Кордзая Е. Л.[1], Кононихин А. С.[2], Николаев Е. Н.[2], Васильева Е. Ю.[3], Комиссаров А. А.[1]

[1] ГБУЗ «Городская клиническая больница им. И. В. Давыдовского Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, Россия
[2] АНОО ВО «Сколковский институт науки и технологий», Москва, Россия
[3] ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава РФ, Москва, Россия

Факторы долгосрочного прогноза рисков сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с острым инфарктом миокарда на основе протеома плазмы крови

Цель	Изучить протеом плазмы крови пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ) 1-го типа для выявления потенциальных маркеров долгосрочного прогноза рисков развития сердечно-сосудистых осложнений.
Материал и методы	В исследование включены 64 пациента с ОИМ 1-го типа с подъемом и без подъема сегмента ST, которым при поступлении в стационар проводилось первичное чрескожное коронарное вмешательство. В течение 36 месяцев после госпитализации собиралась информация о сердечно-сосудистых осложнениях: смерть от сердечно-сосудистых патологий, повторный ОИМ, инсульт, повторная реваскуляризация миокарда и/или эндартерэктомия. Всем пациентам перед госпитализацией проводили забор периферической крови, с последующим анализом протеома плазмы с помощью хромато-масс-спектрометрии.
Результаты	В течение 36 месяцев после госпитализации у 23 (36%) пациентов были зарегистрированы сердечно-сосудистые осложнения. Эти пациенты вошли в группу с неблагополучным прогнозом, в то время как оставшиеся пациенты составили группу с позитивным прогнозом. В результате масс-спектрометрического анализа протеома плазмы крови и сравнения групп было выявлено семь дифференциально представленных белков. Также с помощью многофакторного регрессионного анализа, ROC-кривых и моделей Каплана – Мейера было показано, что четыре белка (аполипопротеин C1, фактор H системы комплемента, ди-N-ацетилхитобиаза и фиколин-2) являются предикторами рисков развития сердечно-сосудистых осложнений в отдаленном периоде. Был разработан интегральный параметр, учитывающий уровни всех четырех вышеуказанных белков в плазме, на основании которого сконструирована модель для оценки рисков неблагополучного долгосрочного прогноза у пациентов с ОИМ с чувствительностью 87% и специфичностью 78%.
Заключение	Результаты настоящего исследования демонстрируют, что уровни аполипопротеина C1, фактора H системы комплемента, ди-N-ацетилхитобиазы и фиколина-2 в плазме крови являются надежными прогностическими маркерами для оценки рисков сердечно-сосудистых событий у пациентов с ОИМ в долгосрочной перспективе.

Ключевые слова	Острый инфаркт миокарда; факторы риска; долгосрочный прогноз; масс-спектрометрия; протеомика
Для цитирования	Kordzaya E.L., Kononikhin A.S., Nikolaev E.N., Vasilieva E.J., Komissarov A.A. Factors of Long-Term Prognosis for Cardiovascular Complications in Patients After Acute Myocardial Infarction, Based on the Plasma Proteome. Kardiologiia. 2024;64(12):59–67. [Russian: Кордзая Е.Л., Кононихин А.С., Николаев Е.Н., Васильева Е.Ю., Комиссаров А.А. Факторы долгосрочного прогноза рисков сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с острым инфарктом миокарда на основе протеома плазмы крови. Кардиология. 2024;64(12):59–67].

Для цитирования	Комиссаров А.А. E-mail: komissarovlexa@yandex.ru

Введение

Острый инфаркт миокарда (ОИМ) представляет собой критическую форму ишемической болезни сердца, ассоциированную с высоким риском осложнений и смертности. Согласно четвертому универсальному определению выделяют 5 различных патофизиологических механизмов ОИМ. Наиболее часто встречаемым является ОИМ 1-го типа, обусловленный атеротромбозом коронарной артерии. Современные достижения в области чрескожного коронарного вмешательства на инфаркт-связанной артерии и медикаментозной терапии привели к значительному снижению смертности от ОИМ за последние два десятилетия [1–3]. Однако по-прежнему остается высоким риск развития последующих осложнений [1–3]. В связи с этим актуальным направлением современных биомедицинских прикладных исследований является разработка многофакторных моделей для эффективного прогнозирования рисков развития сердечно-сосудистых событий в отдаленном периоде у пациентов, перенесших ОИМ.

Цель настоящего исследования заключалась в изучении протеома плазмы крови пациентов с ОИМ для выявления потенциальных маркеров долгосрочного прогноза рисков развития сердечно-сосудистых осложнений. Для этого мы проанализировали протеом плазмы периферической крови 64 пациентов с ОИМ, после чего в течение трех лет регистрировали случаи сердечно-сосудистых событий. В результате нами была разработали модель, позволяющая с достаточно высокой точностью оценивать риски неблагоприятного прогноза у пациентов с ОИМ в отдаленном периоде на основании представленности в крови четырех белков: аполипопротеина С1, фактора Н системы комплемента, ди-N-ацетилхитобиазы и фиколина-2.

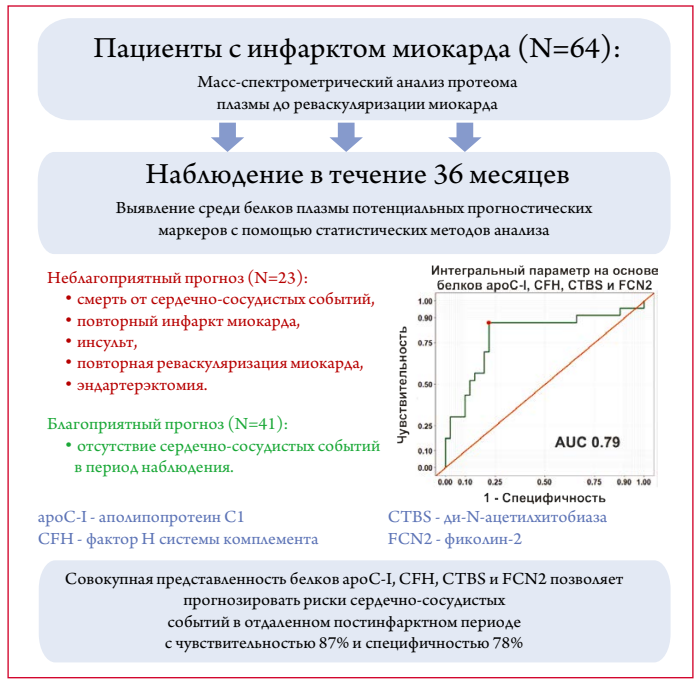
Материал и методы

В исследование было включено 64 пациента с ОИМ 1-го типа с подъемом и без подъема сегмента ST, которые прошли лечение в Университетской клинике кардиологии ГБУЗ «ГКБ им. И.В. Давыдовского ДЗМ». Исследование было выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266, и одобрено локальным этическим комитетом. Все пациенты, включенные в исследование, подписали информированное согласие на участие. Критериями невключения являлись кардиогенный шок, наличие онкологических заболеваний (как в момент включения, так и в анамнезе), ВИЧ-инфекция, нежелание подписывать информированное согласие.

