, коронарографии, подсчета баллов по шкале Генсини по данным коронарной ангиографии.

Определение уровня Лп(а) проводилось методом иммунотурбодиметрии с использованием реактивов Randox. Определение уровней ПКСК9 в крови проводилось методом иммуноферментного анализа с использованием тест-системы Human PCSK9 ELISA (BioVendor, Чехия).

Через год после ИМ производился телефонный опрос пациентов, фиксация фактов неблагоприятных исходов: повторной госпитализации по поводу нестабильной стенокардии, повторного ИМ, ОНМК, факта летального исхода по причине сердечно-сосудистого заболевания.

Статистический анализ и визуализация полученных данных проводились с использованием среды для статистических вычислений R 4.1.0 (R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия), а также дополнительного пакета ggeffects.

Результаты описательной статистики представлены в виде числа наблюдений (процент наблюдений) для качественных переменных и среднего $\pm$ стандартное отклонение и медиана (1 и 3 квартили) — для количественных.

Для сравнения количественных переменных использовался тест Манна-Уитни, различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Корреляционный анализ количественных переменных проводили с

использованием коэффициента корреляции (r) Пирсона, ассоциацию считали значимой при $p < 0,05$.

Для анализа ассоциации отдаленных исходов с возможными предикторами использовались логистические регрессионные модели с включением термина взаимодействия между предикторами. В качестве оценки размера эффекта выступало отношение шансов (ОШ) с соответствующими 95% ДИ в зависимости от значения предикторов.

Основные характеристики, включенных в исследование пациентов, представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Основные характеристики включенных в исследование пациентов

Характеристика пациентов	Пациенты (n=119)
Пол: мужской, абс (%)	97 (81,51)
Пол: женский, абс. (%)	22 (18,48)
Возраст, лет	58,24±8,10
Подъем ST, абс. (%)	61 (51,26)
Зубец Q, абс. (%)	68 (57,14)
Артериальная гипертензия, абс.(%)	107 (89,92)
Сахарный диабет, абс. (%)	21 (17,65)
Лп(а)≥50 мг/дл, абс.(%)	26 (21,8)
ИМТ≤25 кг/м ² , абс.(%)	32 (26,9)
Повторная госпитализация в течение года по поводу прогрессирующей стенокардии, абс. (%)	4 (3,36)
Повторная госпитализация в течение года по поводу ИМ, абс.(%)	5 (4,2)
Случаи смерти в течение года после выписки, абс.(%)	3 (2,5)
Повторная госпитализация в течение года по поводу ОНМК, абс. (%)	2 (1,6)
Не удалось дозвониться, абс. (%)	18 (15,1)

Продолжение таблицы 1

Характеристика пациентов	Пациенты (n=119)
Лп(а), мг/дл	18,00 (7,05–38,20)
ПКСК9, нг/мл	466 (378,0–582,8)
Тропонин, нг/мл	12,70 (3,20–51,80)
Миоглобин, мкг/л	79,60 (42,35–256,00)
Лейкоциты, 10^9 /л	9,2 (7,32–11,3)
Глюкоза, ммоль/л	7,40 (6,36–8,70)
СКФ, мл/мин/1,73м ²	77,00 (69,50–94,00)
Х-ЛВП, ммоль/л	0,91 (0,79–1,07)
Х-ЛНП, ммоль/л	3,10 (2,75–3,60)
Общий холестерин, ммоль/л	4,89 (4,31–5,50)
Коэффициент атерогенности	4,38 (3,65–5,08)
Триглицериды, ммоль/л	1,58 (1,17–2,33)
ИМТ, кг/м ²	28,03 (24,88–30,86)

Результаты и их обсуждение

Возраст участников исследования составил Me (Q1 – Q3) – 60 (53,5–64,5) лет. Большинство пациентов (97 из 119, 81,5%) были мужского пола, возраст которых составил Me (Q1 – Q3) – 59,00 (52,00–64,00) лет. Возраст женщин (22 из 119, 18,5%) Me (Q1 – Q3) – 62 (60,2–64,8) года, различие между возрастом пациентов разного пола было статистически значимым ($p = 0,0319$).

Липидный профиль пациентов характеризовался умеренными изменениями (таблица 2).

