

УДК 616.127-005.8

ФАКТОРЫ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА, ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА И РЕГУЛЯЦИИ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST

А.А. Иноземцева¹, В.В. Кашталап¹, О.Л. Барбараш¹, Л.А. Гордеева², Е.Н. Усольцева¹¹Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний", Кемерово²Федеральное государственное бюджетное учреждение науки "Институт экологии человека" СО РАН, Кемерово
E-mail: nastya060988@yandex.ru

THE CARDIOVASCULAR RISK FACTORS, GENETIC POLYMORPHISM OF LIPID METABOLISM, AND ARTERIAL HYPERTENSION IN PATIENTS WITH ST-SEGMENT ELEVATION MYOCARDIAL INFARCTION

А.А. Inozemtseva¹, V.V. Kashtalap¹, O.L. Barbarash¹, L.A. Gordeeva², E.N. Usoltseva¹¹Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo²Federal State Budgetary Scientific Institution "Institute of Human Ecology", SB RAS, Kemerovo

Цель: оценить наличие ассоциации между полиморфизмами генов *APOA1* (rs670), *APOA5* (rs662799) и *ACE* (rs4646994) и традиционными факторами риска ишемической болезни сердца (ИБС) у пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST (ИМпST). Материал и методы. В исследование включены 358 пациентов с диагнозом ИМ. Всем пациентам проводились традиционные для больных ИМ обследование и лечение. На 2–14-е сутки был проведен забор крови с последующим генотипированием. Оценивались клинико-анамнестические показатели в течение госпитализации. Статистическая обработка результатов осуществлялась с помощью пакета прикладных программ STATISTICA 8.0 for Windows компании StatSoft, Inc (USA), а также с использованием генетических калькуляторов (ГЕНЭКСПЕРТ). Результаты. Носительство аллели T полиморфизма T-1131C гена *APOA5* ассоциировалось с наличием перенесенного ИМ в анамнезе (OR=1,75, 95% CI=1,05–2,92, p=0,04), а также с наличием острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) в анамнезе (OR=3,4, 95% CI=1,16–11,38, p=0,02), сахарным диабетом (СД) – OR=2,29, 95% CI=1,03–5,11, p=0,04. Аллель A гена *APOA1* обладала протективным эффектом в отношении наличия хронической сердечной недостаточности (ХСН) – OR=0,32; 95% CI=0,14–0,73; p=0,01. Была найдена связь аллели I гена *ACE* с наличием стенокардии в анамнезе (OR=1,56, 95% CI=1,08–2,26, p=0,02). Заключение. Некоторые полиморфные варианты генов, ассоциированных с нарушениями липидного обмена и формированием артериальной гипертензии – АГ (*APOA1*, *APOA5*, *ACE*), связаны с традиционными факторами сердечно-сосудистого риска, что может быть использовано в дополнительной оценке клинической тяжести пациентов с ИМпST.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, генетический полиморфизм, липидный обмен, факторы риска.

Aim: to evaluate the associations between polymorphisms of the *APOA1* (rs670), *APOA5* (rs662799) and *ACE* (rs4646994) genes and traditional risk factors for CHD in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. Materials and Methods: A total of 58 STEMI patients, admitted in the Kemerovo Cardiology Clinic for diagnosis and treatment, were included in the study. Blood samples for genotyping were collected at days 2–14. Clinical and demographic data, laboratory and instrumental findings were assessed. Data analysis was performed using the STATISTICA software (version 8.0; StatSoft, Tulsa, Oklahoma) and the genetic calculators (GeneXpert) with the construction of different inheritance models. Results: Carriership of the T allele of the T-1131C *APOA5* polymorphism was associated with the presence of myocardial infarction in anamnesis (OR=1.75, 95% CI=1.05–2.92, p=0.04), acute cerebrovascular events (cerebral vascular accidents) in history (OR=3.4, 95% CI=1.16–11.38, p=0.02), and diabetes mellitus (DM) (OR=2.29, 95% CI=1.03–5.11, p=0.04). The A allele of the *APOA1* gene had a protective effect against the presence of chronic heart failure (OR=0.32; 95% CI=0.14–0.73; p=0.01). Carriership of the I allele of the *ACE* gene was associated with the presence of angina in history (OR=1.56, 95% CI=1.08–2.26, p=0.02). Conclusion: Certain polymorphic variants of genes, involved in lipid metabolism and arterial hypertension (*APOA1*, *APOA5*, *ACE*), are associated with traditional cardiovascular risk factors that can be used in further evaluation of the clinical severity of patients with STEMI.