Всем участникам исследования были проведены физикальный осмотр, инструментальное обследование и стандартный набор лабораторных исследований (общий анализ крови, биохимический анализ крови). Также был произведен забор венозной крови при госпитализации до оперативного вмешательства с последующим выделением и криоконсервацией плазмы. В качестве метода реваскуляризации миокарда всем пациентам выполнялось стентирование только инфаркт-связанной коронарной артерии. При выписке пациентам назначалась медикаментозная терапия в соответствии с Российскими и Европейскими клиническими рекомендациями [4–8].

Всем участникам исследования проводился таргетный протеомный анализ плазмы периферической крови с использованием тандемной жидкостной хромато-масс-спектрометрии (ВЭЖХ-МС) с применением метода мониторинга множественных реакций (MRM). Для MRM-анализа были использованы параметры и синтетические пептидные стандарты, ранее валидированные для количественного анализа. Образцы были проанализированы в двух повторах с помощью ВЭЖХ-МС системы ExionLC™

Центральная иллюстрация. Факторы долгосрочного прогноза рисков сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с острым инфарктом миокарда на основе протеома плазмы крови



UHPLC, сопряженной с тройным квадрупольным масс-спектрометром SCIEX QTRAP 6500+. Разделение ВЭЖХ проводили на С18 колонке Zorbax Eclipse Plus (150×2,1 мм, 1,8 мкм; Agilent) с градиентным элюированием. Для анализа ВЭЖХ-МС данных использовали программное обеспечение Skyline (версия 20.2.0.343).

Статистический анализ проводился в программе R версии 4.4.1. Количественные показатели представлены в виде медианы и межквартильного интервала, если не указано иное. Для сравнения групп использовался критерий Манна–Уитни, сравнение категориальных показателей осуществлялось с помощью точного критерия Фишера. Совместное влияние исследуемых факторов оценивалось с помощью многофакторного логистического регрессионного анализа с расчетом отношения шансов (ОШ) вероятности события и 95% доверительного интервала (ДИ). Прогностическая эффективность факторов оценивалась с использованием анализа ROC-кривых, оценки площади под кривой (AUC), чувствительности и специфичности, а также используя модели Каплана–Майера. Критическим уровнем статистической значимости принималось значение 0,05.

Результаты

В настоящее исследование были включены пациенты с ОИМ 1-го типа с подъемом и без подъема сегмента ST, у которых в течение 36 месяцев после госпитализации оценивали сердечно-сосудистые события. Среди участников исследования у 36% пациентов было зарегистрировано наступление комбинированной конечной точки: смерть от сердечно-сосудистых событий, повторный ОИМ, инсульт,

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2024;64(12). DOI: 10.18087/cardio.2024.12.n2801

реваскуляризация миокарда или эндартерэктомия. Стоит отметить, что все операции, проведенные в период наблюдения и включенные в состав комбинированной конечной точки, были либо осуществлены по экстренным показаниям, либо проведены в результате прогрессирования атеросклероза и возникновения показаний, отсутствовавших в начале наблюдения. Соответственно, участники исследования были разделены на две группы: с позитивным (отсутствие комбинированной конечной точки в период наблюдения) и неблагоприятным (наличие комбинированной конечной точки) прогнозом. Мы не обнаружили статистически достоверных различий между группами по таким факторам, как