Таблица 2 — Липидный профиль участников исследования

Показатель	Me (Q1 - Q3)
Коэффициент атерогенности	4,38 (3,65–5,08)
Триглицериды (ммоль/л)	1,58 (1,17–2,33)
Холестерин (ммоль/л)	4,89 (4,31–5,50)
Х-ЛНП (ммоль/л)	3,10 (2,75–3,60)
Х-ЛВП (ммоль/л)	0,91 (0,79–1,07)

Пациенты в подгруппах с подъемом сегмента ST и без подъема не различались по уровням Лп(а) и ПКСК9, однако пациенты с подъемом сегмента ST имели статистически значимо выше уровни АЛТ, АСТ, глюкозы, индекса массы миокарда левого желудочка, про-МНУП, тропонина I. Сравнительная характеристика групп пациентов представлена в таблице 3.

Таблица 3 — Сравнительная характеристика групп пациентов с инфарктом миокарда в острой стадии с подъемом и без подъема сегмента ST

Показатели	Пациенты с ИМ без подъема ST (n=58)	Пациенты ИМ с подъемом ST (n=61)	p
Пол, мужской, абс., (%)	45 (77,5)	51 (83,6)	0,6797
Пол, женский, абс., (%)	13 (22,5)	10 (16,4)	0,6797
Возраст (годы)	58,37±7,51	58,13±8,74	0,8524
Гипертензия, абс., (%)	51 (89,47)	55 (90,16)	0,9288
Курение, абс., (%)	15 (26,32)	10 (16,39)	0,2525
Сахарный диабет, абс., (%)	10 (17,54)	11 (18,03)	1,0
Лп(а), мг/дл	14,60 (6,75–24,80)	19,00 (8,20–49,32)	0,2031
ПКСК9, нг/мл	495,00 (379,00–601,00)	461,00 (385,00–556,00)	0,4334
АЛТ, ед/л	23,30 (16,90–34,95)	31,55 (22,90–47,62)	0,0009
АСТ, ед/л	25,50 (20,30–34,20)	36,20 (24,20–65,22)	0,0008
Глюкоза, ммоль/л	6,86 (5,99–8,20)	7,85 (6,81–9,39)	0,0059
Индекс массы миокарда левого желудочка, г/м ²	98,70 (88,15–111,20)	111,15 (102,45–124,48)	0,0012
Про-МНУП, пг/мл	400,00 (156,00–922,00)	1079,00 (224,00–2144,00)	0,0259
Тропонин, нг/мл	6,30 (2,10–15,40)	25,45 (5,65–78,50)	0,0004

Уровень Me (Q1 – Q3) Лп(а) у пациентов был 18,00 (7,05–38,20) мг/дл. По результатам анализа не было выявлено статистически значимых отличий по

уровню Лп(а) по половому признаку: у мужчин $Me (Q1 - Q3) - 17,80 (7,90-35,40)$ мг/дл, у женщин – $19,80 (3,90-72,15)$ мг/дл, $p = 0,7974$. Минимальный зарегистрированный уровень Лп(а) составил 1 мг/дл, максимальный — 117 мг/дл.

У 26 (21,8%) пациентов с ИМ (возраст $Me (Q1 - Q3) - 62,00 (54,25-65,00)$ годы) уровень Лп(а) был выше 50 мг/дл.

В группе пациентов с Лп(а)<50 мг/дл ИМТ был статистически значимо выше – $28,72 \pm 4,34$ кг/м², чем у пациентов с Лп(а)>50 мг/дл – $26,81 \pm 3,28$ кг/м², $p=0,0438$.

Показатели пациентов в зависимости от уровня Лп(а) приведены в таблице 4.

Таблица 4 — Показатели пациентов с уровнем Лп(а) более 50 мг/дл и менее 50 мг/дл

Показатель	Пациенты с Лп(а) <50 мг/дл (n=93)	Пациенты с Лп(а) >50 мг/дл (n=26)	p
Пол, мужской, абс. (%)	77 (82,80)	20 (76,92)	0,6920
Возраст, лет	60,00 (53,00–64,00)	62,00 (54,25–65,00)	0,2335
Курение, абс. (%)	19 (20,43)	6 (23,08)	1,0000
ИМТ, кг/м ²	28,41 (25,39–31,05)	26,38 (24,17–29,31)	0,0438
ИМ с зубцом Q абс. (%)	51 (54,84)	17 (65,38)	0,4614
Тропонин I, нг/мл	10,20 (2,64–37,90)	28,45 (6,07–83,50)	0,0478
Общий холестерин, ммоль/л	5,00 (4,35–5,47)	4,45 (4,24–5,44)	0,178
Х-ЛНП, ммоль/л	3,20 (2,80–3,60)	3,05 (2,65–3,65)	0,7184
Индекс массы миокарда левого желудочка, г/м ²	107,35 (90,62–117,73)	107,05 (94,47–114,85)	0,9972