Key words: myocardial infarction, genetic polymorphism, lipid metabolism, cardiovascular risk factors.

ИБС и наиболее грозное ее проявление – ИМ по-прежнему являются основной причиной смертности как в России, так и в зарубежных странах. В последние десятилетия удалось достичь снижения смертности от первичного ИМ, однако уровень смертности от повторных ИМ остается недопустимо высоким [3].

Выявление традиционных факторов риска, таких как возраст, СД, ожирение, курение, наличие постинфарктного кардиосклероза (ПИКС), ОНМК в анамнезе и ХСН, является значимым для стратификации группы пациентов высокого риска ИБС и ИМ. Однако существующие шкалы стратификации сердечно-сосудистого риска, ос-

нованные на подсчете традиционных факторов риска, не всегда эффективны. Часто сердечно-сосудистые события (ССС) развиваются в группах с низким и промежуточным рисками, в связи с чем требуется расширение спектра показателей в риск-стратификации [4].

До сих пор нет ясности в патогенетических связях между наличием традиционных факторов риска, развитием метаболических нарушений и дебютом ИБС, в связи с чем в настоящее время все большее внимание уделяется однонуклеотидным заменам (SNP) в генах, ответственных за метаболические процессы в организме. Известно более 150 генов, в которых SNP ассоциированы с предрасположенностью к сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ) [9]. Любой отдельный SNP объясняет 1–8% от общего риска заболевания в популяции, что может показаться незначительным, но аддитивный эффект нескольких таких факторов риска может составлять от 20 до 70% общего риска, обусловленного генетическими факторами.

Известно, что метаболизм липидов, его патологические изменения, приводящие к прогрессированию атеросклероза, лежат в основе развития ИБС и ИМ [11]. Роль апополипротеинов в липидном обмене достаточно велика, они выполняют большое количество функций [8]. Найдена связь между различными концентрациями апополипротеинов в крови и прогрессированием коронарного атеросклероза и ИБС [7].

В связи с этим большой интерес при изучении развития ИМ представляет полиморфизм генов, кодирующих разные апобелки. Генный кластер *APOA1/C3/A4/A5* (хромосома 11q23) играет важную роль в метаболизме липопротеинов.

Еще одним геном-кандидатом, который может предрасполагать к ИБС и ИМ, является ген, кодирующий ангиотензинпревращающий фермент (*ACE*). Установлен ряд полиморфизмов гена *ACE* (хромосома 17q23), один из них обусловлен наличием (*Ins*) или отсутствием (*Del*) элемента *Alu* размером 287 пар оснований в интроне 16 [13]. Полиморфизм *Alu Ins/Del (I/D, rs4646994)* ассоциирован с разной степенью экспрессии гена. Вариант *D* связан с более активной выработкой фермента и может быть фактором риска АГ у людей [2]. Однако работ, анализирующих ассоциацию гена *ACE* с развитием ИМ, крайне мало.

Оценка генетического полиморфизма переносит акцент на изучение факторов изменчивости, в клиническом отношении это означает развитие принципа индивидуализации в анализе клинических проявлений болезни и расширение учения о предрасполагающих факторах. Таким образом, выделение неблагоприятных генотипов, ассоциированных с традиционными факторами риска ИБС, позволит выделять группу высокого сердечно-сосудистого риска и модифицировать факторы риска, а также предупреждать некоторые из них еще до их появления.

Цель данного исследования: оценить наличие ассоциации между полиморфизмами генов *APOA1* (rs670), *APOA5* (rs662799) и *ACE* (rs4646994) и традиционными факторами риска ИБС у пациентов с ИМпСТ.

Материал и методы

В исследование было включено 358 пациентов, поступивших с диагнозом ИМ в Кемеровский кардиологический диспансер (ККД), из них 242 (67,2%) мужчины и 116 (32,8%) женщин. Средний возраст составил $61,8 \pm 11,1$ лет. Критериями включения были:

- 1) установленный согласно критериям ВНОК (2007) диагноз ИМпСТ давностью до 12 ч от начала заболевания;
- 2) подписанное больным информированное согласие на участие в исследовании;
- 3) полнота обследования: проведение забора крови для выделения ДНК с последующим генотипированием.