Таблица 1. Характеристика когорты исследования

Параметр	Все участники (N = 64)	Неблагоприятный прогноз (N = 23)	Позитивный прогноз (N = 41)	p
Общие				
Возраст, лет	66 (56-76)	66 (56-77)	65 (57-75)	0,812
Пол, кол-во (%) муж	41 (64)	15 (65)	26 (63)	0,892
ИМТ, кг/см^2	28,1 (24,4-32,1)	28,1 (24,2-30,0)	28,4 (24,6-33,2)	0,519
Курение, кол-во (%)	34 (53)	11 (48)	24 (58,5)	0,541
Сахарный диабет, кол-во (%)	13 (20)	3 (13)	10 (24)	0,346
Хроническая болезнь почек, кол-во (%)	3 (5)	1 (4)	2 (5)	1,000
Диагноз				
ОИМпST, кол-во (%)	43 (67)	17 (74)	26 (63)	0,422
ОИМбпST, кол-во (%)	21 (33)	6 (26)	15 (37)	
ФВЛЖ, %	54 (44-60)	53 (33-57,5)	54 (48-60)	0,104
ОИМ в анамнезе, кол-во (%)	20 (31)	8 (35)	12 (29)	0,780
Медикаментозная терапия				
Ацетилсалициловая кислота, кол-во (%)	48 (75)	18 (78)	30 (73)	0,768
НОАК, кол-во (%)	16 (25)	5 (22)	11 (27)	0,768
иАПФ, кол-во (%)	43 (67)	11 (48)	32 (78)	**0,025**
БРА, кол-во (%)	15 (23)	6 (26)	9 (22)	0,764
Селективные бета 1-адреноблокаторы, кол-во (%)	48 (75)	16 (70)	32 (78)	0,551
Ингибиторы P2Y12 рецепторов тромбоцитов, кол-во (%)	64 (100)	23 (100)	41 (100)	1,000
Статины, кол-во (%)	63 (98)	22 (97)	41 (100)	0,359
Параметры крови				
АЧТВ, сек	26,5 (22,2-30,8)	26,9 (21,2-33,1)	25,6 (23,3-29,1)	0,618
Протромбиновое время, сек	11,1 (10,6-12,5)	11,4 (11,0-13,1)	11,0 (10,5-11,9)	0,063
МНО	1,1 (1,0-1,1)	1,1 (1,0-1,2)	1,1 (1,0-1,1)	0,065
ХС - ЛПНП, мМ	3,3 (2,3-4,0)	3,1 (2,2-3,4)	3,4 (2,7-4,1)	0,119
ХС - ЛПВП, мМ	1,3 (1,0-1,5)	1,3 (1,1-1,4)	1,3 (1,0-1,5)	0,471
Триглицериды, мМ	1,5 (1,0-2,1)	1,2 (1,1-1,7)	1,6 (0,9-2,2)	0,220
ХС – ЛПНП в период наблюдения, мМ	1,9 (1,4-2,6)	2,3 (2,0-3,2)	1,6 (1,2-2,5)	0,011
СОЭ, мм/ч	16,0 (9,3-37,5)	22,0 (8,0-53,0)	16,0 (9,5-29,0)	0,470
Гемоглобин, г/л	136,0 (124,0-153,3)	131,0 (120,5-141,0)	139,0 (126,0-156,0)	0,127
Тромбоциты, 109/л	251 (202-312)	282 (234-322)	237 (186-299)	0,052
Калий, ммоль/л	4,1 (3,8-4,3)	4,0 (3,9-4,2)	4,1 (3,8-4,3)	0,246
Креатинин, мкмоль/л	96,0 (79,5-116,5)	102,0 (84,5-125,0)	94,0 (77,0-112,0)	0,320
Общий билирубин, мкмоль/л	9,8 (6,9-12,9)	10,4 (7,9-12,8)	9,3 (6,6-12,6)	0,639
АЛТ, ЕД/л	31,0 (23,8-48,0)	25,0 (19,5-39,5)	32,0 (25,0-48,0)	0,181
АСТ, ЕД/л	28,0 (23,5-70,5)	25,0 (21,0-50,5)	34,0 (24,0-72,0)	0,134

ИМТ – индекс массы тела; ОИМпST – острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST; ОИМбпST – острый инфаркт миокарда без подъема сегмента ST; ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка; НОАК – не-витамин К-зависимые пероральные антикоагулянты; иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; БРА – блокаторы рецепторов к ангиотензину II; АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время; МНО – международное нормализованное отношение; ХС – ЛПНП – холестерин во фракции липопротеинов низкой плотности; ХС – ЛПВП – холестерин во фракции липопротеинов высокой плотности; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрасфераза.

возраст, пол, индекс массы тела, курение, наличие сахарного диабета и ОИМ в анамнезе, а также по результатам лабораторных анализов крови при первичной госпитализации (табл. 1). Эти факторы также не показали статистически значимой ассоциации с неблагоприятными прогнозами при многофакторном регрессионном анализе (табл. 2).

В рамках данного исследования мы проанализировали уровни холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) среди участников исследования в период наблюдения после госпитализации. В связи с тем, что пациенты после перенесенного ОИМ проходили амбулаторное наблюдение в медицинских учреждениях в других регионах, нам удалось собрать данные об уровнях ХС-ЛПНП не для всех пациентов, но для большинства – 52 пациентов (81% от общей популяции). Для данного анализа мы использовали значения, наиболее близкие к дате конечной точки или концу периода наблюдения. Нами было показано, что пациенты с неблагоприятными прогнозами характеризовались более высокими значениями ХС-ЛПНП в период наблюдения (табл. 1 и 2). Несмотря на то, что все пациенты, кроме одного (из-за личного отказа), получали терапию высокоинтенсивными статинами, только у 13 (25%) пациентов показатели ХС-ЛПНП достигли целевых значений (менее 1,4 ммоль/л). Полученные данные согласуются с результатами, характерными для монотерапии статинами [9].

Дополнительно, при анализе назначенной медикаментозной терапии мы обнаружили статистически значимую разницу между группами в частоте назначения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) (табл. 1). Многофакторный регрессионный анализ медикаментозной терапии продемонстрировал, что как назначение иАПФ, так и блокаторов рецепторов к ангиотензину II (БРА) было ассоциировано с позитивным прогнозом у пациентов с ОИМ в отдаленном периоде (табл. 2). Необходимо отметить, что среди пациентов, включенных в исследование, шесть человек не получали ни иАПФ, ни БРА в связи с противопоказаниями. Мы провели многофакторный регрессионный ана-

Таблица 2. Параметры многофакторного логистического регрессионного анализа традиционных факторов риска прогрессирования атеросклероза и медикаментозной терапии

Фактор	Коэффициент β	СО	ОШ	95% ДИ	p
Традиционные факторы риска					
Возраст	-0,864	0,021	0,982	0,943-1,023	0,388
Пол	0,777	0,573	1,561	0,508-4,796	0,437
Курение	-0,883	0,292	0,773	0,436-1,370	0,377
Индекс массы тела	-0,829	0,043	0,965	0,888-1,050	0,407
Сахарный диабет	-1,016	0,772	0,456	0,101-2,072	0,309
Липидный профиль					
Общий холестерин	0,230	10,914	12,294	$6{,}3\cdot10^{-9}$-$2{,}4\cdot10^{10}$	0,818
ХС - ЛПНП	0,218	10,885	10,749	$5{,}8\cdot10^{-9}$-$1{,}9\cdot10^{10}$	0,827
ХС - ЛПВП	0,051	4,924	1,283	$8{,}2\cdot10^{-5}$-$2{,}0\cdot10^{4}$	0,960
Триглицериды	-0,286	10,791	0,046	$3{,}0\cdot10^{-11}$-$7{,}0\cdot10^{7}$	0,775
ХС – ЛПНП в период наблюдения	3,229	0,456	4,353	1,783-10,630	**0,001**
Медикаментозная терапия					
Ацетилсалициловая кислота	-0,003	5031	1,9·10-7	–	0,997
НОАК	-0,003	5031	1,1·10-7	–	0,997
иАПФ	-4,526	0,535	0,089	0,031-0,254	**<0,001**
БРА	-3,228	0,595	0,147	0,046-0,471	**0,002**
Статины	-1,688	1,192	0,133	0,013-1,382	0,091
Селективные бета 1-адреноблокаторы	-1,016	0,498	0,603	0,227-1,600	0,310
Блокаторы РААС против отсутствия терапии					
Отсутствие терапии блокаторами РАСС	3,184	0,588	6,507	2,054-20,613	**0,002**
иАПФ	-0,937	0,508	0,621	0,229-1,681	0,349
БРА	0,937	0,508	1,610	0,595-4,353	0,349

СО – стандартная ошибка, ОШ – отношение шансов наступления события, ДИ – доверительный интервал, НОАК – не-витамин К-зависимые пероральные антикоагулянты, иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, БРА – блокаторы рецепторов к ангиотензину II типа, РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система.