В исследовании 21 пациент имели сахарный диабет (СД) 2 типа. У пациентов без СД уровни Лп(а) оказались выше – Ме (Q1 – Q3) — 19,90 (7,50–50,60) мг/дл, чем у пациентов с СД — 12,50 (5,80–19,00) мг/дл, $p=0,0406$.

Характеристика пациентов с сахарным диабетом и без сахарного диабета представлена в таблице 5.

Таблица 5 — Основные параметры пациентов в зависимости от наличия сахарного диабета

Показатели	Пациенты без СД (n=98)	Пациенты с СД (n=21)	p
Гипертензия, абс. (%)	85 (87,63%)	21 (100,00%)	0,2236
Зубец Q, абс. (%)	54 (55,67%)	14 (66,67%)	0,4958
Курение, абс. (%)	29 (29,90%)	4 (19,05%)	0,4462
Подъем ST, абс. (%)	50 (51,55%)	11 (52,38%)	1,0000
Пол (мужской), абс. (%)	84 (86,60%)	12 (57,14%)	0,0046
Баллы по шкале Генсини	35,25 (22,00–50,00)	40,00 (31,00–60,25)	0,2355
Глюкоза, ммоль/л	7,00 (6,21–8,27)	11,44 (8,60–13,77)	0,0001
ИМТ, кг/м ²	27,51 (24,54–30,67)	30,22 (28,71–33,80)	0,0016
Общий холестерин, ммоль/л	4,90 (4,31–5,59)	4,89 (4,43–5,38)	0,6780
Х-ЛНП, ммоль/л	3,20 (2,80–3,70)	3,00 (2,60–3,50)	0,3292
Х-ЛВП, ммоль/л	0,91(0,79–1,08)	0,91 (0,85–1,04)	0,9383
Триглицериды, ммоль/л	1,57 (1,16–2,26)	1,68 (1,38–2,57)	0,3567
Лп(а), мг/дл	19,90 (7,50–50,60)	12,50 (5,80–19,00)	0,0406
ПКСК9, нг/мл	470,00 (377,00–600,00)	461,00 (390,00–500,00)	0,8591

Не было выявлено статистически значимых различий в уровне Лп(а) в зависимости от возраста ($p = 0,345$), между пациентами с артериальной гипертензией и без ($p = 0,8314$), с подъемом сегмента ST на ЭКГ и без ($p = 0,6432$), с патологическим зубцом Q на ЭКГ и без ($p = 0,2041$).

Уровни ПКСК9 определялись у 74 пациентов с ИМ: у 59 (79,7 %) мужчин, у 15 (20,3%) женщин. Ме (Q1 – Q3) ПКСК9 в общей группе составляла— 466,00 (378,00–582,75) нг/мл. Минимальный зарегистрированный уровень ПКСК9 был равен 214 нг/мл, максимальный — 786 нг/мл.

Не было выявлено статистически значимых различий в уровнях ПКСК9 в зависимости от возраста ($p = 0,791$), от пола ($p = 0,122$), в зависимости от наличия СД ($p = 0,8646$), наличия артериальной гипертензии ($p = 0,3276$), по наличию подъема сегмента ST на ЭКГ ($p = 0,637$), наличию патологического зубца Q на ЭКГ ($p = 0,4366$).

В ходе проведения корреляционного анализа клинико-инструментальных показателей и уровней Лп(а) и ПКСК9 у пациентов с ИМ без зубца Q ($n=51$) наблюдалась обратная корреляция Лп(а) с ИМТ ($r = -0,29$, $p = 0,0397$). Результаты корреляционного анализа представлены в таблице 6.