К критериям исключения относились:

- 1) возраст моложе 18 лет;
- 2) сопутствующие отягощающие состояния (онкологические заболевания, наличие терминальной почечной, гепатоцеллюлярной недостаточности, острые инфекционные заболевания или обострение хронических, психические заболевания);
- 3) ИМ, развившийся во время плановой реваскуляризации – чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) или коронарного шунтирования (КШ).

Все пациенты участвовали в исследовании добровольно и были полностью информированы о его дизайне и целях. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом НИИ КПССЗ.

При поступлении в стационар большинству пациентов в течение первых 12 ч проводилась коронароангиография (КАГ) для оценки характера поражения коронарного русла и выявления инфарктзависимой артерии по стандартной методике Джадкинса на ангиографических установках Coroscor фирмы Siemens (ФРГ) и Innova-3100. Более чем половине больных – 240 (66,7%) – проведена реперфузия путем ЧКВ. В течение первых трех суток гос-

Таблица 1

Клинико-anamnestическая характеристика больных ИМ

Показатели	n (%)
Артериальная гипертензия	266 (73,9)
Возраст старше 65 лет	136 (38,0)
Постинфарктный кардиосклероз	74 (20,6)
Стенокардия	208 (57,8)
СД 2-го типа	44 (12,2)
Избыточная масса тела	144 (40,0)
Курение	186 (51,6)
ХСН III–IV ФК	32 (8,9)
ОНМК	28 (7,8)
Фибрилляция предсердий (ФП)	38 (10,6)
Острая сердечная недостаточность (ОСН) при поступлении в стационар Killip II–IV класса	74 (20,6)
Семейный анамнез ИБС	138 (38,3)
Высокий риск по шкале TIMI (6 баллов и выше)	86 (23,9)
Наличие мультифокального атеросклероза	140 (38,9)
Фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) ниже 40% при поступлении в стационар	56 (15,6)

питализации пациентам проводилась эхокардиография на аппарате “Sonos 2500” (Hewlett Packard).

Клинико-анамнестическая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Пациентам проводилось стандартное медикаментозное лечение ИБС: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, бета-блокаторы, статины, антиагреганты.

Всем пациентам были проведены следующие лабораторные исследования: общий анализ крови, липидограмма при поступлении, на 2–14-е сутки была забрана кровь с последующим генотипированием. Выделение ДНК из лимфоцитов периферической крови проводили с помощью метода фенол-хлороформной экстракции с последующим осаждением этанолом. Образцы ДНК хранили при температуре -20°C .

Для молекулярно-генетического анализа полиморфизма генов *APOA1* (rs670), *APOA5* (rs662799) и *ACE* (rs4646994) использовали коммерческие тест-системы ООО “СибДНК” (Новосибирск). Амплификацию проводили с помощью системы детекции ПЦР в режиме реального времени (Real-time) – CFX96 (Bio-Rad, США) и программируемого термоциклера НПФ “ДНК-технология” (Россия). Общий объем реакционной смеси составил 20 мкл.

Типирование полиморфизма гена *APOA1* (-75 G>A) осуществляли с помощью ПЦР/ПДРФ (полиморфизма длин рестрикционных фрагментов). Амплификацию проводили при следующих условиях: денатурация (95°C , 3'), 38 циклов в режиме $94^{\circ}\text{C} - 7''$; $60^{\circ}\text{C} - 7''$; $72^{\circ}\text{C} - 20''$, заключительный синтез (72°C , 2'). Для идентификации аллелей гена *APOA1* ПЦР продукты гидролизуют при 37°C в течение 16 ч эндонуклеазой рестрикции Msp I (ООО “СибЭнзим, Новосибирск). Полноту гидролиза оценивали по результатам электрофореза в 7%-ном полиакриламидном геле с последующей окраской в растворе бромистого этидия. Типирование полиморфизма гена *APOA5* (с.-1131 T>C) осуществляли методом аллель-специфической Real-time ПЦР с интеркалирующим флуоресцентным красителем SYBR GreenI и анализом кривых плавления. Амплификацию проводили при следующих условиях: начальная денатурация 3' при 95°C , 48 циклов в режиме: денатурация 5" при 95°C , отжиг праймеров 5" при $64,0^{\circ}\text{C}$, элонгация 5" при 72°C , заключительный син-