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2024;64(12). DOI: 10.18087/cardio.2024.12.n2801

Таблица 3. Белки плазмы крови, различающиеся между группами

Белок	Общепринятое сокращение	Значение в группе с неблагоприятным прогнозом	Значение в группе с позитивным прогнозом	p
Понижены в группе с неблагоприятным прогнозом				
Аполипопротеин С1	apoC-I	454,9 (361,5-585,8)	625,0 (482,6-752,4)	**0,0038**
Фактор Н системы комплемента	CFH	90,2 (74,4-110,3)	111,4 (87,5-135,7)	**0,0464**
Ди-N-ацетилхитобиаза	CTBS	1,7 (1,2-2,3)	2,4 (2,0-3,2)	**0,0005**
Серотрансферрин	TF	1369,6 (1275,2-1563,7)	1540,2 (1377,5-1860,6)	**0,0147**
Параоксоназа 1	PON1	809,0 (670,7-967,0)	997,0 (786,1-1130,4)	**0,0464**
Повышены в группе с неблагоприятным прогнозом				
С4 компонент системы комплемента	C4	1002,5 (829,4-1202,6)	814,1 (617,9-1013,7)	**0,0464**
Фиколин-2	FCN2	2,3 (1,7-3,1)	1,6 (1,0-2,6)	**0,0283**

лиз, в ходе которого оценили влияние на прогноз назначения иАПФ/БРА и отсутствия терапии данными препаратам. В результате анализа мы обнаружили, что статистически значимо на отдаленный прогноз у пациентов с ОИМ влияет только отсутствие терапии блокаторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), а не конкретный препарат (табл. 2). Кроме того, согласно полученным данным, отсутствие терапии ингибиторами РААС характеризуется значительно большим β коэффициентом, что указывает на более сильное влияние данного параметра в рамках регрессионной модели.

Таким образом, среди классических факторов риска прогрессирования атеросклероза мы выявили статистически значимую ассоциацию с неблагоприятным прогнозом у пациентов с ОИМ для таких параметров как наличие терапии блокаторами РААС и уровень ХС-ЛПНП в период наблюдения.

У всех участников исследования мы также проанализировали представленность широкого спектра белков в плазме периферической крови с помощью хромато-масс-спектрометрии. В результате обработки полученных данных семь белков продемонстрировали статистически значимую разницу между группами с различными прогнозами (табл. 3). При этом пять белков – apoC-I, CFH, CTBS, TF и PON1 (здесь и далее используются общепринятые сокращения белков согласно таблице 3) – оказались понижены, а два белка – C4 и FCN2 были повышены в группе с неблагоприятным прогнозом.

На следующем этапе мы провели многофакторный логистический регрессионный анализ для оценки вклада белков, показавших статистически значимые различия между группами, в риски развития сердечно-сосудистых событий. Данный анализ выполнялся поэтапно, с исключением из анализа на каждом этапе белков, вклад которых оценивался как незначимый ($p > 0,1$). В результате анализа было обнаружено, что из семи белков только четыре являются потенциальными независимыми предикторами неблагоприятного прогноза у пациентов с ОИМ (табл. 4): apoC-I, CFH, CTBS и FCN2. Согласно полученной модели, наибольшим вкладом в неблагоприятный прогноз характеризуются белки CTBS и FCN2, которые при этом имеют разнонаправленные эффекты – шансы сердечно-сосудистых событий возрастают с уменьшением уровня CTBS (отношение шансов наступления события (ОШ) 0,30 при 95% доверительном интервале (ДИ) 0,13-0,69) и увеличением уровня FCN2 (ОШ 1,70 при 95% ДИ: 1,11-2,63) в плазме крови.

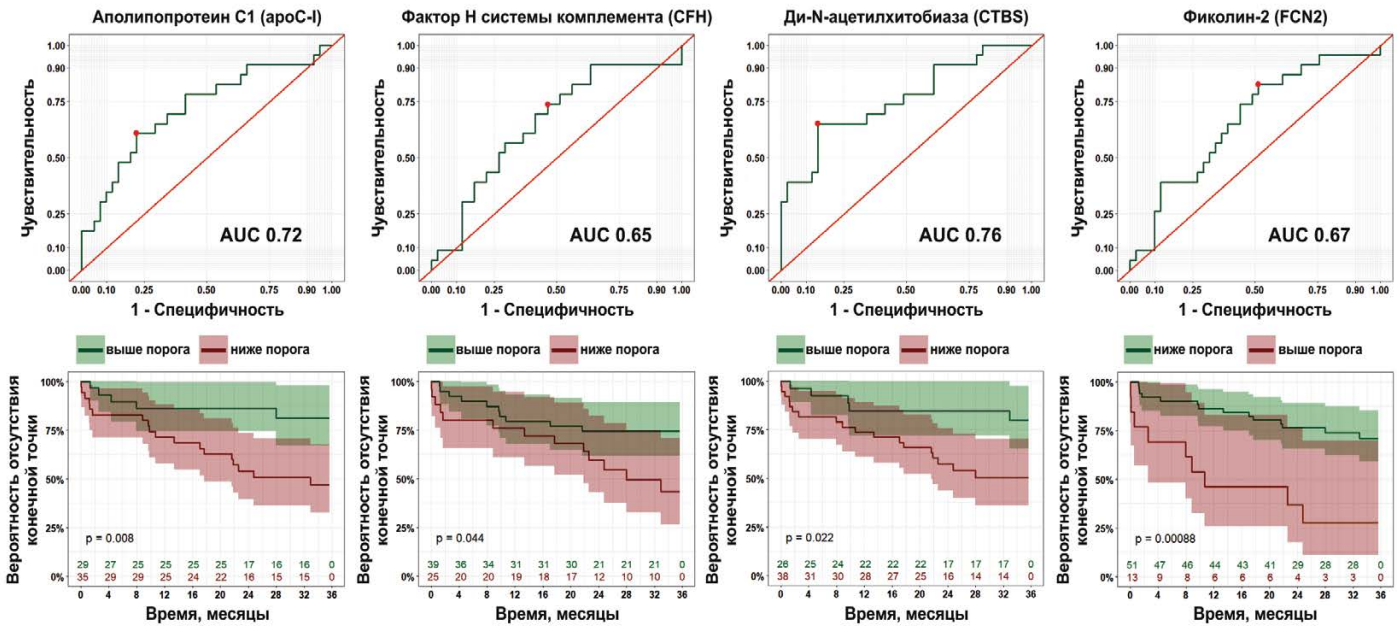
Далее, с помощью построения и анализа ROC-кривых для каждого белка были определены пороговые значения представленности в плазме, позволяющие наиболее эф-