Таблица 6 — Результаты корреляционного анализа

Анализируемые в корреляционном анализе признаки		Группа пациентов	Коэффициент корреляции	р	Количество пациентов
Лп(а)	ИМТ	ИМ без зубца Q	-0,29	0,0397	51
ПКСК9	Х-ЛНП	ИМТ <25кг/м ²	-0,652	0,001	22

У пациентов с ИМТ меньшим, чем 25 кг/м² была выявлена статистически значимая обратная корреляция ПКСК9 с уровнем Х-ЛНП ($r = -0,652$, $p = 0,001$,

n=22). Минимальный ИМТ был 19,05 кг/м². У пациентов с ИМТ более 25 кг/м² статистически значимой связи выявлено не было ($r = 0,258$, $p = 0,0645$, $n = 97$).

В течение года после ИМ было зарегистрировано 11 повторных госпитализаций по поводу повторных сердечно-сосудистых событий: 4 случая прогрессирующей стенокардии, 5 случаев ИМ, 2 случая ОНМК. Летальных исходов было зарегистрировано 3: с ИМ 2 случая, с ОНМК 1 случай. Характеристика пациентов с неблагоприятными исходами представлена в таблице 7.

Таблица 7 — Характеристика пациентов с неблагоприятными исходами

№ пациента	Пол: мужской – 1, женский – 2	Возраст, лет	Исход	Лп(а), мг/дл	ПКСК9, нг/мл
1	1	69	ИМ	71,6	—
2	2	61	ИМ	2,8	—
3	1	69	ИМ	76,1	263
4	1	65	НС	28	445
5	1	60	ИМ, ЛИ	8,8	693
6	1	47	НС	39,2	403
7	2	62	ОНМК	87,2	308
8	2	62	ИМ, ЛИ	3,2	428
9	2	63	ОНМК, ЛИ	5,8	583
10	1	56	НС	15,5	533
11	2	66	ОНМК	24,2	556

Сокращения: НС–нестабильная стенокардия, ИМ–инфаркт миокарда, ОНМК–острое нарушение мозгового кровообращения, ЛИ–летальный исход

Распределение пациентов с неблагоприятными исходами по уровням Лп(а) и ПКСК9 показано в таблице 8.

Таблица 8 — Неблагоприятные исходы с повторным ИМ, прогрессирующей стенокардией, ОНМК и летальным исходом

Показатель		Исход	p
Лп(а)	<50 мг/дл	8/93 (8,6%)	0,7035
	≥50 мг/дл	3/26 (11,5%)	
ПКСК9	<466 нг/мл	5/37 (13,5%)	≈1
	≥466 нг/мл	4/37 (10,8%)	

Для анализа ассоциации Лп(а) и ПКСК9 с вероятностью повторной госпитализации нами была использована однофакторная и множественная логистические регрессионные модели с включением термина взаимодействия между предикторами. Установлено, что уровни Лп(а) и ПКСК9 не являются предикторами повторной госпитализации в течение года после ИМ (таблица 9).

Таблица 9 — Неблагоприятные исходы у пациентов в течение 12 месяцев после ИМ в зависимости от уровней Лп(а) и ПКСК9 (данные многофакторного анализа)

Предиктор	ОШ [95% ДИ]	p
Лп(а), на каждые 10 мг/дл	3,16 [1,05; 14,02]	0,0836
ПКСК9, на каждые 10 нг/мл	1,07 [0,98; 1,18]	0,1525
Коэффициент взаимодействия	0,97 [0,93; 1,00]	0,1125

Выводы

1. Уровень Лп(а) более 50 мг/дл, свидетельствующий о высоком риске сердечно-сосудистых событий, обнаружен у 21,8% пациентов с острой стадией инфаркта миокарда. Не выявлено статистически значимой разницы в уровнях Лп(а) у пациентов с острой стадией инфаркта миокарда в зависимости от наличия артериальной гипертензии, вида ИМ (с подъемом сегмента ST и без подъема сегмента ST) и выраженности коронарного атеросклероза.

2. Уровни Лп(а), измеренные у пациентов в острую стадию инфаркта миокарда, не связаны с повторными сердечно-сосудистыми событиями в течение года.

3. Определены уровни ПКСК9 у пациентов с острой стадией инфаркта миокарда, которые находятся в пределах 214–786 нг/мл. Не выявлено статистически значимой разницы в уровнях ПКСК9 у пациентов с острой стадией инфаркта миокарда в зависимости от пола, возраста, выраженности коронарного атеросклероза и вида ИМ (с подъемом сегмента ST и без подъема сегмента ST).