тез 10" при 77°C (каждый шаг сопровождался регистрацией флуоресцентного сигнала в диапазонах, соответствующих интервалам флуоресценции SYBR GreenI). Ожидаемая температура плавления продуктов амплификации для гена *APOA5* (с.-1131 T>C) составила 85°C . Типирование полиморфизма гена *ACE* I/D(rs4646994) проводили методом TaqMan Real-time ПЦР. Реакцию амплификации проводили в следующих условиях: начальная денатурация 3' при 96°C ; затем 40 циклов, включающих денатурацию при $96^{\circ}\text{C} - 8''$, отжиг праймеров и последующую элонгацию при $60^{\circ}\text{C} - 35''$ (каждый шаг сопровождался регистрацией флуоресцентного сигнала в диапазонах, соответствующих интервалам флуоресценции флуорофоров FAM и R6G).

Статистическая обработка результатов осуществлялась с помощью пакета прикладных программ STATISTICA 8.0 for Windows компании StatSoft, Inc (USA), а также с использованием генетических калькуляторов (ГЕНЭКС-ПЕРТ) с построением мультипликативной, общей и аддитивной моделей наследования. При оценке статистической значимости различий качественных показателей строились таблицы сопряженности с последующим расчетом критерия χ^2 Пирсона. При сравнении данных рассчитывалось отношение шансов (OR) и 95%-ный доверительный интервал (CI). Статистически значимыми различия признавались при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В таблице 2 представлено распределение аллелей и генотипов полиморфизма T-1131C гена *APOA5* в зависимости от наличия ПИКС, ОНМК и СД в анамнезе данных пациентов. У пациентов с наличием в анамнезе перенесенного ИМ выявлены различия по распределению аллелей и генотипов – $\chi^2=9,07$, $d(f)=2$, $p=0,01$.

Так, генотип TT гена *APOA5* чаще выявлялся у пациентов с ПИКС (81,1% против 64,8% соответственно) и был ассоциирован с риском развития повторного, а не первичного ИМ (OR=2,3, 95% CI=1,19–4,60). Подобная закономерность наблюдалась и при сравнении частот выявления аллелей гена *APOA5* в этих подгруппах. Аллель -1131T гена *APOA5* чаще выявлялась у пациентов с ПИКС (86,5% против 78,5%; $\chi^2=4,20$, $d(f)=1$, $p=0,04$). У носителей аллели -1131T гена *APOA5* риск регистрации ПИКС увеличивался более чем в полтора раза (OR=1,75; 95% CI=1,05–2,92).

Частоты встречаемости генотипов гена *APOA5* у пациентов в зависимости от наличия ОНМК были сопоставимыми – $\chi^2=4,98$, $d(f)=2$, $p=0,08$. Однако аллель -1131T чаще выявлялась у пациентов с ОНМК (92,9% против 79,1%; $\chi^2=5,32$, $d(f)=1$, $p=0,02$). Носительство же аллели -1131T гена *APOA5* было ассоциировано с риском развития ОНМК (OR=3,4; 95% CI=1,16–11,38).

Подобная закономерность наблюдалась при сравнении частот встречаемости генотипов гена

Таблица 2

Частоты распределения генотипов и аллелей гена *APOA5*

Генотипы/аллели	ПИКС (n=358)		ОНМК (n=358)		СД (n=358)	
	+	-	+	-	+	-
	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)
TT	60 (81,1)	184 (64,8)	24 (85,7)	220 (66,7)	36 (81,8)	208 (66,2)
CC	6 (8,1)	22 (7,7)	0	28 (8,5)	2 (4,5)	26 (8,3)
Всего (по столбцам)	74 (100)	284 (100)	28 (100)	330 (100)	44(100)	314 (100)
T	128 (86,5)	446 (78,5)	52 (92,9)	522 (79,1)	78 (88,6)	496 (79,0)
C	20 (13,5)	122 (21,5)	4 (7,1)	138 (20,9)	10 (11,4)	132 (21,0)
Всего	148 (100)	568 (100)	56 (100)	660 (100)	88 (100)	628 (100)
χ^2 ; d(f)=1; p-value	4,20; 0,04		5,32; 0,02		3,94; 0,04	

Примечание: здесь и далее “+” – наличие патологии, “-” – отсутствие патологии.