Таблица 4. Параметры многофакторного логистического регрессионного анализа

Белок (сокращение)	Коэффициент β	СО	ОШ	95% ДИ	p
Аполипопротеин С1 (apoC-I)	-2,628	0,001	0,996	0,993-0,999	**0,008**
Фактор Н системы комплемента (CFH)	2,032	0,003	1,001	1,000-1,014	**0,042**
Ди-N-ацетилхитобиаза (CTBS)	-2,844	0,426	0,297	0,129-0,686	**0,004**
Фиколин-2 (FCN2)	2,435	0,220	1,709	1,110-2,632	**0,015**
Белки, исключенные из регрессионного анализа (при $p > 0.1$)					
С4 компонент системы комплемента (C4)	0,107	0,001	1	0,999-1,0028	0,915
Серотрансферрин (TF)	-1,358	0,001	0,999	0,999-1,001	0,175
Параоксоназа 1 (PON1)	-1,363	0,001	0,999	0,999-1,001	0,173

СО – стандартная ошибка, ОШ – отношение шансов наступления события, ДИ – доверительный интервал.

Рисунок 1. Оценка прогнозирования рисков сердечно-сосудистых событий на основе белков плазмы крови



Верхняя панель: ROC-кривые белков apoC-I, CFH, CTBS и FCN2. AUC – площадь под кривой. Красной точкой обозначено значение представленности белка, выбранное в качестве оптимального порога. Нижняя панель: кривые Каплана–Мейера для белков apoC-I, CFH, CTBS и FCN2. В качестве порогового выбрано оптимальное значение исходя из анализа ROC-кривых. Зеленые и красные цифры отражают число участников под наблюдением в данный период времени.

фективно прогнозировать неблагоприятный исход. Достоверность выявленных порогов оценивалась по кривым Каплана–Мейера. Было показано, что уровни белков apoC-I, CFH, CTBS и FCN2 в плазме крови являются предикторами неблагополучного прогноза у пациентов с ОИМ в отдаленном периоде (рис. 1). При этом по отдельности каждый белок характеризуется невысокими значениями площади под ROC-кривой (area under curve, AUC) – в диапазоне от 0,65 до 0,76, и либо удовлетворительной специфичностью (apoC-I и CTBS), либо удовлетворительной чувствительностью (CFH и FN2) (табл. 5).

Чтобы повысить качество прогнозирования, мы разработали интегральный параметр, который учитывает представленность всех четырех белков. Разработанная прогностическая модель характеризуется более высокими показателями качества: AUC – 0,79, чувствительность – 87%, специфичность – 78% (рис. 2). Таким образом, полученные результаты указывают на то, что анализ совокупной представленности в плазме крови белков apoC-I, CFH, CTBS и FCN2 является достаточно эффективным подходом для оценки рисков

Таблица 5. Показатели качества моделей прогнозирования рисков сердечно-сосудистых событий на основе белков плазмы крови

Белок (сокращение)	AUC	Чувствительность, %	Специфичность, %
Аполипопротеин C1 (apoC-I)	0,72	61	78
Фактор H системы комплемента (CFH)	0,65	70	59
Ди-N-ацетилхитобиаза (CTBS)	0,76	65	85
Фиколин-2 (FCN2)	0,67	82	49

AUC – площадь под ROC-кривой.

сердечно-сосудистых событий у пациентов с ОИМ в отдаленном периоде. Дополнительно мы показали, что разработанный интегральный параметр является прогностическим маркером, который не зависит от выявленных в нашей популяции статистически значимых факторов риска развития сердечно-сосудистых событий – отсутствия терапии блокаторами РААС и уровней ХС-ЛПНП в период наблюдения (табл. 6).

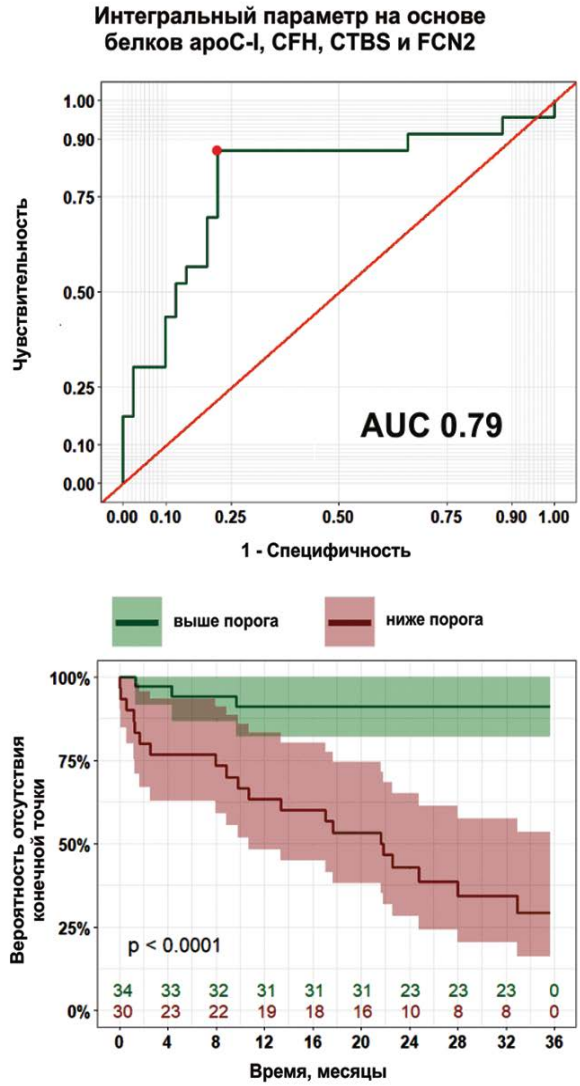
Таблица 6. Параметры многофакторного логистического регрессионного анализа интегрального параметра на основе уровней белков apoC-I, CFH, CTBS и FCN2 в плазме и классических факторов риска прогрессии атеросклероза