4. Уровни ПКСК9, измеренные у пациентов в острую стадию инфаркта миокарда, не связаны с повторными сердечно-сосудистыми событиями в течение года.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Определение уровней Лп(а) и ПКСК9 у пациентов после инфаркта миокарда на более отдаленных сроках (более 1 года) для уточнения роли в возникновении повторных сердечно-сосудистых событий является перспективным.

Обнаружение в крови пациентов с ИБС комплексов ПКСК9 с Х-ЛНП и комплексов ПКСК9 с Лп(а) диктует необходимость выяснения роли данных

комплексов в прогнозе пациентов с инфарктом миокарда с целью адекватного комбинированного лекарственного лечения.

В связи с выявлением у пациентов с ИМТ $<25 \text{ кг/м}^2$ обратной зависимости между уровнями ПКСК9 и Х-ЛНП необходимо изучить эффективность ингибиторов ПКСК9 у данной группы пациентов.

Список публикаций по теме исследования

1. Lipoprotein(a) in patients with acute myocardial infarction / A. Galyavich, A. Gimadeeva, R. Galyavi, L. Baleeva et. al. // Atherosclerosis. — 2018. — Vol. 275. — E. 160.

2. Гимадеева А. Д. Уровень липопротеина(а) у пациентов с острым инфарктом миокарда в первые сутки / А. Д. Гимадеева, Л. В. Балеева, З. М. Галеева // Российский национальный конгресс кардиологов (с международным участием). — Москва, 2018. — С.712.

3. Гимадеева А. Д. Липопротеид(а): диагностика, патогенетическое и клиническое значение / А. Д. Гимадеева, А. С. Галявич, З. С. Мухетдинова // Атеросклероз и дислипидемии. — 2019. — № 2 (35). — С. 15-21.

4. Уровни пропротеин конвертазы субтилизин/кексин 9 типа у пациентов с острым инфарктом миокарда / А. Д. Гимадеева, А. С. Галявич, З. М. Галеева, Л. В. Балеева // Российский кардиологический журнал. — 2020. — Т. 25, № 2. — С. 42-44.

5. Липопротеин(а) у пациентов с острой стадией инфаркта миокарда / А. Д. Гимадеева, Л. В. Балеева, З. М. Галеева, А. С. Галявич // Вестник современной клинической медицины. — 2020. — Т.13, №5. — С. 15-19.

6. Уровни липопротеин(а) и пропротеинконвертазы субтилизин/ кексин 9 типа у пациентов с инфарктом миокарда / А. Д. Гимадеева, Л. В. Балеева, З. М. Галеева, А. С. Галявич // Материалы конференции на ежегодной Всероссийской научно-практической конференции «Кардиология на марше» и

60-ая сессия, посвящённая 75-летию ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, «Кардиологический вестник». — 2020. — Специальный выпуск — С. 30.

7. Galyavich A. Is there relationship between lipoprotein(a) and proprotein convertase subtilisin/keksin type 9 and cardiovascular events after acute myocardial infarction? / A. Galyavich, A. Gimadeeva // Circulation. — 2020. — Vol. 142. — Режим доступа: https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/circ.142.suppl_3.14556

8. Lp(a) and ПКСК9 levels in patients with myocardial infarction/ A. S. Galyavich, A. Gimadeeva, Z. Galeeva, L. Baleeva // «Atherosclerosis». — 2020. — Vol. 315. — E.143.

Список сокращений

- АЛТ – аланинаминотрансфераза
АСТ – аспартатаминотрансфераза
ДИ – доверительный интервал
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИМ – инфаркт миокарда
ИМТ – индекс массы тела
ЛИ – летальный исход
Лп(а) – липопротеин(а)
Me (Q1 – Q3) – медиана, интерквартильный размах
НС – нестабильная стенокардия
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
ОШ – отношение шансов
ПКСК9 – пропротеиновая конвертаза субтилизин кексин типа 9
Про-МНУП – промозговой натрийуретический пептид
Р-ЛНП – рецептор липопротеида низкой плотности
СД – сахарный диабет
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
ССС – сердечно-сосудистые события
ФВ – фракция выброса
Х-ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности
Х-ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности
ЭКГ – электрокардиограмма
ЭХОКГ – эхокардиография