APOA5 у пациентов с наличием и отсутствием СД. Обнаружено, что аллель *-1131T* чаще встречалась у пациентов с СД (88,6% против 79,0%; $\chi^2=3,94$, $d(f)=1$, $p=0,04$) и была ассоциирована с двукратным увеличением риска СД ($OR=2,0$; 95% $CI=1,00-4,39$). Для других факторов риска, таких как пожилой возраст, АГ, курение, ожирение, семейный анамнез ИБС, наличие мультифокального атеросклероза, различий в распределении аллелей гена *APOA5* получено не было.

Достоверно различались частоты распределения аллелей гена *APOA1* у пациентов с наличием тяжелой (III–IV класс по NYHA) ХСН на момент поступления в стационар. Данные распределения частот представлены в таблице 3.

Частоты встречаемости генотипов гена *APOA1* у пациентов в зависимости от наличия тяжелой ХСН были сопоставимыми ($\chi^2=5,06$, $d(f)=2$, $p>0,05$). Однако аллель *A* гена *APOA1* чаще выявлялась у пациентов без тяжелой ХСН (26,7% против 12,5%; $\chi^2=6,19$, $d(f)=1$, $p=0,01$). По-видимому, аллель *A* гена *APOA1* обладает протективным эффектом в отношении развития тяжелой ХСН ($OR=0,32$; 95% $CI=0,14-0,73$). По другим факторам риска достоверных различий ни по частоте распределения аллелей, ни по частоте распределения генотипов получено не было.

Полиморфизм *I/D* (*rs4646994*) гена *ACE* для большинства анализируемых клинико-анамнестических характеристик не показал различий по частоте распределения аллелей и генотипов, что, скорее всего, связано с относительно небольшой выборкой. Вместе с тем были выявлены различия по частоте встречаемости аллелей и генотипов у пациентов с наличием и отсутствием предшествующей стенокардии в анамнезе (табл. 4).

Из таблицы 4 видно, что распределение частот встречаемости генотипов гена *ACE* у пациентов с наличием предшествующей стенокардии и без нее имело статистически значимые различия – $\chi^2=6,51$, $d(f)=2$, $p=0,04$. Так, генотип *II* гена *ACE* чаще выявлялся у пациентов с предшествующей стенокардией, чем при ее отсутствии (72,1% против 62,7% соответственно) и был ассоциирован с развитием ИМ на фоне предшествующей стенокардии ($OR=1,56$, 95% $CI=1,08-2,26$, $p=0,02$).

Таким образом, нами выявлено, что носительство генотипа *-75G APOA1* (*rs670*), *-1131T APOA5* (*rs662799*) и *D*

ACE (*rs4646994*) ассоциируется с некоторыми факторами сердечно-сосудистого риска и является неблагоприятным в отношении развития ИМ.

Известно, что ген *APOA5* кодирует аполипопротеин А-5, который входит в состав липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и необходим для транспорта триглицеридов (ТГ) внутри клетки [12]. В проведенном нами исследовании выявлена связь аллели *T* гена *APOA5* с наличием ПИКС, ОНМК и СД в анамнезе пациентов с ИМ. Анализ литературы позволил прийти к заключению, что ранее проводимые исследования изучали лишь ассоциацию гена *APOA5* с показателями липидного спектра, не сопоставляя с клинико-анамнестическими особенностями заболевания. Так, в исследовании Yin Rui-Xing et al. (2011), включавшем 1030 человек без диагностированного атеросклероза, СД и ИБС [16], было достоверно найдено, что наличие аллели *-1131C APOA5* ассоциируется с более высоким уровнем ТГ и значительным снижением уровня ЛПВП. В мета-анализе 37 исследований (2010) с участием 37859 человек, проведенном Tongfeng Zhao et al. [14], были подтверждены те же связи.