Белок (сокращение)	Коэффициент β	СО	ОШ	95% ДИ	p
apoC-I+CFH+CTBS+FCN2	-2,565	0,056	0,866	0,776-0,967	**0,010**
Отсутствие терапии блокаторами РАСС	3,244	0,748	11,323	2,613-49,070	**0,002**
ХС – ЛПНП в период наблюдения	2,836	0,250	2,033	1,245-3,319	**0,005**

СО – стандартная ошибка, ОШ – отношение шансов наступления события, ДИ – доверительный интервал.

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2024;64(12). DOI: 10.18087/cardio.2024.12.n2801

Рисунок 2. Оценка прогнозирования рисков сердечно-сосудистых событий с помощью комбинации белков apoC-I, CFH, CTBS и FCN2



Верхняя панель: ROC-кривая для интегрального параметра. AUC – площадь под кривой. Красной точкой обозначено значение, выбранное в качестве оптимального порога. Нижняя панель: кривые Каплана–Мейера для интегрального параметра. В качестве порогового выбрано оптимальное значение исходя из анализа ROC-кривых. Зеленые и красные числа отражают количество участников под наблюдением в данный период времени.

Обсуждение

Цель настоящего исследования заключалась в поиске предикторов неблагоприятного прогноза у пациентов с ОИМ 1-го типа с подъемом и без подъема сегмента ST на основе протеома плазмы крови. Для этого была проанализирована выборка из 64 пациентов, которые наблюдались в течение трех лет после включения в исследование и реваскуляризации миокарда. В период наблюдения наступление комбинированной конечной точки по классу сердечно-сосудистой патологии (смерть, повторный ОИМ, инсульт, повторная реваскуляризация миокарда, эндартерэктомия) регистрировалось примерно у трети участников исследования. Согласно данным литературы частота возникновения осложнений в отдаленном периоде в нашей выборке соответствует частоте, выявленной в других центрах по всему миру [10–13]. Мы не обнаружили статистически значимых различий между группами с позитивным и неблагоприятным прогнозом по таким факторам, как возраст, пол, индекс массы тела, курение, наличие сахарного диабета и ОИМ в анамнезе, липидный профиль на момент развития ОИМ. По-видимому, в первую очередь этот факт связан с относительно небольшим размером выборки, поскольку данные параметры демонстрируют статистическую значимость, как правило, на гораздо больших выборках (подробно обсуждается в [14]). Однако цель настоящего исследования состояла в поиске предикторов рисков неблагоприятного исхода, которые не будут зависеть от общепринятых факторов риска и потенциально будут эффективно работать на любых выборках пациентов.

В ходе работы мы проанализировали протеом плазмы периферической крови участников исследования. Для этого мы применили таргетный протеомный анализ с использованием жидкостной хроматографии–тандемной масс-спектрометрии с мониторингом множественных реакций. Преимущества этого подхода включают хорошую воспроизводимость данных, а также его совместимость с тройными квадрупольными масс-спектрометрами, которые являются наиболее распространенными приборами в клинических лабораториях. В текущем исследовании мы использовали протокол подготовки образцов, в котором отсутствует процедура удаления основных белков (т.н. процедура «истощения»), что является важным преимуществом для потенциальных крупномасштабных клинических исследований, поскольку это не только упрощает подготовку образцов, но и сокращает время анализа и повышает воспроизводимость результатов.

В результате анализа и сравнения протеома плазмы крови в группах с позитивным и неблагоприятным прогнозом мы выявили четыре белка, которые являются предикторами сердечно-сосудистых осложнений: аполипопротеин C1 (apoC-I), фактор H системы комплемента (CFH), ди-N-ацетилхитобиаза (CTBS) и фиколин-2 (FCN2). Данные белки ранее уже рассматривались как потенциальные диагностические или прогностические биомаркеры, однако главным образом в контексте онкологических заболеваний. Так, apoC-I, участвующий в метаболизме триглицеридов и холестерина и ассоциированный с фракциями липопротеинов высокой плотности и липопротеинов очень низкой плотности в крови [15], гиперэкспрессирован на уровне белка и/или РНК в опухолевой ткани и плазме крови при раке молочной железы [16], желудка [17], шейки матки [18] и светлоклеточного рака почки [19]. Помимо этого, известно, что уровни представленности различных изоформ apoC-I в плазме крови и спинномозговой жидкости коррелируют

с консенсусными биомаркерами болезни Альцгеймера [20], что позволяет рассматривать их, как маркеры нейродегенеративных заболеваний. Лизосомальный фермент CTBS, участвующий в деградации гликопротеинов [21], может рассматриваться как фактор стадирования опухоли: снижение его уровня в крови связано с прогрессированием рака поджелудочной железы [22]. FCN2, белок плазмы крови, обеспечивающий лектин-зависимую активацию системы комплемента [23], повышен в плазме крови при раках яичника [24], а также при гепатите С [25]. Прогрессирование гепатоцеллюлярной карциномы при хронической инфекции вирусом гепатита С сопровождается повышением связывания FCN2 в плазме [26]. При этом жировая дистрофия печени связана с последовательным снижением уровня фиколина-2 в крови в зависимости от стадии фиброза [27]. Белок CFH детектируется в моче пациентов при раке мочевого пузыря [28, 29], а его уровень в спинномозговой жидкости и плазме крови является фактором стадирования и прогноза при нейродегенеративных заболеваниях (болезни Альцгеймера и множественном склерозе) [30–32]. В нашем же исследовании впервые было показано, что уровни вышеупомянутых белков в плазме статистически значимо ассоциированы с риском развития сердечно-сосудистых событий в отдаленном периоде у пациентов, перенесших ОИМ.