Ген *APOA1* кодирует аполипопротеин А-1, который является основным компонентом ЛПВП и представляет собой ключевой белок обратного транспорта холестерина. Установлено, что мутации в регуляторных областях гена *APOA1* могут изменять уровень экспрессии гена и влиять на концентрацию аполипопротеина А-1 в плазме крови. Данные при оценке влияния генетического полиморфизма *APOA1* на клиническую составляющую немногочисленны и крайне противоречивы. С одной стороны, у пациентов с нестабильной стенокардией и отягощенным семейным анамнезом в исследовании Ф.М. Бекметовой с соавт. [1] найдено, что сочетание аллели *A -75G>A* полиморфизма гена *APOA1* и *E4* полиморфизма гена *APOE* связано с семейным анамнезом ИБС и более высокой частотой хирургических реваскуляризации, с другой стороны, в исследовании В.В. Мирошниковой с соавт. у 406 жителей Санкт-Петербурга [6] полиморфизм *-75 G>A* не показал достоверной корреляции с концентрацией ЛПВП в плазме крови и с развитием атеросклероза. Анализ липидного спектра в зависимости от различных генотипов гена *APOA1* исследовался ранее: так, в исследовании Куо-Лiong Chien et al. [10] при оценке уровня ТГ и ЛПВП в за-

Таблица 3

Частоты распределения генотипов и аллелей гена *APOA1*

Генотипы/аллели	ХСН III–IV ФК в анамнезе (n=358)	
	+	–
	абс. (%)	абс. (%)
GG	26 (81,2)	182 (55,8)
GA	4 (12,5)	114 (35,0)
AA	2 (6,3)	30 (9,2)
Всего	32 (100)	326 (100)
χ^2 ; $d(f)=2$; p -value	5,06; >0,05	
G	56 (87,5)	478 (73,3)
A	8 (12,5)	174 (26,7)
Всего	64 (100)	652 (100)
χ^2 ; $d(f)=1$; p -value	6,19; 0,01	

Таблица 4

Частоты генотипов и аллелей гена *ACE*

Генотипы/аллели	Предшествующая стенокардия (n=358)	
	+	–
	абс. (%)	абс. (%)
II	150 (72,1)	94 (62,7)
ID	46 (22,1)	40 (26,7)
DD	12 (5,8)	16 (10,6)
Всего:	208 (100)	150 (100)
χ^2 ; $d(f)=2$; p -value	6,51; 0,04	
I	346 (83,2)	228 (76)
D	70 (16,8)	72 (24)
Всего:	416 (100)	300 (100)
χ^2 ; $d(f)=1$; p -value	5,64; 0,01	

висимости от различных генотипов в кластере генов *APOA1/C3/A4/A5* у 823 жителей Тайваня доказано, что генотип *AA* гена *APOA1* -75G>A является более благоприятным и связан с низким соотношением ТГ/ЛПВП по сравнению с генотипом *GG*. Нами найдено, что аллель *A* гена *APOA1* обладает протективным эффектом, у ее носителей реже встречалась тяжелая ХСН. Таким образом, наши данные сопоставимы с данными литературы, и носители аллели *A* имеют не только благоприятный липидный профиль, но и меньшее количество неблагоприятных факторов.

У носителей аллели *I* гена *ACE* чаще наблюдалась предшествующая острому событию стенокардия, следовательно, у носителей аллели *D* дебютом ИБС являлся ИМ, что является крайне неблагоприятным фактором. Полученные нами данные совпадают с результатами ранее проведенных исследований. Так, аллель *D* часто ассоциировалась с развитием ИБС, а также с неблагоприятным прогнозом при ИБС. В исследовании Н.А. Малыгиной с соавт. у пациентов разных возрастных групп с разными вариантами течения ИБС [5] было найдено, что у лиц с генотипом *DD* чаще развиваются ИМ, а также жизнеугрожающие нарушения ритма после ИМ и тяжелая сердечная недостаточность. По данным многоцентрового двухлетнего исследования REGRESS, ИМ развивался чаще у лиц-носителей генотипа *DD* [15].

Таким образом, носители генотипа -75G*APOA1* (*rs670*), -1131T*APOA5* (*rs662799*) и D*ACE* (*rs4646994*) обладают большим количеством факторов риска ИБС и принадлежат к группе высокого риска развития ИМ. Тщательная первичная профилактика ИБС, модификация факторов риска, а также более раннее и агрессивное лечение ИБС у этой категории лиц, возможно, позволяют предотвратить развитие ИМ и его неблагоприятных исходов.

Заключение

Отдельные полиморфные варианты генов липидного обмена и АГ (*APOA1*, *APOA5*, *ACE*) ассоциированы с традиционными факторами сердечно-сосудистого риска, что может быть использовано в дополнительной оценке клинической тяжести пациентов с ИМпСТ.

Литература

1. Бекметова Ф.М., Хан Л.Э., Хашимов Ш.У. и др. Клиническое значение полиморфизма генов липидтранспортной системы у больных нестабильной стенокардией с отягощенным семейным анамнезом // Евразийский кардиологический журнал. – 2013. – № 2. – С. 51–61.
2. Бражников В.А. Полиморфные маркеры *I/D* и *G7831A* гена фермента, превращающего ангиотензин I, и гипертрофия миокарда у больных артериальной гипертензией // Кардиология. – 2003. – № 2. – С. 44–49.
3. Гарганеева А.А. и др. «Регистр острого инфаркта миокарда» как информационная популяционная система оценки эпидемиологической ситуации и медицинской помощи больным острым инфарктом миокарда // Сердце. – 2013. – № 1. – С. 37–41.
4. Зыков М.В., Барбараш О.Л., Зыкова Д.С. и др. Сравнительная характеристика шкал прогнозирования госпитальной летальности у больных инфарктом миокарда // Российский

- кардиологический журнал. – 2012. – № 1. – С. 11–16.
5. Малыгина Н.А., Костомарова И.В., Мелентьев И.А. и др. Молекулярно-генетические маркеры для прогноза течения ишемической болезни сердца у больных старших возрастных групп // Российский кардиологический журнал. – 2009. – № 4. – С. 68–72.
6. Мирошникова В.В., Родыгина Т.И., Демина Е.П. и др. Ассоциации генетических вариантов апопротеина А1 с развитием атеросклероза у жителей Санкт-Петербурга // Экологическая генетика человека. – 2010. – № 2. – С. 24–28.
7. Рагино Ю.И., Чернявский А.М., Еременко Н.В. и др. Ключевые лабораторно-диагностические биомаркеры коронарного атеросклероза // Кардиология. – 2011. – № 3. – С. 42–46.
8. Титов В.Н. Клиническая биохимия жирных кислот, липидов и липопротеинов. Гиполипидемическая терапия и профилактика атеросклероза // Клинико-лабораторный консилуим. – 2014. – № 1. – С. 4–29.
9. Шляхто Е.В., Конради А.О. Роль генетических факторов в ремоделировании сердечно-сосудистой системы при гипертонической болезни // Артериальная гипертензия. – 2002. – № 3. – С. 21–25.
10. Kuo-Liong Chien, Ming-Fong Chen, Hsiu-Ching Hsu et al. Genetic association study of *APOA1/C3/A4/A5* gene cluster and haplotypes on triglyceride and HDL cholesterol in a community-based population // Clinica Chimica Acta. – 2008. – Vol. 388. – P. 78–83.
11. Libby P, Nahrendorf M, Weissleder R. Molecular imaging of atherosclerosis: a progress report // Tex. Heart Inst. J. – 2010. – Vol. 37, No. 3. – P. 324–327.
12. O'Brien P, Alborn W., Sloan J. The novel apolipoprotein A5 present in human serum, is associated with VLDL, HDL, and chylomicrons, and circulates at very low concentrations compared with other apolipoproteins // Clinical Chemistry. – 2005. – № 2. – P. 351–359.
13. Staessen J.A., Wang J.G., Ginocchio G. The deletion/insertion polymorphism of the converting enzyme gene and cardiovascular-renal risk // J. Hypertens. – 1997. – Vol. 15. – P. 1579–1592.
14. Tongfeng Zhao, Jiangpei Zhao. Association of the apolipoprotein A5 gene -1131 T>C polymorphism with fasting blood lipids: a meta-analysis in 37859 subjects // BMC Medical Genetic [Электронный ресурс]. – 2010. – URL: <http://www.biomedcentral.com/1471-2350/11/120> (дата обращения 05.09.2015 г.).
15. Van Geel P.P., Pinto Y.M., Zwinderman A.H. et al. Synergistic effects of angiotensin converting enzyme and angiotensin-II type 1 receptor gene polymorphisms on ischaemic events // XX Congress of the European society of Cardiology. – 2001. – Abstract. – P. 386.
16. Yin Rui-Xing, Yi-Yang Li, Chao-Qiang Lai. Apolipoprotein A1/C3/A5 haplotypes and serum lipid levels // Lipids in health and disease. – 2011. – Vol. 10(140). – P. 1–16.

Поступила 10.09.2015

Сведения об авторах

Иноземцева Анастасия Анатольевна, очный аспирант Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний».