Стоит отметить, что в настоящем исследовании показатели липидного профиля крови при госпитализации, такие как уровни общего холестерина, ХС-ЛПНП, ХС-ЛПВН и триглицеридов, не показали себя как маркеры отдаленного прогноза у пациентов с ОИМ. Из проанализированных параметров липидного профиля только уровни ХС-ЛПНП в период наблюдения продемонстрировали статистически значимую ассоциацию с неблагоприятным прогнозом. В то же время для белка apoC-I, участвующего в обмене холестерина в организме, было показано, что его представленность в плазме при госпитализации является независимым прогностическим маркером. Возможным объяснением наблюдаемого различия является тот факт, что автоматические анализаторы оценивают общую популяцию ХС-ЛПНП/ЛПВП и общий холестерин, в то время как apoC-I может быть представлен в некой специфической популяции липопротеинов, которая и коррелирует с отдаленными прогнозами у пациентов с ОИМ.

Анализ индивидуальных ROC-кривых четырех белков показал, что два белка лучше выявляют пациентов с неблагополучным прогнозом, тем самым демонстрируя высокую чувствительность, а два, наоборот, лучше выявляют пациентов с позитивным прогнозом, таким образом демонстрируя высокую специфичность. Исходя из параметров индивидуальных прогностических моделей, становится очевидным путь к оптимизации и повышению качества прогноза – комбинирование анализа данных белков, что теоретически должно приводить к кумулятивному эффекту. Действительно, разработанный нами интегральный параметр, который учитывает уровни в плазме крови всех четырех белков, демонстрирует значительно более высокую эффективность предсказания наступления сердечно-сосудистых событий у пациентов с ОИМ, с чувствительностью 87% и специфичностью 78%, что является достаточно высокими показателями. К тому же данный параметр не зависит от уровней ХС-ЛПНП, достигаемых на фоне монотерапии статинами, и от наличия терапии блокаторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

Необходимо оговориться, что настоящее исследование обладает рядом ограничений. Во-первых, как уже упоминалось выше, работа выполнена на относительно небольшой выборке пациентов. В этой связи качество разработанной модели прогнозирования рисков развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ОИМ необходимо уточнить на расширенной выборке пациентов. Тем не менее полученные результаты и уровни их статистической значимости позволяют предположить, что обнаруженные закономерности достаточно ярко выраженны, а потому могут быть выявлены даже на относительно небольшой выборке образцов. Во-вторых, все участники исследования проходили лечение ОИМ в одном центре путем первичного чрескожного коронарного вмешательства. Это означает, что полученные результаты, вероятно, потребуют коррекции для других центров, у которых отличается количество и тип проводимых операций по реваскуляризации миокарда.

Заключение

Оценка совокупной представленности белков аполипопротеина С1, фактора Н системы комплемента, ди-N-ацетилхитобиазы и фиколина-2 в плазме крови пациентов с ОИМ при госпитализации позволяет прогнозировать риск развития сердечно-сосудистых событий в отдаленном постинфарктном периоде с чувствительностью 87% и специфичностью 78%. Полученные результаты могут способствовать более эффективному управлению рисками возникновения осложнений у пациентов с ОИМ, приводя к снижению летальности данного заболевания и повышению качества жизни пациентов. Однако для этого полученные данные нуждаются в валидации в более крупных многоцентровых исследованиях.

Финансирование

Исследование поддержано грантом Правительства Москвы на реализацию научно-практического проекта в медицине № 2312-29/22.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 30.10.2024

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2024;64(12). DOI: 10.18087/cardio.2024.12.n2801