Адрес: 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6.

E-mail: nastya060988@yandex.ru.

Капитан Василий Васильевич, канд. мед. наук, заведующий лабораторией патофизиологии мультифо-

кального атеросклероза Федерального государственного бюджетного научного учреждения “Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний”.

Адрес: 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6.

E-mail: v_kash@mail.ru.

Барбараш Ольга Леонидовна, докт. мед. наук, профессор, директор Федерального государственного бюджетного научного учреждения “Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний”.

Адрес: 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6.

E-mail: olb61@mail.ru.

Гордеева Людмила Александровна, канд. биол. наук, заведующая лабораторией иммуногенетики Федерального государственного бюджетного учреждения науки “Институт экологии человека” Сибирского отделения Российской академии наук.

Адрес: 650029, г. Кемерово, Ленинградский пр., 10.

E-mail: gorsib@rambler.ru.

Усольцева Екатерина Николаевна, канд. мед. наук, научный сотрудник лаборатории патофизиологии мультифокального атеросклероза Федерального государственного бюджетного научного учреждения “Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний”.

Адрес: 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6.

E-mail: usen84@yandex.ru.

УДК 616.127-005.8

ВЛИЯНИЕ ИНОТРОПНОЙ МИОКАРДИАЛЬНОЙ ПОДДЕРЖКИ НА ПОКАЗАТЕЛИ ВАРИАбельНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У ПАЦИЕНТОВ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА, ОСЛОЖНЕННЫМ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Н.И. Тарасов¹, Л.Ю. Чеснокова², Н.Б. Лебедева³, Л.К. Исаков¹, М.Н. Синькова¹

¹ГБОУ ВПО “Кемеровская государственная медицинская академия” Минздрава России

²МБУЗ “Кемеровский кардиологический диспансер”

³ФГБНУ “Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний”, Кемерово

E-mail: tarassov53@mail.ru

THE EFFECTS OF INOTROPIC MYOCARDIAL SUPPORT ON HEART RATE VARIABILITY IN PATIENTS WITH MYOCARDIAL INFARCTION COMPLICATED BY HEART FAILURE

N.I. Tarasov¹, L.Yu. Chesnokova², N.B. Lebeldeva³, L.K. Isakov¹, M.N. Sinkova¹

¹Kemerovo State Medical Academy

²Municipal Budgetary Institution “Kemerovo Cardiology Dispensary”

³Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo

Цель исследования: изучить влияние инотропной миокардиальной поддержки левосименданом на спектральные и временные показатели variability сердечного ритма (BPC) у пациентов с инфарктом миокарда (ИМ), осложненным сердечной недостаточностью (CH). Материал и методы. 153 пациента с Q-позитивным ИМ, осложненным CH Killip II–III, в возрасте от 34 до 84 лет – средний возраст 60 (54; 69) лет, составили две сопоставимые группы: пациенты 1-й группы (n=104) в дополнение к стандартной терапии получали левосимендан, пациенты 2-й группы (n=49) левосимендан не получали. Суточное мониторирование ЭКГ с оценкой BPC проводилось дважды: на 1–2-е сутки (до введения левосимендана в 1-й группе) и 5–6-е сутки ИМ. Результаты. Пациенты обеих групп не различались по частоте регистрации и видам аритмий в подостром периоде ИМ. Исходные параметры BPC были сопоставимы в обеих группах. Отмечалось значительное снижение ряда временных (SDNN, r-MSSD, pNN50) и спектральных (TP, LF, HF) параметров на 1–2-е сутки ИМ в обеих группах. В подостром периоде ИМ BPC повышалась в обеих группах, однако на фоне введения левосимендана более существенно улучшились временные показатели (SDNN, r-MSSD, pNN50), увеличилась не только спектральная мощность низкочастотного спектра (LF), отражающего симпатический тонус, но и мощность высокочастотного спектра (HF), характеризующего парасимпатическое влияние на сердечный ритм, что косвенно может свидетельствовать о нивелировании вегетативного дисбаланса. Количество пациентов с показателем SDNN ниже 50 мс, являющимся значимым предиктором неблагоприятного прогноза, в 1-й группе уменьшилось в два раза, во 2-й группе – не изменилось. Заключение. Устранение вегетативного дисбаланса и гиперсимпатикотонии может являться одним из механизмов реализации поло-