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Martin SS, Aday AW, Almarzooq ZI, Anderson CAM, Arora P, Avery CL et al. 2024 Heart Disease and Stroke Statistics: A Report of US and Global Data From the American Heart Association. Circulation. 2024;149(8):e347–913. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001209
2. Lee SH, Hong YJ, Ahn Y, Jeong MH. Past, Present, and Future of Management of Acute Myocardial Infarction. Journal of Cardiovascular Intervention. 2023;2(2):51–65. DOI: 10.54912/jci.2022.0023
3. Moras E, Yakkali S, Gandhi KD, Virk HUH, Alam M, Zaid S et al. Complications in Acute Myocardial Infarction: Navigating Challenges in Diagnosis and Management. Hearts. 2024;5(1):122–41. DOI: 10.3390/hearts5010009
4. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). European Heart Journal. 2018;39(2):119–77. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx393
5. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. European Heart Journal. 2018;39(33):3021–104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339
6. Collet J-P, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. European Heart Journal. 2021;42(14):1289–367. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa575
7. Ministry of Health of Russian Federation. Clinical recomendations. Acute coronary syndrome with ST segment elevation electrocardiogram. Av. at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/157_2. 2020. [Russian: Министерство Здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. 2020 год. Доступно на: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/157_2]
8. Ministry of Health of Russian Federation. Clinical recomendations. Acute coronary syndrome without ST segment elevation electrocardiogram. Av. at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/157_3. 2020. [Russian: Министерство Здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы. 2020 год. Доступно на: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/157_3]
9. Ezhov MV, Sergienko IV, Kryzhanovskiy SM, Manko KS, Timoshina EV. Comparative Efficacy and Safety of Statin Monotherapy and Statin plus Ezetimibe Combination in a Real-World Setting. Diseases. 2023;11(4):168. DOI: 10.3390/diseases11040168
10. Yao J, Xie Y, Liu Y, Tang Y, Xu J. Prediction Factors of 6-Month Poor Prognosis in Acute Myocardial Infarction Patients. Frontiers in Cardiovascular Medicine. 2020;7:130. DOI: 10.3389/fcvm.2020.00130
11. Huang Y, Zhang Q, Li P, Chen M, Wang R, Hu J et al. The prognostic nutritional index predicts all-cause mortality in critically ill patients with acute myocardial infarction. BMC Cardiovascular Disorders. 2023;23(1):339. DOI: 10.1186/s12872-023-03350-4
12. Byeon J, Choo EH, Choi IJ, Lee KY, Hwang B-H, Kim CJ et al. Office-Visit Heart Rate and Long-Term Cardiovascular Events in Patients with Acute Myocardial Infarction. Journal of Clinical Medicine. 2023;12(11):3734. DOI: 10.3390/jcm12113734
13. Abu-Assi E, López-López A, González-Salvado V, Redondo-Diéguez A, Peña-Gil C, Bouzas-Cruz N et al. The Risk of Cardiovascular Events After an Acute Coronary Event Remains High, Especially During the First Year, Despite Revascularization. Revista Española de Cardiología (English Edition). 2016;69(1):11–8. DOI: 10.1016/j.rec.2015.06.015
14. Bays HE, Taub PR, Epstein E, Michos ED, Ferraro RA, Bailey AL et al. Ten things to know about ten cardiovascular disease risk factors. American Journal of Preventive Cardiology. 2021;5:100149. DOI: 10.1016/j.ajpc.2021.100149
15. Rouland A, Masson D, Lagrost L, Vergès B, Gautier T, Bouillet B. Role of apolipoprotein C1 in lipoprotein metabolism, atherosclerosis and diabetes: a systematic review. Cardiovascular Diabetology. 2022;21(1):272. DOI: 10.1186/s12933-022-01703-5
16. Sun Y, Zhang J, Guo F, Zhao W, Zhan Y, Liu C et al. Identification of Apolipoprotein C-I Peptides as a Potential Biomarker and its Biological Roles in Breast Cancer. Medical Science Monitor. 2016;22:1152–60. DOI: 10.12659/MSM.896531
17. Yi J, Ren L, Wu J, Li W, Zheng X, Du G et al. Apolipoprotein C1 (APOC1) as a novel diagnostic and prognostic biomarker for gastric cancer. Annals of Translational Medicine. 2019;7(16):380. DOI: 10.21037/atm.2019.07.59
18. Shi X, Wang J, Dai S, Qin L, Zhou J, Chen Y. Apolipoprotein C1 (APOC1): A Novel Diagnostic and Prognostic Biomarker for Cervical Cancer. OncoTargets and Therapy. 2020;13:12881–91. DOI: 10.2147/OTT.S280690
19. Cui Y, Miao C, Hou C, Wang Z, Liu B. Apolipoprotein C1 (APOC1): A Novel Diagnostic and Prognostic Biomarker for Clear Cell Renal Cell Carcinoma. Frontiers in Oncology. 2020;10:1436. DOI: 10.3389/fonc.2020.01436
20. Hu Y, Meuret C, Martinez A, Yassine HN, Nedelkov D. Distinct patterns of apolipoprotein C-I, C-II, and C-III isoforms are associated with markers of Alzheimer's disease. Journal of Lipid Research. 2021;62:100014. DOI: 10.1194/jlr.RA120000919
21. Liu B, Ahmad W, Aronson NN. Structure of the human gene for lysosomal di-N-acetylchitobiase. Glycobiology. 1999;9(6):589–93. DOI: 10.1093/glycob/9.6.589
22. Tognetti M, Sklodowski K, Müller S, Kamber D, Muntel J, Bruderer R et al. Biomarker Candidates for Tumors Identified from Deep-Profiled Plasma Stem Predominantly from the Low Abundant Area. Journal of Proteome Research. 2022;21(7):1718–35. DOI: 10.1021/acs.jproteome.2c00122
23. Kilpatrick DC, Chalmers JD. Human L-Ficolin (Ficolin-2) and Its Clinical Significance. Journal of Biomedicine and Biotechnology. 2012;2012:1–10. DOI: 10.1155/2012/138797
24. Szala A, Sawicki S, Swierzko ASt, Szemraj J, Sniadecki M, Michalski M et al. Ficolin-2 and ficolin-3 in women with malignant and benign ovarian tumours. Cancer Immunology, Immunotherapy. 2013;62(8):1411–9. DOI: 10.1007/s00262-013-1445-3
25. Hu Y -L., Luo F -L., Fu J -L., Chen T -L., Wu S -M., Zhou Y -D. et al. Early Increased Ficolin-2 Concentrations are Associated with Severity of Liver Inflammation and Efficacy of anti-Viral Therapy in Chronic Hepatitis C Patients. Scandinavian Journal of Immunology. 2013;77(2):144–50. DOI: 10.1111/sji.12014
26. Jalal PJ, King BJ, Saeed A, Adedeji Y, Mason CP, Ball JK et al. Elevated serum activity of MBL and ficolin-2 as biomarkers for progression to hepatocellular carcinoma in chronic HCV infection. Virology. 2019;530:99–106. DOI: 10.1016/j.virol.2019.02.002
27. Giraudi PJ, Salvoza N, Bonazza D, Saitta C, Lombardo D, Casagranda B et al. Ficolin-2 Plasma Level Assesses Liver Fibrosis in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. International Journal of Molecular Sciences. 2022;23(5):2813. DOI: 10.3390/ijms23052813
28. Kinders R, Jones T, Root R, Bruce C, Murchison H, Corey M et al. Complement factor H or a related protein is a marker for transitional cell cancer of the bladder. Clinical Cancer Research. 1998;4(10):2511–20. PMID: 9796985
29. Cheng Z-Z, Corey MJ, Pärepalo M, Majno S, Hellwage J, Zipfel PF et al. Complement Factor H as a Marker for Detection of Bladder Cancer. Clinical Chemistry. 2005;51(5):856–63. DOI: 10.1373/clinchem.2004.042192
30. Lu G, Liu W, Huang X, Zhao Y. Complement factor H levels are decreased and correlated with serum C-reactive protein in late-onset Alzheimer's disease. Arquivos de Neuro-Psiquiatria. 2020;78(2):76–80. DOI: 10.1590/0004-282x20190151
31. Hu WT, Watts KD, Tailor P, Nguyen TP, Howell JC, Lee RC et al. CSF complement 3 and factor H are staging biomarkers in Alzheimer's disease. Acta Neuropathologica Communications. 2016;4(1):14. DOI: 10.1186/s40478-016-0277-8
32. Ingram G, Hakobyan S, Hirst CL, Harris CL, Pickersgill TP, Cossburn MD et al. Complement regulator factor H as a serum biomarker of multiple sclerosis disease state. Brain. 2010;133(6):1602–11. DOI: 10.1093/brain/awq085